

Aus der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

in Zusammenarbeit mit der

Klinik für Anästhesiologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

**Untersuchungen zur Gerinnungsaktivierung und
systemischen Fibrinolyse bei transurethraler Resektion der
Prostata (TUR-P) im Vergleich zu transurethraler
Resektion der Harnblase (TUR-B)**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät –

vorgelegt von

Gero Lörken

aus Neuss

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Joachim Siemens

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Wagner

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2006

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.11.2006

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	01
1.1	Prostatachirurgie und Hämostase.....	01
1.2	Physiologie der Hämostase.....	03
1.2.1	Primäre Blutstillung.....	04
1.2.2	Sekundäre Blutstillung.....	04
1.2.3	Antikoagulatorisches System.....	05
1.2.4	Fibrinolytisches System.....	05
1.3	Zielsetzung und Fragestellung.....	06
2	Material und Methoden	08
2.1	Patientenkollektiv.....	08
2.1.1	Ausschlußkriterien.....	10
2.1.2	Thromboseprophylaxe.....	11
2.1.3	Anästhesie.....	11
2.2	Messzeitpunkte und Blutentnahmen.....	12
2.3	Blutentnahmematerial.....	12
2.4	Parameter/durchgeführte Tests.....	13
2.5	Testprinzipien und Hersteller.....	17
2.6	Statistik.....	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Globalteste der Blutgerinnung.....	21
3.1.1	Thromboplastinzeit (Quick-Wert).....	21
3.1.2	aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT).....	22
3.1.3	Thrombinzeit (TZ).....	23

3.1.4	Thrombozyten	24
3.1.5	Fibrinogen.....	25
3.2	prokoagulatorische Marker.....	26
3.2.1	Prothrombinfragmente F ₁₊₂	26
3.2.2	Thrombin-Antithrombin-Komplex: TAT.....	27
3.2.3	Fibrinmonomere (FM).....	29
3.3	Inhibition der Blutgerinnung.....	30
3.3.1	Antithrombin	30
3.4	Aktivität des fibrinolytischen Systems.....	31
3.4.1	Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexe (PAP).....	31
3.4.2	D-Dimere.....	32
3.5	Inhibition des fibrinolytischen Systems.....	33
3.5.1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)	33
3.6	Thrombozytenaktivierung.....	34
3.6.1	β -Thromboglobulin.....	34
3.6.2	Mittleres Thrombozyten Volumen (MPV).....	35
3.7	Indikatoren für den Blutverlust und die Hämodilution.....	36
3.7.1	Hämoglobin (Hb).....	36
3.7.2	Hämatokrit.....	38
4	Diskussion	39
4.1	Globalteste, Fibrinogen und Thrombozyten.....	41
4.2	prokoagulatorische Marker.....	44
4.3	Inhibition der Blutgerinnung.....	47
4.4	Aktivität des fibrinolytischen Systems.....	48
4.5	Inhibition des fibrinolytischen Systems.....	51
4.6	Thrombozytenaktivierung.....	52
5	Zusammenfassung	57

6	Literaturverzeichnis	59
7	Anhang	74
7.1	Abkürzungsverzeichnis	74
7.2	Tabellen.....	76
8	Danksagung	79
9	Lebenslauf	80

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Prostatachirurgie und Hämostase

Neben den bekannten Ursachen für eine Blutung wie zum Beispiel ein Gerinnungs-Faktorenmangel beschrieb Nilsson 1975 einen lokalen fibrinolytischen Effekt auf Grund einer Imbalanz zwischen Hyperfibrinolyse und gleichzeitig normaler Hämostase. Verschiedene operierte Gewebe mit einem höheren Gehalt an Plasminogenaktivator müssten danach häufiger und stärker bluten als andere Organe. So konnte beim Uterus ein Anstieg des Gewebsaktivators kurz vor der Menstruationsblutung nachgewiesen werden (Astrup, 1966). Auch im Rahmen operativer Eingriffe an der Prostata kommt es nicht selten zu erheblichen Blutverlusten. So stellten Blutungen bei einer multizentrisch durchgeführten Studie an über 2000 Patienten mit transurethralen Prostataresektionen (TUR-P) mit 2,8 % die häufigste Komplikation dar (Melchior et al., 1974). Friedman et al., (1969) beschrieben schwere Blutungen und eine Verbrauchskoagulopathie oder DIC (disseminated intravascular coagulation) bei 7 Patienten nach transurethraler Resektion der Prostata bei benigner Prostatahyperplasie. Obwohl die Hämostase während der Operation oft noch ausreichend ist, machen häufig Nachblutungen die Gabe von Blut-Transfusionen und sogar erneute Operationen zwecks Blutstillung erforderlich (Luke et al., 1986). Das Ausmaß etwaiger Blutverluste gewinnt an Bedeutung, wenn die Patienten an kardiopulmonalen Begleiterkrankungen, wie sie im hohen Lebensalter beinahe regelmäßig vorkommen, leiden und so die Verluste weniger gut kompensiert werden können. So lag das Durchschnittsalter der Patienten, die sich in kontrollierten Studien einer transurethralen Resektion der Prostata unterzogen haben, stets bei über 70 Jahren (Melchior et al., 1974; von Hundelshausen et al., 1992; Hahn und Essen, 1994). In vorherigen Studien wurden die Blutungsursachen beziehungsweise das Risiko der postoperativen Hämorrhagien bei TUR-P mit Folgendem in Verbindung gebracht: Levin et al., 1981 und Ekengren und Hahn, 1993 beschrieben die Abhängigkeit von dem Ausmaß der operativen Gewebstraumatisierung, dem Gewicht des resezierten Prostatagewebes und auch der Operationszeit. Auch die Einnahme von Aspirin[®] wurde von Watson et al., 1990 und von Nielsen et al., 2000 als ein signifikanter ätiologischer Faktor der Hämorrhagien nach Prostataektomien gesehen. Sowohl Harvey et al., 1986 als auch El Malik et al., 2000 schuldigten Infekte der ableitenden Harnwege an. Aber gerade eine vermehrte Aktivierung

der Fibrinolyse, verursacht durch Freisetzung von Plasminogen-Aktivatoren aus verletztem Prostatagewebe, scheint eine der wichtigsten Ursachen für die Hämostaseprobleme zu sein (Nilsson 1975; Kursh et al., 1976; O'Donnell, 1990). Die Freisetzung dieser proteolytischen Enzyme und der permanente Urin-Fluss über die eröffnete Prostatahöhle, Urokinase enthaltend und den frischen Thrombus wieder auflösend, kann dazu führen, dass es zu einem Ungleichgewicht zu Gunsten der Fibrinolyse gegenüber den natürlich vorkommenden Proteaseinhibitoren kommt. Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie und auch bei Patienten mit Prostata-Karzinom wurde im perioperativen Verlauf einer transurethralen Resektion sowohl eine Aktivierung des fibrinolytischen als auch des prokoagulatorischen Systems von mehreren Autoren beschrieben (Mertens et al., 1974; Rader, 1978; Oliver et al., 1991; Adamson et al., 1993). Die Anwendung von lokalen und systemischen Antifibrinolytika zur Verminderung des perioperativen Blutverlustes war daher die Konsequenz. Die Ergebnisse werden allerdings kontrovers diskutiert: Madsen und Strauch, 1966 und Smart et al., 1976 berichten über eine signifikante Reduktion des Blutverlustes während Smith et al., 1984 und Sharifi et al., 1986 dieses nicht zeigen konnten. Es existieren keine genauen Daten darüber, zu welchem Zeitpunkt eine solche Therapie eingesetzt werden kann. Hierzu fehlen die grundlegenden Untersuchungen zum Ausmaß und Zeitpunkt der Gerinnungsaktivierung mit vorhergehender oder nachfolgender Fibrinolyse. So wurden erst relativ wenige Arbeiten zur Pathophysiologie der hyperfibrinolytischen Reaktion nach Prostata-Operationen veröffentlicht (Deutsch, 1976; von Hundelshausen et al., 1992; Benizri et al. 1994). In der Regel wurden für diese Untersuchungen nur die üblichen Globalparameter verwendet, sowie die normalen Markermoleküle des fibrinolytischen Systems. Aussagen über die Funktionszustände und die Aktivierung wurden gar nicht gemacht. In einer histologischen Studie (Wojtukiewicz et al., 1991) wurde auf die Rolle des Fibrins in der Gefäßwand bei Adeno-Carcinomen der Prostata aufmerksam gemacht, jedoch wurde in einer anderen Studie (Batkurer et al., 1979) kein Unterschied für die Ausbildung einer Verbrauchskoagulopathie gefunden. Während Hahn und Essen, 1994 den Hauptgrund für die Konzentrationsänderungen fibrinolytischer Marker in der Hämodilution sahen, fanden andere Untersucher (Elliot et al., 1963; Hahn und Essen, 1994) keine Korrelation zwischen Blut-Verlusten und Aktivierung des fibrinolytischen Systems. In einer anderen Arbeit (Ahsan et al., 1993) wurde aus der verlängerten Prothrombinzeit (PT), abgenommen unmittelbar nach der Operation, sogar ein prädiktiver Wert für ein postoperatives Blutungsrisiko abgelesen. Es ist jedoch anzunehmen, dass erst erhebliche Mengen an

Faktoren bei Blutungen oder einer beginnenden DIC verloren gegangen sein müssen, bis die PT verlängert gemessen wird. Bisher gibt es also nur eine begrenzte Information über den Gesamt-Gerinnungs-, bzw. Fibrinolyse-Status und die Dynamik der Hämostase in Bezug zur Operation bei Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata unterzogen. Ein Vergleich dieses Gerinnungs-, bzw. Fibrinolyse-Status mit einer dem operativen Procedere und Ausmaß an Gewebstraumatisierung vergleichbaren Operation, wie in der vorliegenden Studie die transurethrale Resektion der Harnblase, wird in der Literatur bisher noch gar nicht beschrieben.

1.2 Physiologie der Hämostase

Der menschliche Körper wird vor Blutungen und Blutverlusten durch das hämostatische System geschützt, welches im Fall einer Verletzung von Blutgefäßen aktiviert wird. Eine intakte Hämostase wird gewährleistet durch die Interaktion und Wechselwirkung von Gefäßsystem, Gefäßinhalt und den Fließeigenschaften des Blutes. Diese Komponenten beschrieb erstmals Virchow aus Würzburg 1856 in der nach ihm benannten Trias. Durch Bildung eines thrombozyten- und fibrinreichen Blutgerinnsels wird der Wundverschluss gesichert und durch Reparaturmechanismen wird die Gefäßintegrität wiederhergestellt. Definitionsgemäß subsummiert man unter Hämostase alle Reaktionen, die zu einer effektiven Blutstillung beitragen. Dies umfaßt sowohl das Hämostasesystem im engeren Sinne (thrombozytäres und plasmatisches Gerinnungssystem sowie fibrinolytisches System), als auch die Gefäßwand, die unter anderem mit ihrer Reaktion einer Vasokonstriktion die Blutzirkulation drosselt.

Die Blutstillung läuft, stark vereinfacht nach herkömmlicher Lehrmeinung, in folgenden Schritten ab:

Primäre Blutstillung: Vasokonstriktion und Bildung eines "weißen"

Thrombozytenthrombus

Sekundäre Blutstillung: Aktivierung der Blutgerinnung und Fixierung des primären Plättchenthrombus durch Fibrin; durch Einschluss von Erythrozyten entsteht der "rote" Thrombus.

Als gegenregulatorische Systeme dienen das **antikoagulatorische System**, das einer überschießenden intravasalen Fibrinbildung durch Kontrolle und lokale Begrenzung der

Gerinnungsaktivierung entgegenwirkt und das **fibrinolytische System**, mit der Funktion Fibringerinnsel aufzulösen und damit die Gefäßdurchgängigkeit zu erhalten beziehungsweise wiederherzustellen.

1.2.1 Primäre Blutstillung

Eine Verletzung der Gefäßwand, die eine Kollagenfreilegung bedingt, führt zu Freisetzung von ADP, welches eine Plättchenaggregation bewirkt; dies geschieht direkt oder unter Vermittlung des von-Willebrand-Faktors. Aus den Phospholipiden der Thrombozytenmembran wird Arachidonsäure abgespalten und über Endoperoxide bilden sich zwei Gegenspieler:

- Thromboxan A₂ aus den Blutplättchen, das sowohl Thrombozytenaggregation als auch Vasokonstriktion bewirkt und
- Prostazyklin aus Endothelzellen, welches zur Hemmung (überschießender) Plättchenaggregation und zur Vasodilatation führt.

1.2.2 Sekundäre Blutstillung

Parallel zur Thrombozytenaktivierung erfolgt die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung durch Kontakt des Plasmas mit Gewebefaktor. Der früher auch als Gewebsthromboplastin bezeichnete Gewebefaktor wird überwiegend von den perivaskulären Fibroblasten, aber auch in der subendothelialen Basalmembran exprimiert. Der membranständige Gewebefaktor bindet Faktor VII beziehungsweise die enzymatisch aktive Form VIIa. Dieser Komplex aktiviert die plasmatische Gerinnungskaskade durch Umwandlung der Faktoren IX und X in ihre enzymatisch aktiven Reaktionsformen IXa und Xa. Dieser Faktor Xa bildet zusammen mit dem Faktor Va, Phospholipiden und Ca²⁺-Ionen einen Enzymkomplex, der proteolytisch aus dem inaktiven Proenzym Prothrombin das enzymatisch aktive Enzym Thrombin abspaltet. Als Endprodukt der plasmatischen Gerinnung entstehen durch Thrombineinwirkung auf Fibrinogen längs- und quervernetzte Fibrinpolymere. Erst durch den Faktor XIIIa, wiederum zu seiner aktiven Form durch Thrombin aktiviert, werden die Fibrinfibrillen durch kovalente Bindungen zwischen benachbarten D-Domänen zu einem festen, stabilen Material. Fast alle Gerinnungsvorgänge benötigen Ca²⁺-Ionen als essentiellen Kofaktor. Das Netzwerk aus Fibrinfäden stabilisiert und fixiert den Plättchentrombus an der Gefäßwand. Die enge

funktionelle Verknüpfung von plasmatischer und thrombozytärer Hämostase wird besonders dadurch deutlich, dass einerseits aktivierte Thrombozyten durch die Bereitstellung von Phospholipidoberflächen die Thrombingeneration katalysieren, andererseits das Thrombin selbst der stärkste Induktor der Thrombozytenaktivierung ist. In der klassischen Gerinnungsphysiologie wird die durch Gewebefaktor induzierte Aktivierung der plasmatischen Gerinnung als **extrinsischer Reaktionsweg** bezeichnet. Dem wird der **intrinsische Reaktionsweg** gegenübergestellt, bei dem die plasmatische Gerinnung durch Kontakt von Faktor XII mit unphysiologischen Oberflächen (wie beispielsweise subendotheliales Kollagen) unter Mitwirkung von Kallikrein und hochmolekularem Kinin aktiviert wird (Kontaktsystem). In vivo bestehen jedoch Querverbindungen zwischen beiden Systemen.

1.2.3 Antikoagulatorisches System

Antithrombin (AT III) gilt als der bedeutendste physiologische Inhibitor der Blutgerinnung. Es komplexiert irreversibel mit nahezu allen Enzymen der plasmatischen Gerinnung insbesondere mit dem Schlüsselenzym Thrombin unter Bildung eines Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT). Durch Komplexbildung mit seinem Cofaktor Heparin wird das Antithrombin in seiner Wirkung konzentrationsabhängig verstärkt und beschleunigt. Ein weiterer wichtiger Regulator der Gerinnung ist das Protein C, welches durch Thrombin zu Protein C_a aktiviert wird und unter Mitwirkung des Cofaktors Protein S sowohl die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert, als auch das fibrinolytische System aktiviert.

1.2.4 Fibrinolytisches System

Der proteolytisch-enzymatische Abbau von Fibrin mit der Aufgabe, eine Thrombosierung des Gefäßsystems zu verhindern, wird als Fibrinolyse bezeichnet. Hierbei wird das inaktive Proenzym Plasminogen in die aktive Serinprotease Plasmin umgewandelt, das wiederum Fibrin zu löslichen Fibrinspaltprodukten abbaut. Ähnlich dem prokoagulatorischen System unterliegt auch dieses System einer heterogenen Gruppe von Aktivatoren und Inhibitoren. So spricht man auch wieder von einem intrinsischen System beziehungsweise vom Kontaktsystem, wobei die Aktivierung hier über den Faktor XII erfolgt. Zu dem extrinsischen System zählen die körpereigenen Plasminogenaktivatoren,

die aus der Gefäßwand bzw. dem Gewebeparenchym freigesetzt werden. Hierbei sind vor allem das t-PA und u-PA (tissue-type/ urokinase-type-plasminogen-activator) erwähnenswert. Die wichtigsten Inhibitoren des fibrinolytischen Systems sind das α_2 -Antiplasmin, das Plasmin direkt inaktiviert und der Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1), der über Hemmung von t-PA und u-PA wirkt.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Ausgehend von der Überlegung, dass verschiedene Gewebearten sich in ihrem fibrinolytischen Potential unterscheiden und die Prostata ein Organ ist, welches reich an Fibrinolyseaktivatoren ist (Nilsson et al., 1975; Camiolo et al. 1984; Kirchheimer et al., 1984), habe ich mich in der vorliegenden Arbeit damit beschäftigt, wie sich Operationen an der Prostata und Harnblase auf die perioperative Hämostase auswirken.

Diese lokale Aktivierung der Fibrinolyse kann sich in schweren Hämorrhagien widerspiegeln, welche Ursache für eine signifikante Morbidität und Mortalität bei Prostataresektionen sind (Mebust et al., 1989). Hämostase-Probleme in der Prostatachirurgie werden in vielen Studien beschrieben, jedoch weichen, wie weiter oben beschrieben, sowohl die Ergebnisse als auch die daraus gezogenen Rückschlüsse bezüglich einer antifibrinolytischen Therapie stark voneinander ab. Bisher gibt es noch keine in der Literatur beschriebene Studie, die die Auswirkungen auf die Hämostase einer transurethralen Resektion der Harnblase (TUR-B) mit denen einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) vergleicht.

So sollen in dieser Arbeit bei den beiden urologischen Patientengruppen Erkenntnisse über den Verlauf der verschiedenen prokoagulatorischen und fibrinolytischen Marker gewonnen werden, die eventuell als Grundlage für Therapieschemata dienen können, die dazu beitragen könnte, dass die Patienten während der eigentlichen Operation, aber auch in den ersten postoperativen Tagen ein möglichst wenig alteriertes Gerinnungssystem behalten. Sowohl einer übermäßigen Fibrinolyse, als auch einer erhöhten Thrombosegefährdung soll damit entgegengewirkt werden. Dem Operateur könnte durch die möglicherweise geringere Alteration des Gerinnungssystems die Gelegenheit gegeben werden, die Prostataresektion so radikal wie möglich durchführen zu können.

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, folgende Fragestellungen zu beantworten:

1.: Lassen sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes signifikante Unterschiede hinsichtlich der Hämostaseparameter feststellen?

2.: Lassen sich bei dem Vergleich einer Operation an der Prostata, einem Organ mit hohem fibrinolytischen Potential, mit einer Operation an der Harnblase, einem Organ mit niedrigem fibrinolytischen Potential, signifikante Unterschiede hinsichtlich der durchgeführten Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter feststellen?

3.: Ergeben sich aus den Veränderungen Ansätze und Konsequenzen für die Entwicklung von Therapieschemata?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden unizentrischen, nicht randomisierten Fall-Kontroll-Studie, verblindet hinsichtlich der Erstellung der Ergebnisse, untersuchten wir 40 Patienten (alle männlich) im Alter zwischen 55 und 86 Jahren (Tabelle 1). Sie alle befanden sich im Zeitraum von Mai 1997 bis August 1998 in der Klinik für Urologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, nach neuer Nomenklatur Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, und unterzogen sich auch hier den nachfolgend genannten Operationen. Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden über das Ziel und den Ablauf dieser Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an den Untersuchungen. Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigte im Voraus die Durchführung der Studie.

An Vorerkrankungen war bei einem großen Teil der Patienten altersbedingte Krankheiten wie koronare Herzkrankheit (KHK), arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, Adipositas per magna und Diabetes mellitus bekannt (Tabelle 2).

Wir wählten das Patientenkollektiv konsekutiv streng zufällig von dem Operationsplan der Urologie des Folgetages aus, soweit die unten genannten Ausschlusskriterien nicht zutrafen und die Patienten einwilligten.

Die Patienten wurden jeweils den durchgeführten Operationen entsprechend der Gruppe I oder der Gruppe II zugeordnet.

Der perioperative Blutverlust ist bei transurethraler Resektion der Prostata und der Harnblase nicht direkt messbar, da hierbei unter ständiger Irrigation einer Spülflüssigkeit operiert wird. In der Literatur werden zwar verschiedene Methoden zur Abschätzung des Blutverlustes beschrieben, meist durch photometrische Messungen der Spülflüssigkeit, doch variieren diese sowohl bezüglich des Verfahrens als auch der Validität (Lyrdal et al., 1984; Nielsen et al., 1997; Sandfeldt et al., 2001).

Daher bezieht sich die vorliegende Arbeit auf die weiter unten beschriebenen Indikatoren für den Blutverlust und die Hämodilution: Hämoglobin-Gehalt im Blut und Hämatokrit.

Da die Normwerte einiger hier verwandter Parameter in verschiedenen Quellen unterschiedlich angegeben werden und zwischen den einzelnen Laboren nicht immer

miteinander vergleichbar sind, haben wir in Gruppe III durch einmalige Blutabnahme Normalwerte definiert.

Gruppe I (TUR-P Gruppe) setzt sich aus 19 Patienten im Alter von 55 bis 86 Jahren (im Median 71,2 Jahre) zusammen, die sich aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) unterzogen.

Gruppe II (TUR-B Gruppe) setzt sich aus 21 Patienten im Alter von 61 bis 86 Jahren (im Median 69,4 Jahre) zusammen, bei denen aufgrund eines Blasenkarzinoms eine transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B) durchgeführt wurde.

Gruppe III enthält 20 männliche Probanden im Alter von 26 bis 48 Jahren (im Median 33,7 Jahre), bei denen einmalig Blut abgenommen wurde und bei denen anamnestisch keine Blut-oder Gerinnungsstörungen bekannt sind.

	Alter, Median in Jahren (SEM)	OP-Dauer Median in Minuten (SEM)	Grund- erkrankung	Narkoseform		Patienten mit perioperativer Erythrozytenkonzentrat -Transfusion
				AN	spA	
Gruppe I (TUR-P n=19)	71,2 (3,8)	66 (9,3)	benigne Prostata- hyperplasie	10	9	2 (je 1 EK) Summe: 2 EK's
Gruppe II (TUR-B) n=21	69,4 (4,5)	62 (11,2)	Blasen- Karzinom	14	7	5 (je 1-3 EK's) Summe: 9 EK's
Gruppe III (Probanden)	33,7 (4,2)					

Tabelle 1: Alter (SEM: standard error of mean), Operationsdauer, Grunderkrankung, durchgeführte Narkoseform (AN:Allgemeinnarkose, spA: Spinalanästhesie) und Anzahl der Patienten, denen im perioperativen Beobachtungszeitraum Erythrozytenkonzentrate transfundiert worden sind

	Patienten mit bekannter KHK	Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie	Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz, nicht näher klassifiziert	Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus, nicht näher klassifiziert	Patienten mit Adipositas per magna
Gruppe I (TUR-P) n=19	6	11	8	2	2
Gruppe II (TUR-B) n=21	5	12	6	4	3

Tabelle 2: Nebenerkrankungen der Patienten

2.1.1 Ausschlusskriterien

Im Vorfeld der Studie sind Kriterien festgelegt worden, die zum Ausschluss aus dem Untersuchungskollektiv führten. Im Allgemeinen waren dies solche, die Einfluss auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse haben. Anamnestisch bekannte Blutgerinnungsstörungen führten von vornherein zum Ausschluss aus der Studie. Ebenso nahmen wir Patienten mit anamnestisch bekannten thrombembolischen Ereignissen nicht in unsere Studie auf, bleibt deren Ursache doch häufig ungeklärt; selten sind dies Gen-Mutationen, die für Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin, Protein C, Protein S kodieren (Franco und Reitsma, 2001), häufiger jedoch sind dies vererbliche Ursachen wie aktivierte Protein C – Resistenz (Dahlback und Villoutreix, 2005) und erworbene Gründe wie z. Bsp. Lupus-Antikoagulantien (Feinbloom und Bauer, 2005). Weiterhin führte die Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen die Blutgerinnung beeinflussen (mit Ausnahme einer Gabe von low-dose Heparin oder einem niedermolekularen Heparin subcutan), wie auch nichtsteroidale-Antirheumatika, sofern sie nicht mindestens sieben Tage vor der Operation abgesetzt worden sind, zum Ausschluss aus vorliegender Studie. So wurde die mittlere Thrombozyten-Lebensdauer von 5-7 Tagen berücksichtigt (Schafer, 1995), um Einflüsse auf die Blutgerinnung auszuschließen, was im Übrigen generell im Rahmen elektiver Operationen empfohlen wird (Robinson et al., 1993). Ebenfalls war die fehlende Einwilligung zur Teilnahme an der Studie ein Ausschlusskriterium.

2.1.2 Thromboseprophylaxe

Im Rahmen der routinemäßigen Thromboseprophylaxe erhielten alle an der Studie teilnehmenden Patienten während des Untersuchungszeitraumes, am präoperativen Abend beginnend bis zum Ende des Klinikaufenthaltes, eine täglich einmalige Injektion des niedermolekularen Heparins Nadroparin calcium (Fraxiparin 0,3[®]).

2.1.3 Anästhesie

Die Operationen wurden entweder in Spinalanästhesie oder in Allgemeinnarkose durchgeführt. Unabhängig von der Anästhesietechnik erfolgte die Prämedikation der Patienten am Morgen und/oder am vorherigen Abend des Operationstages mit 10 bis 20 mg Dikaliumclorazepat (Tranxilium[®]) und zusätzlich oder alternativ mit 5 mg Nitrazepam (Mogadan[®]).

Erhielten die Patienten eine **Allgemeinnarkose**, die mittels Larynxmaske und Beatmung erfolgte, so wurde die Narkose mittels Thiopental-Natrium (Trapanal[®]) in einer Dosierung von 3-5 mg/kg Körpergewicht (KG) eingeleitet, bei kardiovaskulären Risikopatienten wurde alternativ hierzu Etomidat (Hypnomidate[®]) in einer Dosierung von 0,2-0,3 mg/kg KG injiziert.

Ebenfalls bei Narkoseeinleitung wurde zwecks Analgesie Alfentanil (Rapifen[®]) in einer Dosierung von 10-20 µg/kg KG intravenös verabreicht, als Repetitionsdosen wurden hiervon 10 µg/kg KG gegeben.

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte per inhalationem durch Gabe von Isofluran (Forene[®]) in einem Lachgas-Sauerstoffgemisch.

Wurde in **Spinalanästhesie** reseziert, so wurde der spinale Subarachnoidalraum punktiert und isobares Bupivacain (Carbostesin 0,5%[®]) in einer Menge von 3-3,5 ml injiziert. Des weiteren wurde im Rahmen dieser Anästhesieform einigen Patienten Midazolam (Dormicum[®]) verabreicht.

Bei beiden erwähnten Anästhesietechniken wurden intra- und perioperativ als Volumenersatzmittel kristalloide (Ringer[®]) und kolloidale (Haemaccel 35[®]) Lösungen infundiert. Bezüglich der Menge an Infusionslösungen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Postoperativ erhielten die Patienten bei Bedarf folgende Analgetika: Ibuprofen (Imbun[®]) und gegebenenfalls zusätzlich Piritramid (Dipidolor[®]).

2.2 Messzeitpunkte und Blutentnahmen

Die Abnahmen der Blutproben erfolgten zu vorher festgelegten Zeitpunkten:

- Zeitpunkt 1: ein Tag präoperativ, jeweils morgens zwischen 7.00 Uhr und 7.30 Uhr
- Zeitpunkt 2: unmittelbar präoperativ bei Eintreffen des Patienten im Operationstrakt vor Einleitung der Narkose und vor Verabreichung der ersten Infusionslösung
- Zeitpunkt 3: intraoperativ, 45 Minuten nach Operationsbeginn
- Zeitpunkt 4: Operationsende
- Zeitpunkt 5: zwei Stunden postoperativ
- Zeitpunkt 6: erster postoperativer Tag, jeweils morgens zwischen 7.00 Uhr und 7.30 Uhr
- Zeitpunkt 7: zweiter postoperativer Tag, jeweils morgens zwischen 7.00 Uhr und 7.30 Uhr

Die Blutabnahmen erfolgten alle peripher venös durch jeweils einmalige Punktion und bei Nüchternheit der Patienten, wobei wir die Stauungszeit und den Stauungsdruck möglichst gering hielten. Vor den Blutabnahmen hatten die Teilnehmer der Studie, mindestens 15 Minuten im Bett liegend, geruht. Mit Ausnahme der intraoperativen Venenpunktionen erfolgten alle Entnahmen in einer 30° Oberkörperhochlagerung.

2.3 Blutentnahmematerial

Die periphere Venenpunktion erfolgte mittels eines zwei cm breiten Stauschlauches und einer Butterfly-Kanüle (Ecoflo[®]) der Firma Dispomed[®]. Hierbei nahmen wir zu jedem Messzeitpunkt 13,5 ml Blut ab. Dies erfolgte mit jeweils zwei 5 ml Citratröhrchen (gefüllt mit je 0,5 ml Natriumcitrat-Lösung in der Konzentration von 0,11mol/l, nicht gepuffert)

zur Bestimmung der Gerinnungsparameter und des Blutbildes; hierfür verwendeten wir Monovetten[®] der Firma Sarstedt[®]. Zur Ermittlung der Konzentrationen von β -Thromboglobulin (β -TG) und Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) verwendeten wir je ein CTAD-Röhrchen (Diatube H[®]) der Firma Diagnostica Stago[®]. Diese Röhrchen enthalten ein Gemisch aus Citrat, um die Blutgerinnung zu inhibieren und Theophyllin, Adenosin und Dipyridamol um die Aggregation und Aktivierung von Thrombozyten zu hemmen. Während der Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Bearbeitung der Blutproben im Gerinnungslabor wurde das CTAD-Röhrchen auf Eis gelagert. Die weitere Verarbeitung aller Blutröhrchen, die stets nach maximal 90 Minuten erfolgte, geschah folgendermaßen: Zunächst Erstellung eines Blutbildes, hiernach Zentrifugation des CTAD- und eines Citratröhrchens bei 3000 U/min. Der klare Plasmaüberstand wurde in Eppendorf[®]-Reaktionsgefäße abpipettiert und bei -25° C bis zur Bestimmung gelagert.

2.4 Parameter/durchgeführte Tests

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen Erkenntnisse über den Verlauf der verschiedenen prokoagulatorischen und fibrinolytischen Marker bei Prostata- und Blasenoperationen gewonnen werden. Daher bestimmten wir folgende Parameter:

Globalteste

Die Bestimmung der globalen Tests beinhaltet den **Quick-Test** (Synonyme: Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (**aPTT**) und die Thrombinzeit (**TZ**), die zusammen den gesamten Ablauf der Fibrinbildung erfassen. Jeder dieser drei Tests simuliert dabei ein Teilsystem der Gerinnungskaskade. So werden Störungen eines Teilsystems durch pathologischen Ausfall eines Tests erfasst. Störungen im extrinsischen System werden hierbei durch den Quick-Wert, Störungen des intrinsischen Systems durch die aPTT und Störungen bei der Fibrinbildung durch die TZ aufgezeigt. Der Hauptzweck der Bestimmung der Globalteste bestand jedoch in einer allgemeinen Qualitätskontrolle für die korrekten Abnahmebedingungen des Blutes.

Prokoagulatorische Marker

Die proteolytische Umwandlung von Prothrombin zum aktiven Thrombin durch die Prothrombokinase, ein Komplex aus Faktor Xa, Faktor Va, Ca^{++} und dem Plättchenphospholipid, stellt ein zentrales Ereignis im Ablauf der Gerinnungskaskade dar. Hierbei kommt es zur Bildung von Prothrombinfragmenten, die im proportionalen Verhältnis zum gebildeten Thrombin stehen. Mit der immunchemischen Bestimmung der **Prothrombinfragmente F_{1+2}** ist eine exakte Quantifizierung des tatsächlich gebildeten Thrombins möglich. Thrombin wiederum wirkt auf verschiedene physiologische Substrate ein und wird durch Antithrombin inhibiert. Hierbei wird ein inaktiver Proteinase/Inhibitor-Komplex (**Thrombin-Antithrombin-Komplex: TAT**) gebildet, der quantitativ mittels Enzymimmunoassay bestimmt werden kann. Eins dieser erwähnten physiologischen Substrate, im Ablauf der Hämostase eine zentrale Rolle einnehmend, ist das Fibrinogen, von dem durch die proteolytische Eigenschaft des Thrombin zwei Peptide abgespalten werden. Die so entstandenen **Fibrinmonomere (FM)** polymerisieren und bilden das Fibrinnetz. So korreliert die Konzentration von Fibrinmonomeren mit dem Umsatz von Fibrinogen zu Fibrin.

Inhibition der Blutgerinnung

Antithrombin (AT III) inaktiviert die Enzyme Thrombin und Plasmin sowie die Faktoren IXa, Xa, XIa, XIIa. Demnach hat dieses Substrat die größte inhibitorische Wirkung und wurde daher als Aktivitätsmessung mit in die Messreihen einbezogen.

Aktivität des fibrinolytischen Systems

Das Schlüsselenzym des fibrinolytischen Systems, bei dem das polymerisierte Fibrin proteolytisch abgebaut wird, ist Plasmin. Defekte oder Mangelzustände einer Komponente des fibrinolytischen Systems können zu thrombembolischen Erkrankungen führen. Auf der anderen Seite erhöhen hyperfibrinolytische Zustände durch den verstärkten Abbau des Fibrinogens das Blutungsrisiko. Plasmin wird im Plasma effektiv durch seinen Inhibitor α_2 -Antiplasmin unter Bildung des **Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexes (PAP)** gebunden.

Die Konzentration von PAP im Plasma ist somit ein Maß für die aktuelle Aktivität des fibrinolytischen Systems. Ebenfalls ein Maß hierfür ist die Konzentration der **D-Dimere** im Plasma, gemessen mit spezifischen Antiseren. D-Dimere entstehen beim Abbau von Fibrin und sind fibrinspezifische Spaltprodukte, da die Proteolyse nicht an den Polymerisationsstellen erfolgt. So kann zwischen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten, also auch zwischen Fibrinolyse und Fibrinogenolyse unterschieden werden.

Inhibition des fibrinolytischen Systems

Für das fibrinolytische System existiert neben dem α_2 -Antiplasmin ein weiterer wirksamer Inhibitor, um den Organismus vor Blutungen zu schützen. Es ist der **Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)**, ein Polypeptid, das durch Komplexbildung der körpereigenen Fibrinolyseaktivatoren wie t-PA oder Urokinase diese rasch inaktiviert. Obwohl auch die Plasminogenaktivator-Inhibitoren 2 und 3 bekannt sind, ist in diesem Zusammenhang nur der PAI 1 von Interesse. PAI 2 ist bisher nur in der Schwangerschaft nachgewiesen worden und PAI 3 entspricht dem Inhibitor des aktivierten Protein C. Ein wichtiger Regulationsmechanismus des fibrinolytischen Systems basiert auf dem tissue-plasminogen-activator (t-pa) und seinem Inhibitor, Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) (D'Angelo et al., 1985; Tsikouris et al., 2002). Beide, t-pa und PAI-1 liegen im Gefäßendothel im Überschuss vor (Sprengers und Kluft, 1987). Durch Endothelläsion, etwa durch chirurgisches Trauma, kommt es zu einem Anstieg der t-PA Aktivität gefolgt von einer Ausschüttung von PAI-1, deren höchste Konzentrationen 6-12 Stunden nach dem Trauma im Blutkreislauf gemessen werden können (Kluft et al., 1985). So lassen sich erhöhte PAI-1 Spiegel bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen (Kluft et al., 1985), bei solchen mit koronarer Herzkrankheit (Korninger et al., 1988; Haverkate, 2003) als auch bei posttraumatischen Patienten (Kruithof et al., 1988; Idell, 2003) finden. Ebenfalls wurde berichtet, erhöhte PAI-1 Werte würden einen präthrombotischen Zustand anzeigen (Haggroth et al., 1986; De Pergola, 2002). Die Konzentration dieses Inhibitors ist immunologisch mittels spezifischer Antikörper messbar.

Thrombozytenaktivierung

Bei Aktivierung von Thrombozyten kommt es zur Freisetzung von „Plättchen-Release-Faktoren“. Eines der wichtigsten dieser Plättchenfaktoren ist das **β -Thromboglobulin**.

Seine Konzentration im Plasma kann immunologisch bestimmt werden.

Ein weiterer Marker für die Thrombozytenfunktion -und Aktivierung ist das Plättchenvolumen. Es wird gemessen als das **mean platelet volume (MPV)**

Zur Klärung der Fragestellung wurden im Einzelnen folgende Parameter bestimmt, die im Gerinnungslabor, Medizinische Klinik II, der Medizinischen Universität zu Lübeck, mittlerweile Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck ermittelt wurden. Neben der Aufführung der Referenzbereiche des Labors ist in Tabelle 3 zusätzlich jeweils der Median der Kontrollgruppe III mitaufgeführt, soweit dieser ermittelt wurde.

Die laboreigenen Referenzbereiche und die Werte der Kontrollgruppe stimmten dabei gut überein

	Referenzbereich	
	(in Klammern Median Gruppe III)	
Globalteste:		
Thromboplastinzeit, (Quick-Wert)	70-130 %	(113 %)
Thrombinzeit (TZ)	14-21 sec.	(17 sec.)
aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	24-35 sec.	(27 sec.)
außerdem:		
Thrombozyten	150-400 /nl	(305 /nl)
Fibrinogen	1,5-4,5 g/l	(2,8 g/l)
Prokoagulatorische Marker		
Prothrombinfragmente F ₁₊₂	0,44-1,1 nmol/l	(1,1 nmol/l)
Thrombin-AT III-Komplex (TAT)	1,0-4,1 μ g/l	(2,1 μ g/l)
Fibrinmonomere (FM)	3,4-14,5 mg/l	(4,9 mg/l)

Inhibition der Gerinnung

Antithrombin (AT III) 75-125 % (96 %)

Aktivität des fibrinolytischen Systems

Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexe (PAP) 99-368 $\mu\text{g/l}$ (224,7 $\mu\text{g/l}$)

D-Dimere 30-400 $\mu\text{g/l}$ (265,5 $\mu\text{g/l}$)

Inhibition des fibrinolytischen Systems

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) 11-69 $\mu\text{g/l}$ (23,2 $\mu\text{g/l}$)

Thrombozytenaktivierung

β -Thromboglobulin 10-40 U/ml (31 U/ml)

Mittl. Thrombozyten-Volumen (MPV) 5-9 fl (7,4 fl)

Indikatoren für den Blutverlust und die Hämodilution

Hämoglobin (Hb) Männer 140-180 g/l

Frauen 120-160 g/l

Hämatokrit (Hk) Männer 0,42-0,52 %

Frauen 0,38-0,46 %

Tabelle 3 Referenzbereiche und Median der Kontrollgruppe III

2.5 Testprinzipien und Hersteller

Aktivitätsteste

Trübungsmessungen

Bei diesen Testen wird die Aktivität eines einzelnen oder gleichzeitig mehrerer Gerinnungsfaktoren durch Messung der Fibrinbildungsgeschwindigkeit erfasst. Dies geschieht durch Zugabe unterschiedlicher Testreagenzien zum Citratplasma, um an unterschiedlichen Abschnitten beginnend die Gerinnungskaskade in vitro ablaufen zu lassen. So wird dem Blutplasma zur Ermittlung des Quick-Wertes Gewebsthromboplastin und Calcium zugegeben. Hierdurch kommt es zur Fibrinbildung, welche photometrisch erfasst wird; es kann eine Trübungskurve aufgezeichnet werden. Die Zeit, die hierfür vom

Augenblick der Zugabe der Reagenzien bis zur maximalen Fibrinbildung benötigt wird, gibt man in Prozent Gerinnungsaktivität an. Zur Ermittlung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit gibt man zum Plasma eine standardisierte Menge eines Oberflächenaktivators, partielle Thromboplastine und Calcium, so dass wiederum die Fibrinbildungsgeschwindigkeit erfasst werden kann. Auch die Thrombinzeit wird photometrisch bestimmt, dies geschieht nach Zugabe von Thrombinreagenz zum Citratplasma.

Diese Aktivitätsteste wurden an dem Gerät „Elektra 1000“ der Firma Baxter Diagnostics Inc., USA durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mittels folgender Testreagenzien ermittelt:

Thromboplastinzeit, (Quick-Wert) :	Dade [®] Innovin [®] (Baxter Diagnostics Inc., Deerfield, USA)
akt. partielle Thromboplastinzeit (aPTT):	Actin [®] -FS (Behring, Marburg)
Thrombinzeit (TZ):	BC-Thrombin-Reagenz (Behring, Marburg)
Fibrinogen:	im Rahmen photometrischer Quick-Wert Bestimmung anhand der dabei ablaufenden Fibrinbildung (abgeleitetes Fibrin)

Messungen mit chromogenem Substrat

Bei diesem Testprinzip werden synthetische Peptide verwendet, die mit einem Indikator (p-Nitroanilin) verknüpft sind und deren Aminosäuresequenz für das zu messende Enzym spezifisch sind. Dieser Indikator wird durch das entsprechende Enzym vom chromogenem Substrat abgespalten und bei 405nm photometrisch bestimmt. Hierbei wurden folgende Reagenzien verwandt:

Antithrombin (AT III):	COATEST [®] Antithrombin (Chromogenix, Mölndal, Schweden)
Fibrinmonomere (FM):	Chromogenix, Mölndal, Schweden

Immunologische Methoden

ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)

Bei dieser Methodik nach der Sandwich-Technik wird folgendermaßen vorgegangen: Mikrotiterplattenvertiefungen, mit gegen die zu bestimmende Substanz gerichteten monoklonalen Antikörpern beschichtet, werden mit der zu untersuchenden Probe inkubiert. Es entsteht ein Antigen-Antikörper Komplex. Nach Auswaschen werden in einem zweiten Reaktionsschritt hierzu Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen diesen Komplex im Überschuss gegeben und hieran gebunden. Nun wird erneut ausgewaschen. In einem dritten Reaktionsschritt entsteht nach Zugabe von Konjugat mit Wasserstoffperoxid eine enzymatische Farbstoffreaktion, die photometrisch erfasst wird. Das Ausmaß der Farbentwicklung ist der Konzentration der Probe an der zu ermittelnden Substanz proportional. Die Konzentrationen der mittels ELISA zu bestimmenden Parameter wurden mit nachfolgend genannten Testkits ermittelt:

β-Thromboglobulin:	Asserachrom [®] β-TG (Roche-Diagnostics, Mannheim)
D-Dimere:	Roche-Diagnostics, Mannheim
Plasmin-α ₂ -Antiplasmin-Komplex:	Enzygnost [®] PAP micro (Behring, Marburg)
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1:	COALIZA [®] PAI-1 (Chromogenix, Mölndal, Schweden)
Prothrombinfragmente F ₁₊₂ :	Enzygnost [®] F 1+2 micro (Behring, Marburg)
Thrombin-Antithrombin-Komplex:	Enzygnost [®] TAT micro (Behring, Marburg)

Blutbild

Im Rahmen eines „kleinen Blutbildes“ erfolgte die Ermittlung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes, die Thrombozytenzählung und das mittlere Thrombozytenvolumen am Gerät „Sysmex K 1000“ der Firma TOA-Systems, Kobe, Japan.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der gemessenen Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Herrn Prof. Dr. Friedrich vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität zu Lübeck. Hierbei wurde das Computerprogramm SPSS 9.0[®] verwandt. Zunächst wurde für alle Parameter, nach den oben beschriebenen Patientengruppen getrennt, die Mediane und die dazugehörigen Standardmessfehler (standard error of mean: SEM) errechnet. Weiterhin führten wir den **Friedman-Test** zum Vergleich von mehreren abhängigen Stichproben durch. Hierbei werden Signifikanzen innerhalb einer Patientengruppe bei jeweils einem Parameter zu den verschiedenen Messzeitpunkten aufgezeigt. Zeigten sich bei den Parametern signifikante Unterschiede im Verlauf, so wurde der **Wilcoxon-Test** angefügt, ein Stichprobenvergleich abhängiger oder verbundener Proben. Dieser Test zeigt auf, zwischen welchen Messzeitpunkten der ermittelten Messwerte Signifikanzen bestehen. Zum Vergleich der Patientengruppen gegeneinander diente der **U-Test nach Mann und Whitney**, ein Stichprobenvergleich unabhängiger Proben. Bei allen durchgeführten Tests halte ich mich an folgende Sprachregelung: Ein Signifikanzniveau von $p > 5\%$ bezeichne ich als nicht signifikant, $p \leq 5\%$ als signifikant, $p \leq 1\%$ als sehr signifikant und $p \leq 0,1\%$ als hochsignifikant. Die graphische Darstellung in dieser Arbeit erfolgte mittels des Computerprogramms Sigma-Plot 5.0[®].

3. Ergebnisse

3.1 Globalteste der Blutgerinnung

3.1.1. Thromboplastinzeit (Quick-Wert)

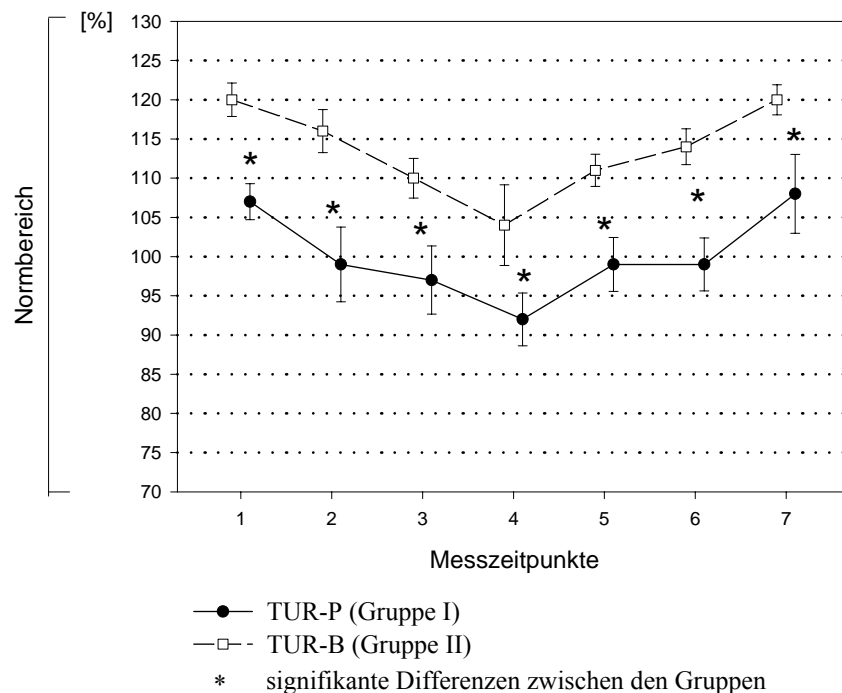


Abb. 1 Thromboplastinzeit (Quick-Wert)

Der Ausgangswert (Zeitpunkt 1) der Thromboplastinzeit liegt bei der TUR-P Gruppe (Gruppe I) im Median bei 107% und sinkt dann im Verlauf bis zum Messzeitpunkt 4 (Operationsende) auf 92% ab. Im weiteren Verlauf kehrt der Quick-Wert bis zum zweiten postoperativen Tag (Zeitpunkt 7) mit 108% annähernd zum Ausgangswert zurück. Bei der TUR-B Gruppe (Gruppe II) beträgt die Thromboplastinzeit am präoperativen Tag (Zeitpunkt 1) 120%, um dann bis zum Messzeitpunkt 4 (Operationsende) auf 104% zu sinken. Bis zum letzten Zeitpunkt 7 (zwei Tage postoperativ) steigt der Wert wieder an auf einen Wert von 120%. Innerhalb der Patientengruppen unterscheiden sich die Werte gegeneinander nicht signifikant. Jedoch unterscheiden sich die Mediane der Quick-Werte beim Vergleich der TUR-P Gruppe mit der TUR-B Gruppe signifikant (Zeitpunkte 1, 4, 5,

7) bis sehr signifikant (Zeitpunkte 2, 3, 6) voneinander. Die angegebenen Median-Werte bewegen sich ausnahmslos innerhalb des Referenzbereiches.

3.1.2. aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

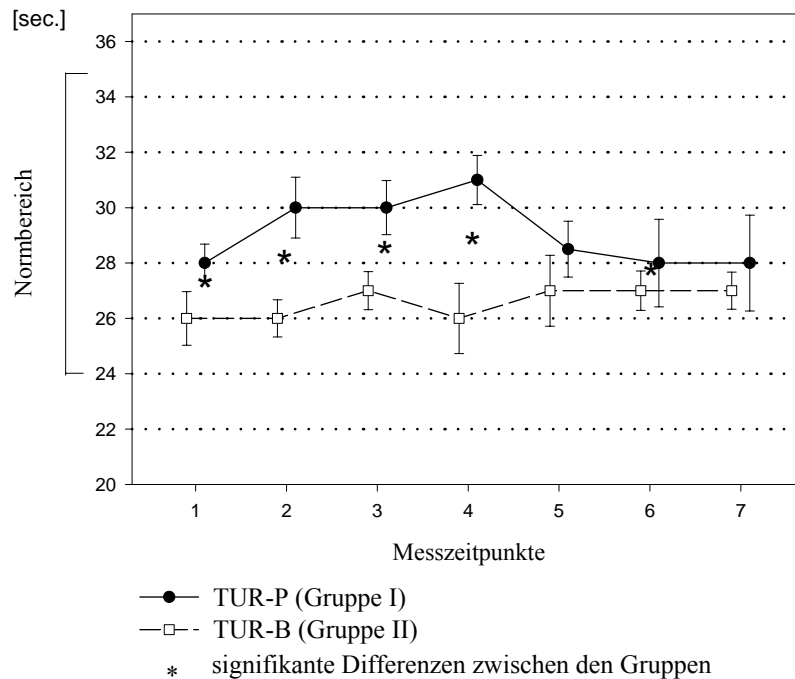


Abb. 2 aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT steigt bei der TUR-P Gruppe innerhalb des Untersuchungszeitraumes vom Ausgangswert von 28 Sekunden bis zum Operationsende (Zeitpunkt 4) signifikant auf eine Dauer von 31 Sekunden an, um bis zum Zeitpunkt 7 im Median wieder den Ausgangswert von 28 Sekunden zu erreichen. Hingegen zeigt der Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bei der TUR-B Gruppe keine signifikanten Differenzen im zeitlichen Verlauf. Die Mediane der gemessenen Zeiten schwanken hier während des gesamten Zeitraumes zwischen 26 und 27 Sekunden. Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, so lassen sich mit Ausnahme der Zeitpunkte 5 und 7 (2 Stunden postoperativ bzw. zwei Tage postoperativ) signifikante (Zeitpunkt 1 und 4) oder sehr signifikante Unterschiede (Zeitpunkt 2, 3, 6) ausmachen. Alle Medianwerte beider Gruppen liegen im Rahmen des Normbereichs.

3.1.3. Thrombinzeit (TZ)

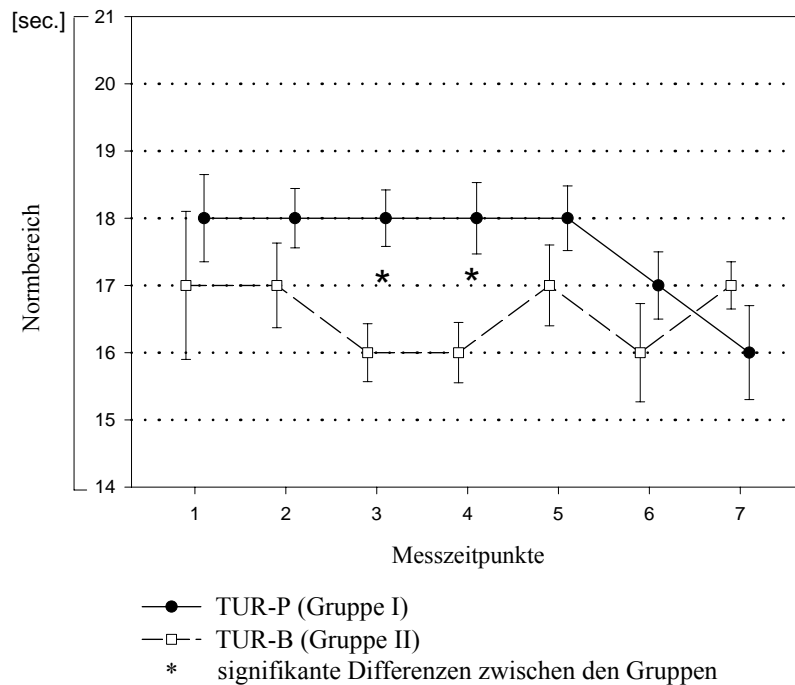


Abb. 3 Thrombinzeit

Die Thrombinzeit zeigt im beschriebenen Untersuchungszeitraum bei keiner der Gruppen einen signifikanten Anstieg oder Abfall. So liegt diese in Gruppe I bis zum Zeitpunkt 5 durchwegs bei 18 Sekunden und verringert sich zum letzten Zeitpunkt hin auf 16 Sekunden. Der Median der TZ bei Gruppe II schwankt zwischen 16 und 17 Sekunden. Vergleicht man wiederum die Gruppen mittels U-Test nach Mann und Whitney miteinander, so unterscheiden diese sich hinsichtlich ihrer Thrombinzeiten nur zu den Zeitpunkten 3 und 4 signifikant voneinander. Auch die Medianwerte der Thrombinzeit liegen stets innerhalb der angegebenen Referenzbereiche.

3.1.4. Thrombozyten

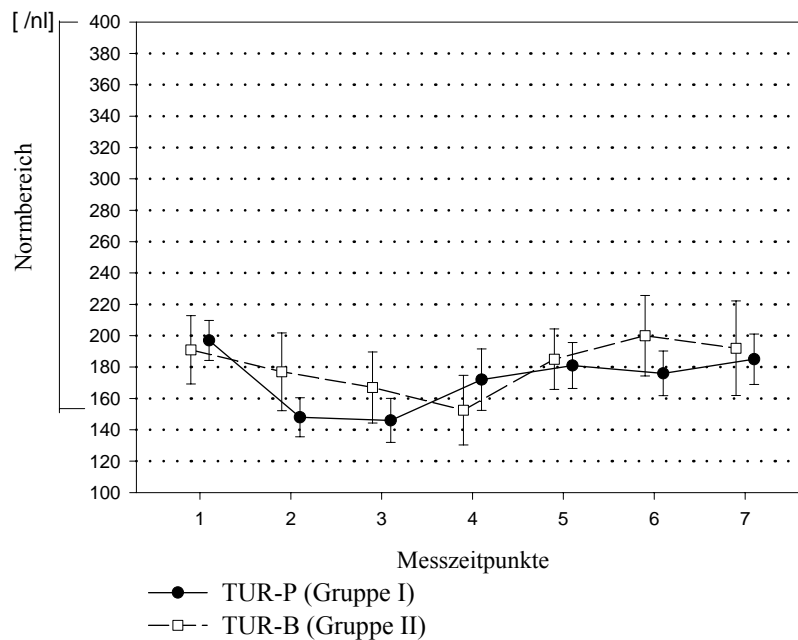


Abb. 4 Thrombozyten

Die Anzahl der gemessenen Thrombozyten sinkt im Verlauf bei der TUR-P Gruppe von 197/nl am präoperativen Tag signifikant bis auf 146/nl zum intraoperativen Zeitpunkt 3 ab. Dieser Wert liegt knapp unterhalb des angegebenen Referenzbereiches. Von nun an steigt die Thrombozytenzahl wieder signifikant bis zum Zeitpunkt 5 auf einen Wert von 181/nl an, um nach einem erneuten Abfall auf 176/nl bei Zeitpunkt 6 auf einen Median-Wert von 185/nl am zweiten postoperativen Tag zu steigen. Der Verlauf bei Patientengruppe II gestaltet sich folgendermaßen: Vom Ausgangswert von 191/nl ist ein sehr signifikanter Abfall bis hin zu Zeitpunkt 4 erkennbar, bei dem die Anzahl von 152/nl gemessen wurde. Hierauf folgt wieder ein sehr signifikantes Ansteigen bis zum Zeitpunkt 6 (erster postoperativer Tag) auf 200 Thrombozyten/nl im Median, um mit 192 Thrombozyten/nl am zweiten postoperativen Tag (Zeitpunkt 7) wieder ähnliche Werte wie zum Ausgangszeitpunkt anzunehmen. Vergleicht man die TUR-P Gruppe mit der TUR-B Gruppe, so ergeben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede untereinander. Außer der oben erwähnten Ausnahme liegen die Mediane der Thrombozytenzahl/nl innerhalb des Normbereiches.

3.1.5 Fibrinogen

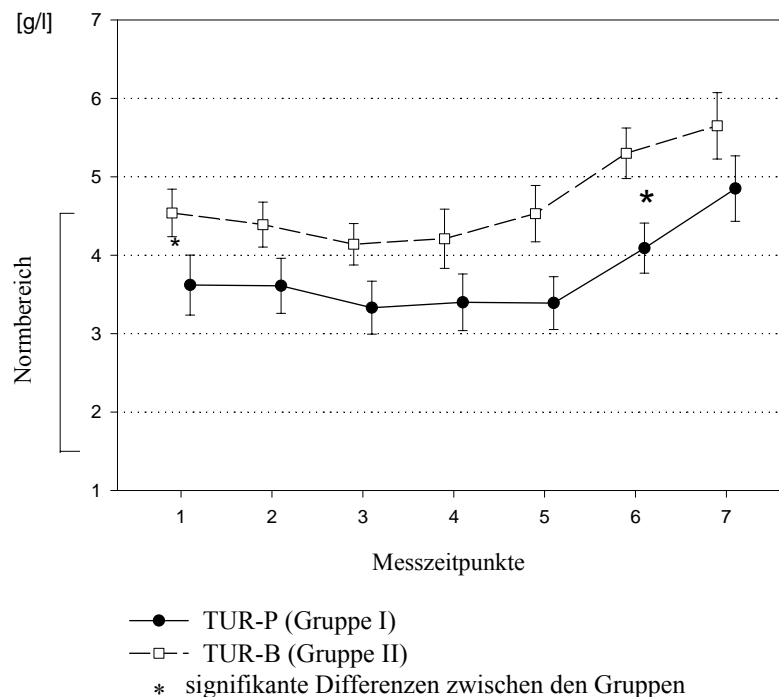


Abb. 5 Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration im Blut zeigt bei beiden Patientengruppen einen ähnlichen Verlauf. Jedoch liegen die Mediane dieser Werte bei Patientengruppe II durchwegs höher als bei der TUR-P Gruppe. Diese Konzentrationsdifferenz ist zu den Zeitpunkten 1 und 6 als signifikant zu bezeichnen. Im Einzelnen gestaltet sich der Verlauf folgendermaßen: Die Patienten, bei denen transurethral die Prostata reseziert wurde, hatten im Median eine Ausgangskonzentration von 3,62 g/l Fibrinogen, die bis zum intraoperativen Messzeitpunkt auf 3,33 g/l sinkt, um von nun an bis zum zweiten postoperativen Tag mit einem sehr signifikanten Niveau auf 4,85 g/l zu steigen. Bei der TUR-B Gruppe wurde ein Ausgangswert von 4,54 g/l Fibrinogen gemessen, der sich bis zum intraoperativen Zeitpunkt hin auf ein Minimum von 4,14 g/l signifikant reduziert. Hiernach erfolgt ebenso wie bei Gruppe I bis zum letzten Messpunkt hin wieder ein sehr bis hoch signifikantes Ansteigen der Fibrinogenkonzentration auf einen Wert von 5,65 g/l, gemessen zwei Tage postoperativ. Die Werte der Patientengruppe II liegen zu den Zeitpunkten 1, 5, 6 und 7 leicht oberhalb des Normbereichs, während bei der TUR-P Gruppe lediglich der Median der Fibrinogen-Konzentration zwei Tage postoperativ über dem Referenzbereich liegt.

3.2. prokoagulatorische Marker

3.2.1. Prothrombinfragmente F₁₊₂

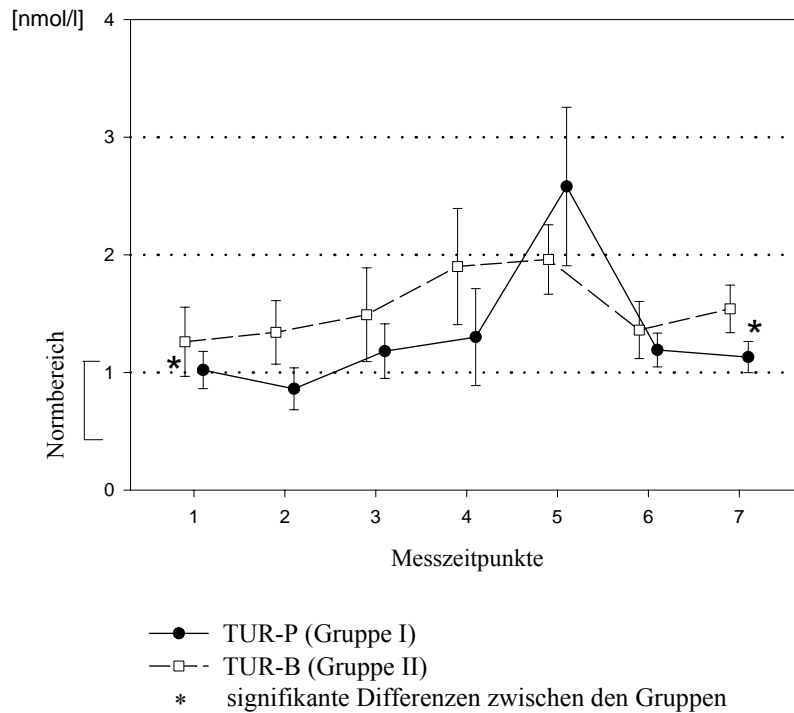


Abb. 6 Prothrombinfragmente F₁₊₂

Als Ausgangswert am präoperativen Tag (Zeitpunkt 1) wurde bei der TUR-P Gruppe ein Medianwert der Prothrombinfragmente F₁₊₂ von 1,02 nmol/l ermittelt. Zu Zeitpunkt 2 hin fällt dieser Wert auf 0,86 nmol/l, um von nun an bis auf ein Maximum von 2,58 nmol/l, zwei Stunden postoperativ, anzusteigen. Dieser Wert liegt deutlich oberhalb des angegebenen Referenzbereiches. Dieser sich im zeitlichen Verlauf entwickelnde Anstieg ist zunächst (zwischen Zeitpunkt 2 und 3 bzw. zwischen 3 und 4) als signifikant zu bezeichnen, vollzieht sich aber zwischen Operationsende und Zeitpunkt 5 auf hochsignifikantem Niveau. Von nun an erfolgt ein signifikanter Abfall der Konzentration dieses prokoagulatorischen Markers auf 1,13 nmol/l, zum zweiten postoperativen Tag hin. Der zeitliche Verlauf dieser Fragmente bei Patientengruppe II gestaltet sich folgendermaßen: Vom Ausgangswert von 1,26 nmol/l erfolgt ein Ansteigen bis zum Maximum von 1,96 nmol/l, das bei dieser Patientengruppe ebenfalls 2 Stunden

postoperativ (Zeitpunkt 5) erreicht wird. Diese Veränderungen der Konzentrationen zwischen den Zeitpunkten 2 bis 5 gegeneinander dürfen jeweils als signifikant bis hochsignifikant bezeichnet werden. Hieran schließt sich ein sehr signifikanter Abfall der Konzentration auf 1,36 nmol/l zu Zeitpunkt 6 an, um zum zweiten postoperativen Tag hin auf 1,54 nmol/l wiederanzusteigen. Die errechneten Medianwerte dieser Marker, gemessen innerhalb des Patientenkollektivs der Gruppe II, liegen zu jedem Zeitpunkt über dem empfohlenen Normbereich. Beim Vergleich der Gruppen gegeneinander ist feststellbar, daß sich die Patientengruppen I und II hinsichtlich ihrer Konzentrationen an Prothrombinfragmenten im Serum zu den Zeitpunkten 1 und 7 signifikant unterscheiden.

3.2.2. Thrombin-Antithrombin-Komplex: TAT

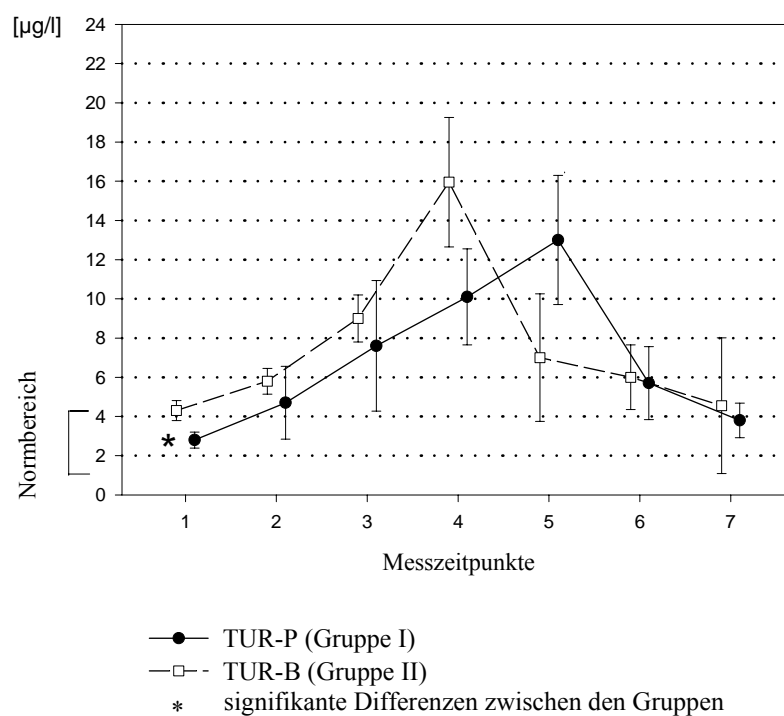


Abb. 7 Thrombin Antithrombin Komplex (TAT)

Die Ausgangskonzentration an TAT lag am präoperativen Tag bei den Patienten, die sich im Rahmen dieser Studie einer TUR-P unterzogen, bei 2,8 µg/l. Im weiteren zeitlichen Verlauf erhöht sich dieser Medianwert stetig und mit einem hohen Signifikanzniveau bis zu Zeitpunkt 5 (2 h postoperativ) auf eine Konzentration von 13,0 µg/l, die deutlich

außerhalb der Normwerte liegt. Ausgehend von diesem Maximum sinkt die Thrombin-Antithrombin-Komplex Konzentration bis zum zweiten postoperativen Tag wieder auf einen Wert innerhalb des angegebenen Referenzbereiches. Dieses Absinken auf 3,8 µg/l kann als sehr signifikant bezeichnet werden. Bei Betrachtung des Verlaufs dieser Werte bei der TUR-B Gruppe fällt ein ähnlicher Verlauf auf. Jedoch werden die medianen Maximalwerte schon bei Operationsende (Zeitpunkt 4) erreicht. So ist ein Ansteigen von 4,3 µg/l zu Zeitpunkt 1 (präoperativer Tag) auf 15,95µg/l bei Zeitpunkt 4 erkennbar. Auch dies liegt deutlich oberhalb des Normbereiches. Diese Veränderungen sind mit Ausnahme des Anstiegs von Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 2 als sehr signifikant zu bezeichnen. Der sich hieran anschließende Wiederabfall der gemessenen TAT Konzentrationen hält bis zum letzten gemessenen Zeitpunkt 7 an, liegt mit 4,55µg/l annähernd beim Ausgangswert, und kann als signifikant bezeichnet werden. Der Vergleich der beiden Gruppen miteinander, ermittelt durch den U-Test nach Mann-Whitney lässt lediglich bei Zeitpunkt 1 zu, von signifikanten Unterschieden zu sprechen.

3.2.3. Fibrinmonomere (FM)

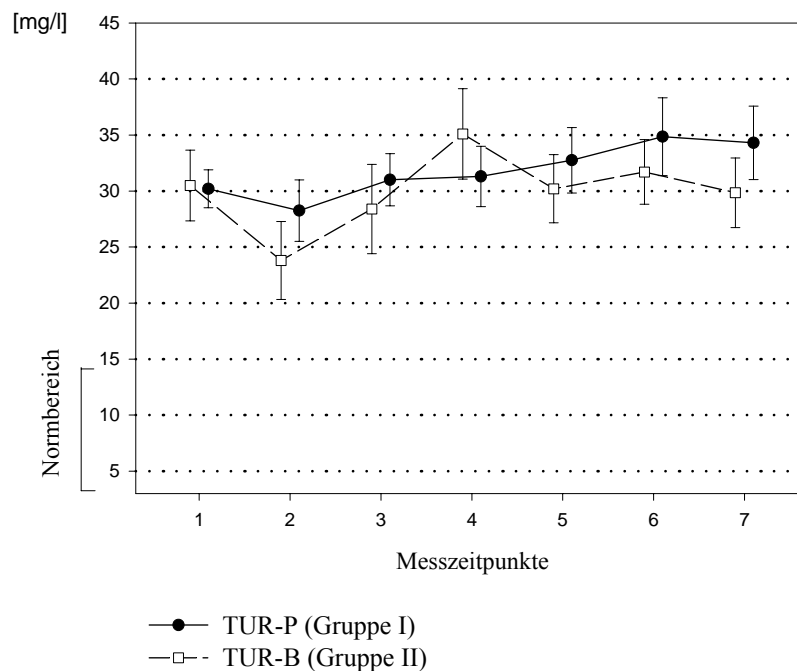


Abb. 8 Fibrinmonomere (FM)

Die Konzentration an Fibrinmonomeren im Blutplasma der Patienten, die sich einer TUR-P unterzogen, betrug als Median zum Ausgangszeitpunkt 1 30,2 mg/l. Unmittelbar präoperativ lag diese Konzentration mit 28,25 mg/l unterhalb des Ausgangswert, um von nun an im weiteren zeitlichen Verlauf stetig bis hin zum ersten postoperativen Tag auf einen Wert von 34,85 mg/l anzusteigen; signifikant ist dieser Anstieg nur zwischen Zeitpunkt 4 und 5. Einen unterschiedlichen Verlauf weist die TUR-B Gruppe auf. Ähnlich wie bei Patientengruppe I sinkt vom Ausgangswert von 30,5 mg/l ausgehend die Konzentration an Fibrinmonomeren zu Zeitpunkt 2 hin auf 23,8 mg/l ab. Nun folgt ein signifikanter Anstieg bis zum Operationsende auf 35,1 mg/l, wobei hiermit für diese Patientengruppe das Maximum der Mediane zu den unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht ist. Der weitere Verlauf ist durch ein Absinken zu Zeitpunkt 5 hin (zwei Stunden postoperativ) auf 30,2 mg/l charakterisiert, im weiteren Verlauf liegen die Werte im Median in ähnlichen Bereichen und auf Ausgangswertniveau. Diese beschriebenen Veränderungen können nicht als signifikant bezeichnet werden. Sowohl die FM Konzentrationen der TUR-P als auch der TUR-B Gruppe liegen an allen gemessenen

Zeitpunkten im Median deutlich oberhalb des Normbereiches. Auch die Unterschiede der Gruppen sind zu keinem Zeitpunkt signifikant.

3.3. Inhibition der Blutgerinnung

3.3.1. Antithrombin (AT III)

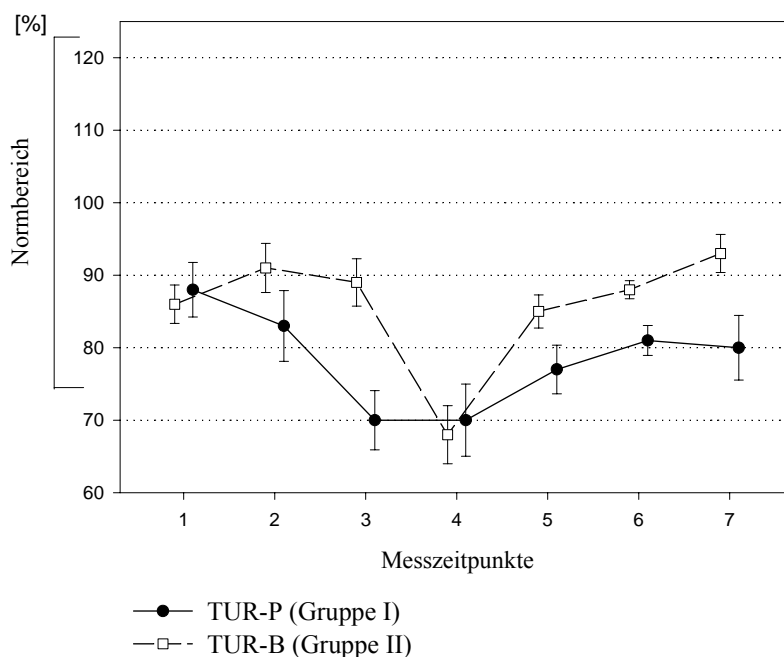


Abb. 9 Antithrombin (AT III)

Der Ausgangswert der AT III-Konzentrationen liegt bei der TUR-P Gruppe als Median bei 88%, fällt dann intraoperativ und bis zum Operationsende (Zeitpunkte 3 und 4) signifikant jeweils auf 70% ab, um von nun an bis zum ersten postoperativen Tag auf 81% signifikant anzusteigen, gefolgt von einem geringen Abfall auf 80% am zweiten postoperativen Tag. Die Patienten, die im Rahmen der vorliegenden Studie an der Harnblase operiert wurden, hatten am präoperativen Tag eine Antithrombin Konzentration von 86%, die zum Zeitpunkt 2 bis 91% steigt. Während der Resektion fällt dieser Wert signifikant bis zum Operationsende auf ein Niveau von 68%, das unterhalb des angegebenen Referenzbereichs liegt, um von nun an bis zu Zeitpunkt 7 über den Ausgangswert hinaus auf 93% anzusteigen. Beim Vergleich der Gruppen gegeneinander können keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden.

3.4. Aktivität des fibrinolytischen Systems

3.4.1. Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexe (PAP)

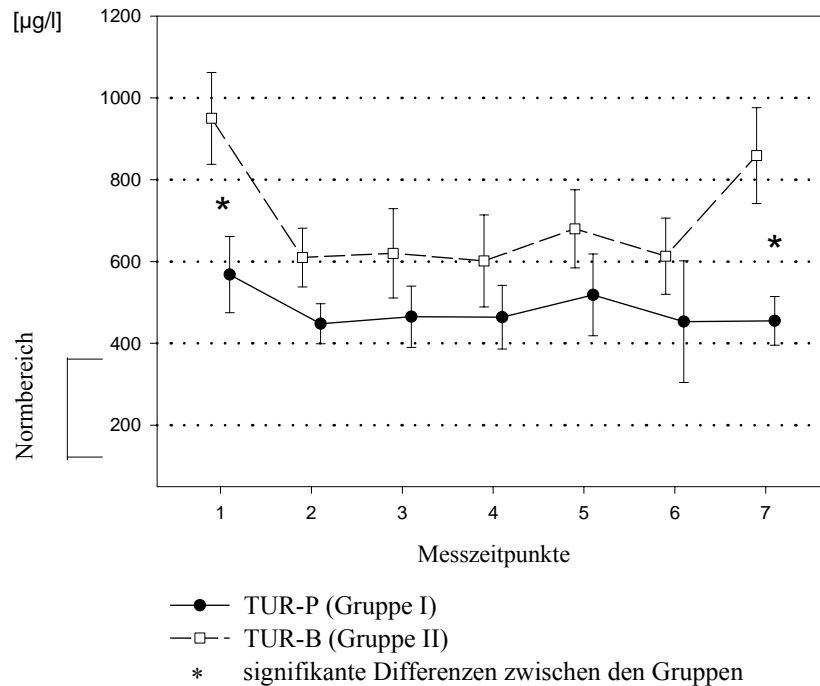


Abb. 10 Plasmin- α_2 Antiplasmin-Komplexe (PAP)

Der Ausgangswert (Zeitpunkt1) der Plasmin- α_2 Antiplasmin-Komplex Konzentration bei Gruppe I beträgt im Median 568 $\mu\text{g/l}$, sinkt dann bis zum Operationsbeginn signifikant auf 448 $\mu\text{g/l}$ und steigt dann bis zum Zeitpunkt 5 auf 518,5 $\mu\text{g/l}$ an, wobei nur der Anstieg zwischen den Zeitpunkten 4 und 5 als signifikant zu bezeichnen ist. Zu den beiden postoperativen Tagen hin ist wieder ein signifikanter Abfall der Konzentrationen auf 453 $\mu\text{g/l}$ an Zeitpunkt 6, bzw. auf 455 $\mu\text{g/l}$ bei Zeitpunkt 7 erkennbar. Die Konzentration an PAP bei der TUR-B Gruppe beträgt am präoperativen Tag 950 $\mu\text{g/l}$, sinkt signifikant auf 610 $\mu\text{g/l}$ zu Zeitpunkt 2 und steigt von nun bis Zeitpunkt 5 auf einen Wert von 680 $\mu\text{g/l}$ signifikant an. Hieran schließt sich wieder ein Abfall auf 613 $\mu\text{g/l}$ bei Zeitpunkt 6 an, gefolgt von einem Wiederanstieg bis Zeitpunkt 7 mit einer Konzentration an Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex von 859 $\mu\text{g/l}$. Der Gruppenvergleich nach Mann-Whitney lässt lediglich signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 1 und 7 erkennen. Die errechneten Medianwerte beider Gruppen liegen zu allen Messzeitpunkten oberhalb des empfohlenen Referenzbereiches.

3.4.2. D-Dimere

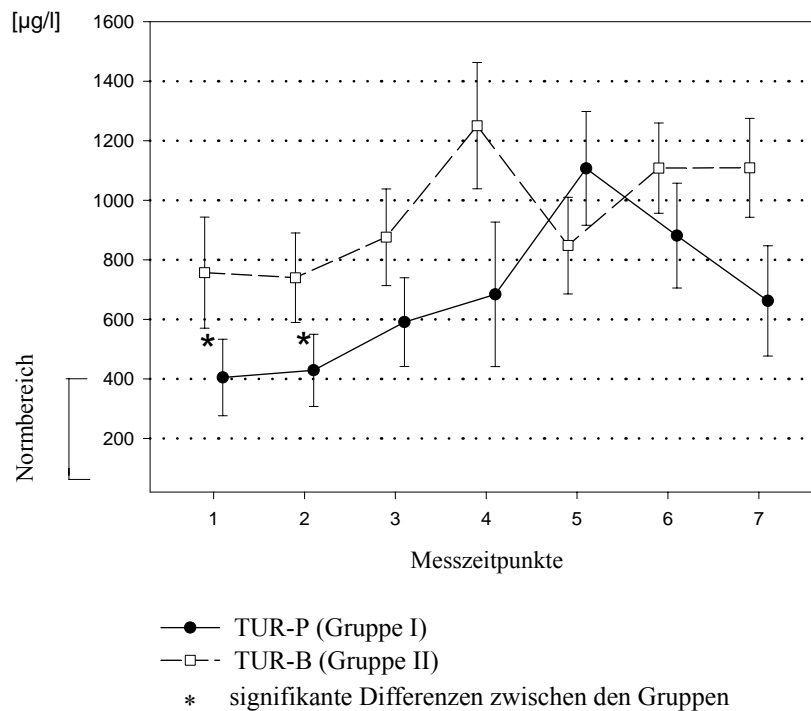


Abb. 11 D-Dimere

Bei der TUR-P Gruppe ist während des Untersuchungszeitraumes, ausgehend vom Ausgangswert von 405 µg/l, bis zu Zeitpunkt 5 hin jeweils ein signifikanter Anstieg der D-Dimer Konzentration auf 1107 µg/l zu erkennen (lediglich der Anstieg der Werte zwischen den Zeitpunkten 3 und 4 ist nicht signifikant), gefolgt von einem Abfall bis zum zweiten postoperativen Tag auf einen Wert von 662 µg/l. Die Konzentration an D-Dimeren bei der TUR-B Patientengruppe hat mit 757 µg/l einen höheren Ausgangswert, der nach einem leichten Abfall zu Zeitpunkt 2 auf 740 µg/l, bis zum intraoperativen Zeitpunkt 4 hin auf 1250 µg/l ansteigt. Hierauf folgt ein Absinken auf 848 µg/l zu Zeitpunkt 5, gefolgt von einem erneuten Wiederanstieg, andauernd bis zum zweiten postoperativen Tag auf ein Niveau von 1109 µg/l. Bei den Veränderungen der Konzentrationen der D-Dimere bei Patientengruppe II darf nach Durchführung des Friedman-Tests nicht von Signifikanzen gesprochen werden. Die Gruppen gegeneinander unterscheiden sich nach Mann-Whitney beim Ausgangsmesswert sehr signifikant und bei Zeitpunkt 2 signifikant voneinander. Die Medianwerte beider Patientengruppen liegen durchweg oberhalb der angegebenen Normalwerte.

3.5. Inhibition des fibrinolytischen Systems

3.5.1. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

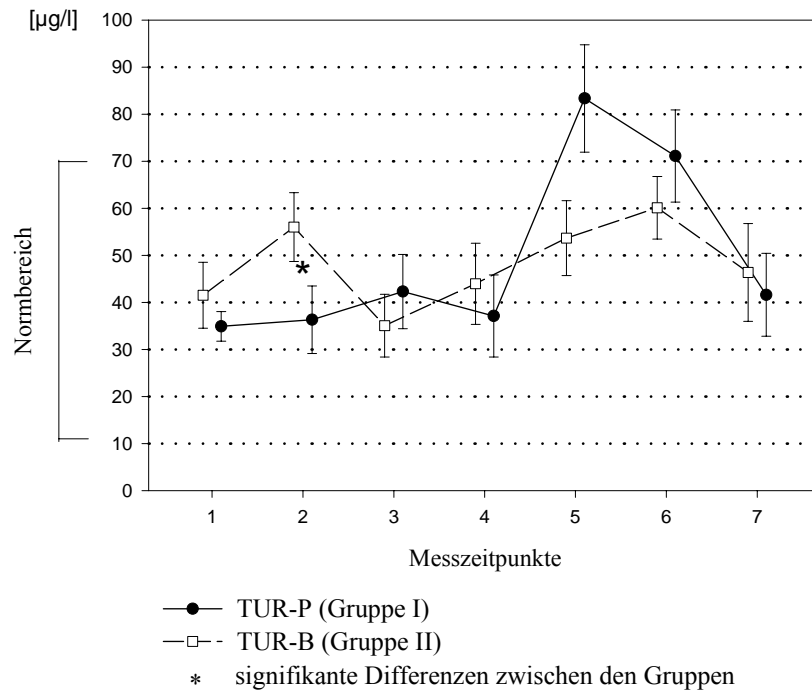


Abb. 12 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Beim Patientenkollektiv der TUR-P Gruppe wurde eine Ausgangskonzentration an PAI-1 von 34,9 µg/l gemessen, die sich bis zum intraoperativen Zeitpunkt 3 auf ein Niveau von 42,3 µg/l erhöhte. Nach einem nun folgenden Abfall auf 37,1 µg/l bei Zeitpunkt 4 kommt es zu einem sehr signifikanten Anstieg der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 Konzentration zu Zeitpunkt 5 hin (2h postoperativ): Hier beträgt sie 83,35 µg/l im Median. Nach Erreichen dieses Maximums folgt im zeitlichen Verlauf ein Absinken der Medianwerte bis zum letzten Meßzeitpunkt auf einem signifikanten Niveau. Mit einer Konzentration von 41,6 µg/l (Zeitpunkt 7) liegt diese wieder im Normbereich. Der Verlauf der PAI-1 Werte, gemessen bei den Patienten der TUR-B Gruppe, gestaltet sich folgendermaßen: Der Ausgangswert am präoperativen Tag liegt bei 41,5µg/l, steigt bis Zeitpunkt 2 auf 56 µg/l, fällt wieder zum intraoperativen Zeitpunkt 3 hin auf ein unter dem Ausgangswert liegendes Maß und steigt von nun an recht kontinuierlich bis zum ersten postoperativen Tag, an dem das Maximum bei 60,1µg/l erreicht wird. Zum zweiten postoperativen Tag fällt die Konzentration wieder auf 46,35 µg/l im Median ab. Diese

Konzentrationen an PAI-1 bewegen sich bei den an der Blase operierten Patienten innerhalb der Referenzgrenzen. Der Verlauf dieser Ergebnisse bei Patientengruppe II ist nach Friedman nicht als signifikant zu bezeichnen. Der Vergleich der Patientengruppen gegeneinander nach Mann-Whitney zeigt lediglich bei Zeitpunkt 2 eine signifikante Differenz.

3.6. Thrombozytenaktivierung

3.6.1. β -Thromboglobulin (β -TG)

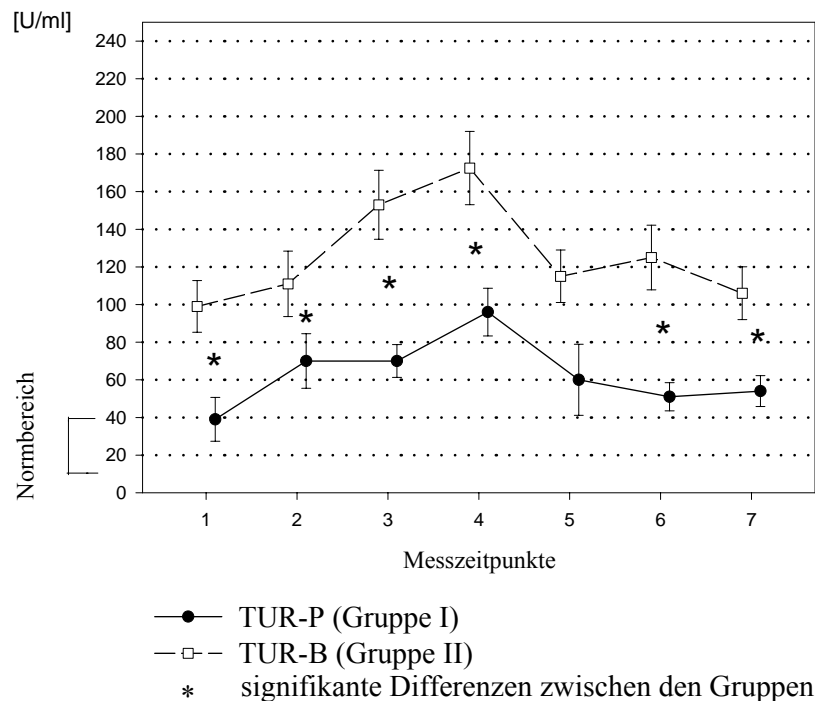


Abb. 13 β -Thromboglobulin (β -TG)

Bei den an der Prostata resezierten Patienten wurde eine Ausgangskonzentration an β -Thromboglobulin von 39 U/ml im Median gemessen. Im zeitlichen Verlauf kommt es zu einem Anstieg dieser Konzentration auf 70 U/ml, jeweils zu den Zeitpunkten 2 und 3, und auf 96 U/ml zum Operationsende. Nach Erreichen dieses Maximums fällt die Konzentration bis zu Zeitpunkt 6 auf 51 U/ml ab, um am zweiten postoperativen Tag nochmals auf 54 U/ml anzusteigen. Diese Verläufe können nicht als signifikant bezeichnet werden. Hierzu annähernd parallel, aber ein sich auf höherem Niveau bewogender Verlauf

ist bei der TUR-B Gruppe zu erkennen. So liegt die Ausgangskonzentration bei 99 U/ml, das Maximum, ebenfalls zu Zeitpunkt 4, bei 172,5 U/ml, wobei sich die Konzentrationen in diesem Zeitraum jeweils signifikant voneinander unterscheiden. Zu Zeitpunkt 5 hin fällt die Konzentration signifikant auf 115 U/ml, steigt bei Zeitpunkt 6 wieder an und liegt am zweiten postoperativen Tag mit 106 U/ml wieder nahe am Ausgangswert. Mit Ausnahme des Ausgangswertes der TUR-P Gruppe liegen alle Werte im Median über dem Referenzbereich. Beim Vergleich der Patientenkollektive mittels U-Test ergeben sich mit Ausnahme des Zeitpunktes 5 signifikante- bis hochsignifikante Differenzen.

3.6.2 Mittleres Thrombozyten Volumen (MPV)

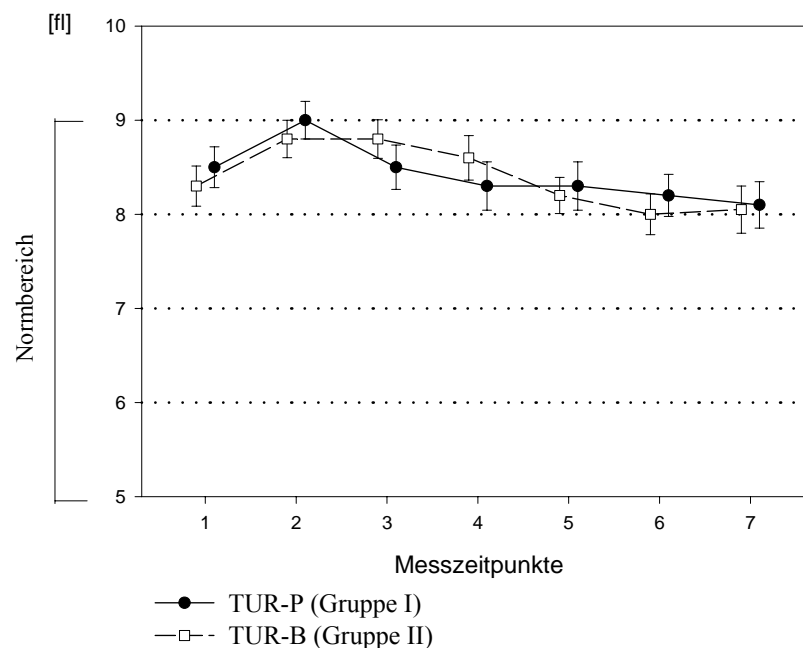


Abb. 14 Mittleres Thrombozyten Volumen (MPV)

Auch das mittlere Thrombozyten Volumen ist im Verlauf gewissen Schwankungen unterworfen. So steigt es bei Patientengruppe I im Median von 8,5 fl bei Zeitpunkt 1 auf 9,0 fl bei Zeitpunkt 2 sehr signifikant an, um ab diesem Zeitpunkt kontinuierlich und sehr signifikant auf 8,1 fl zum Zeitpunkt 7 abzufallen. Auch bei Patientengruppe II vergrößert sich signifikant das Volumen der Thrombozyten von anfangs (Zeitpunkt 1) 8,3 fl auf jeweils 8,8 fl zu den Zeitpunkten 2 und 3. Hierauf folgt eine im weiteren Verlauf stetige Abnahme des mittleren Volumens auf 8,0 fl bis zu Zeitpunkt 6. Hierbei ist nur der

Vergleich der Werte von Zeitpunkt 2 und 3 gegenüber Zeitpunkt 6 als sehr signifikant different zu bezeichnen, gegenüber Zeitpunkt 4 und 5 jedoch unterscheiden sie sich nicht signifikant. Signifikanzen beim Vergleich der Patientengruppen gegeneinander lassen sich nicht eruieren. Die hier beschriebenen Medianwerte bewegen sich alle im oberen Normbereich.

3.7. Indikatoren für den Blutverlust und die Hämodilution

3.7.1. Hämoglobin (Hb)

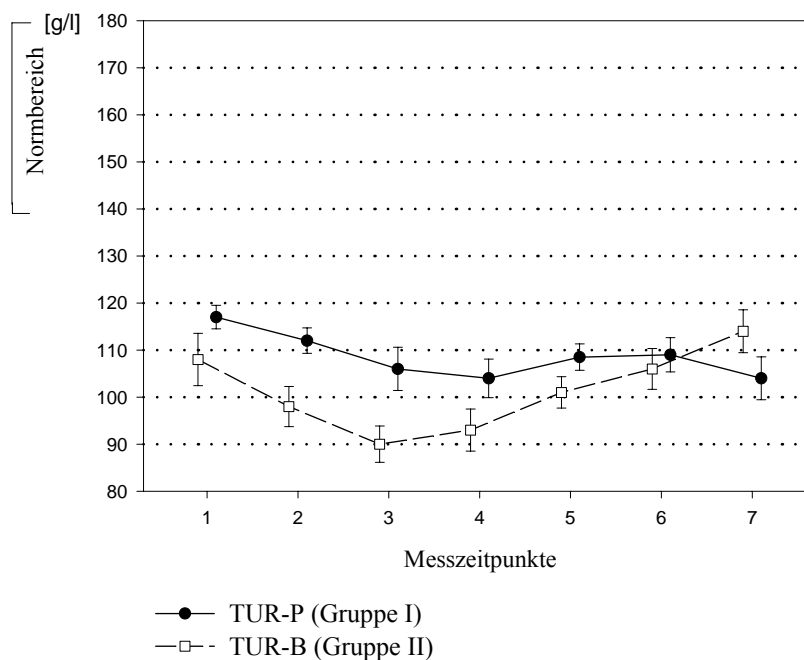


Abb. 15 Hämoglobin (Hb)

Bei der TUR-P Gruppe liegt im Median ein Ausgangswert für den Hämoglobingehalt von 117 g/l vor. Im zeitlichen Verlauf fällt dieser bis zum Operationsende auf einen Medianwert von 104 g/l, lediglich der Abfall der Konzentration von Zeitpunkt 2 zu Zeitpunkt 3 hin ist als sehr signifikant zu bezeichnen. Hierauf folgt ein Wiederansteigen, zunächst noch auf einem sehr signifikanten Niveau, bis auf einen Hb-Gehalt von 109 g/l,

gemessen am ersten postoperativen Tag. Am zweiten postoperativen Tag fällt die Hämoglobin-Konzentration nochmals auf einen Wert von 104 g/l. Der Verlauf des Hämoglobin-Gehaltes im Blut findet bei den Patienten der Gruppe II auf einem niedrigeren Niveau statt. So liegt der Ausgangswert an Hämoglobin bei 108 g/l. Es kommt zu einem zunächst signifikantem, dann hochsignifikantem Abfall auf 90g/l bis zum intraoperativen Zeitpunkt, wobei hier schon zu diesem Zeitpunkt das Minimum im Verlauf erreicht ist. Hieran schließt sich ein bis zum letzten Messzeitpunkt anhaltender signifikanter Wiederanstieg an. Am zweiten postoperativen Tag wurde eine über dem Ausgangswert liegende Konzentration von 114 g/l gemessen. Vergleicht man beide Patientengruppen hinsichtlich ihres Hämoglobingehalts im Blut miteinander, so ergeben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Die Medianwerte für das Hämoglobin liegen bei Patientengruppe I und II zu allen Zeitpunkten unter den angegebenen Referenzwerten. Ergänzend sei hier noch angefügt, dass bei der TUR-B Gruppe insgesamt 5 Patienten jeweils 1 bis 3 Erythrozytenkonzentrate transfundiert bekommen haben, während bei der TUR-P Gruppe lediglich 2 Patienten jeweils 1 Erythrozytenkonzentrat transfundiert bekommen haben. Andere Blutkomponenten wie etwa FFP's (fresh frozen plasma) wurden keinem Patienten verabreicht.

3.7.2. Hämatokrit (Hk)

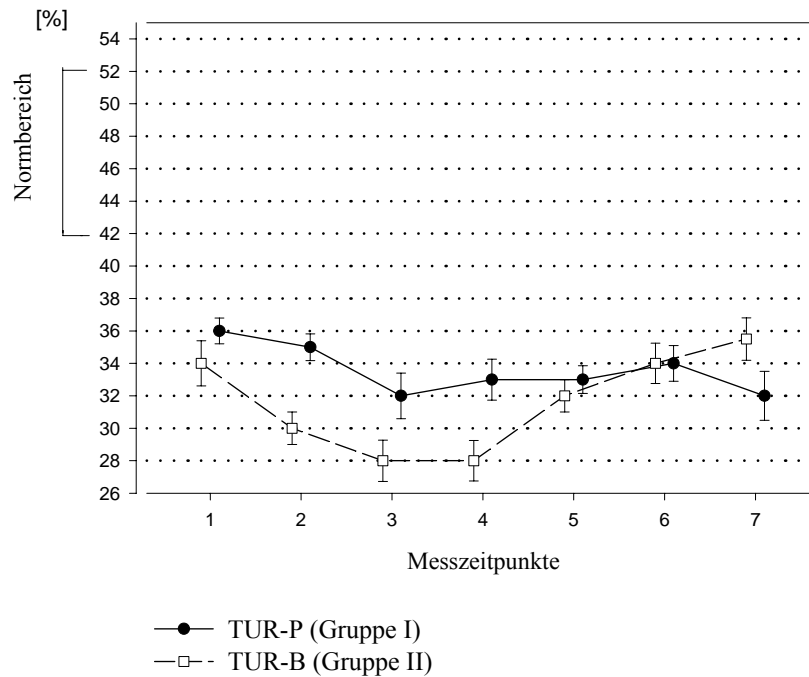


Abb. 16 Hämatokrit (Hk)

Der Verlauf des Hämatokrit gestaltet sich bei Patientengruppe I wie folgt: Ausgehend vom Anfangswert von 36% am präoperativen Tag fällt er bis Zeitpunkt 3 signifikant auf 32 %, steigt bis Zeitpunkt 6 auf 34 % wieder an, um am zweiten postoperativen Tag wieder bei 32 % zu liegen. Bei Patientengruppe II fällt der Hämatokrit von 34 % am präoperativen Tag auf 28 % zu Zeitpunkt 3 und 4, wobei jeweils der Abfall auf 28% als signifikant zu bezeichnen ist. Hierauf folgt ein Wiederanstieg, der jeweils als signifikant bezeichnet werden darf, bis zum zweiten postoperativen Tag; hier beträgt der Median des Hämatokrit 35%. Beim Gruppenvergleich können keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Auch die Medianwerte beider Patientengruppen liegen jeweils bei allen Zeitpunkten unterhalb des angegebenen Referenzbereiches.

4. Diskussion

Eine nach wie vor gefürchtete Komplikation eines jeden chirurgischen Eingriffes sind Blutungen.

Auch in der Prostatachirurgie stellen Blutungen nach wie vor ein erhebliches Problem bezüglich der Morbidität dar (Mebust et al., 1989; Hartung et al., 2001). Dennoch sind die genauen Mechanismen noch nicht geklärt. In früheren Studien wurde bei Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) unterzogen, sowohl eine Aktivierung des fibrinolytischen als auch des prokoagulatorischen Systems beobachtet: Bell et al., 1996 berichten über einen hyperkoagulatorischen Status in einem Zeitraum von 3 Stunden bis 14 Tage postoperativ und finden zu keinem Zeitpunkt einen Hinweis auf stattgefundene Fibrinolyse; abgeleitet wurde dies jeweils durch die Veränderungen im Thrombelastogramm. Nielsen et al., 1999 beschreiben eine intraoperative Aktivierung des prokoagulatorischen Systems, die allerdings in keinem Verhältnis zum Umfang des operativen Traumas einer TUR-P stehe. Postoperativ beschreiben die Autoren ebenfalls einen hyperkoagulatorischen Status, festgemacht an erhöhten Konzentrationen an Prothrombinfragmenten F_{1+2} und TAT. Hahn und Essen, 1994 veröffentlichten ebenfalls einen Blutgerinnungsstatus bei TUR-P, wobei hier sowohl eine Aktivierung des prokoagulatorischen als auch des fibrinolytischen Systems beschrieben wird. Gemessen wurden hierbei Thrombozyten, Fibrinogen-Konzentration, AT III-Aktivität, aPTT, und Fibrinospaltprodukte. Diese Veränderungen wurden als Effekt der stattgefundenen Hämodilution interpretiert. Einen gleichen Erklärungsansatz sehen Ozmen et al., 2003 für ihre Ergebnisse: Hier werden am OP-Ende gemessene Abnahmen der Thrombozyten, der Fibrinogen- und Hämoglobin-Konzentrationen beschrieben, bei Verlängerung der Prothrombinzeit und unveränderter aPTT. Auch von Hundelshausen et al., 1992 stellten sowohl eine Aktivierung des prokoagulatorischen als auch des fibrinolytischen Systems fest. Ausgewertet wurden hierbei neben den globalen Gerinnungsparametern (Quick, aPTT) das AT III, Plasminogen, Antiplasmin und Fibrinospaltprodukte. Ahsan et al., 1993 hingegen untersuchten lediglich die aPTT und Prothrombinzeit und sehen in einer abnormal verlängerten Prothrombinzeit, abgenommen unmittelbar postoperativ, einen prädiktiven Wert für das postoperative Blutungsrisiko.

Da grundlegende Untersuchungen zum Ausmaß und Zeitpunkt sowohl der Aktivierung der Blutgerinnung als auch der Fibrinolyse fehlen, gibt es keine genauen Daten darüber, zu welchem Zeitpunkt eine eventuelle Therapie zum Einsatz kommen sollte. Da bei den bisher zur fibrinolytischen Reaktion im Rahmen von Prostata Operationen gemachten Arbeiten meist nur die üblichen Globalparameter und Markermoleküle wie AT III, Plasminogen, Antiplasmin und Fibrinspaltprodukte bestimmt worden sind, fehlen nach wie vor Aussagen über die Funktionszustände und Aktivierung der Fibrinolyse wie sie etwa durch die Bestimmung von Konzentrationen an Plasmin- α_2 Antiplasmin-Komplex oder den D-Dimeren gemacht werden können. Die Information über den Gesamt-Gerinnungs- bzw. Fibrinolyse-Status und die Dynamik der Hämostase in Abhängigkeit von der Operation sind bei Resektionen an der Prostata bisher also sehr gering. Eine Arbeit, die den Gerinnungs/ Fibrinolysestatus bei Prostataoperationen mit ähnlichen Operationen hinsichtlich der Operationsart und Grad an Gewebstraumatisierung vergleicht, ist bisher noch gar nicht zu finden. Also fehlen bisher auch Aussagen darüber, ob die Veränderungen der Hämostase/Fibrinolyseparameter organspezifisch sind.

In der vorliegenden prospektiven Studie bin ich deshalb der Frage nachgegangen, ob sich bei einer transurethralen Resektion der Prostata, einem Organ mit vermeintlich höherem fibrinolytischen Potential, gegenüber einer transurethralen Resektion der Harnblase, einer Operation mit ähnlicher Technik und Ausmaß an Gewebstraumatisierung, Unterschiede hinsichtlich der Blutgerinnungs- und Fibrinolyseparameter innerhalb des perioperativen Zeitraums feststellen lassen und ob diese sich auch hinsichtlich der durchgeführten Operationsart unterscheiden.

Bei einigen der untersuchten Gerinnungs- und Fibrinolyseparametern (TAT, Fibrinmonomere, Prothrombinfragmente F_{1+2} und D-Dimere) fällt auf, dass die ermittelten Ausgangswerte zum Meßzeitpunkt 1 teilweise erheblich von den in der Literatur angegebenen wie auch von den laborintern ermittelten Referenzwerten abweichen.

So liegen sowohl die Werte für TAT, F_{1+2} , D-Dimere als auch der Fibrinmonomere bei der TUR-B Gruppe oberhalb der Referenzwerte. Auch bei der TUR-P Gruppe liegen einige Ausgangswerte über den angegebenen Referenzwerten: Ebenfalls die Fibrinmonomere und die D-Dimere, wenn auch nicht in einem solchen Ausmaß wie bei der TUR-B Gruppe. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze: Ein wichtiger Faktor stellt die präoperative

Stresssituation dar, in der sich die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme befanden, die zu Alterationen im Gerinnungs-Fibrinolyse-System führen kann (Fareed et al., 1995). Weiterhin handelt es sich bei den in vorliegender Studie untersuchten Patienten um alte bis sehr alte Patienten mit zumeist entsprechenden internistischen Vorerkrankungen. So ist bekannt, dass zunehmendes Alter mit einer Zunahme der Plasma-Konzentrationen von TAT, F₁₊₂, und D-Dimeren im Sinne einer Aktivierung des prokoagulatorischen Systems korreliert (Cadroy et al., 1992; Boldt et al., 2001). Weiterhin hat sicherlich auch die vorliegende Grunderkrankung, als Indikation für die hier durchgeführten Operationen, einen schon lang bekannten Einfluss auf Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Während dies bei Patientengruppe I die benigne Prostatahyperplasie ist, liegt bei Patientengruppe II mit einem Carcinom der Harnblase eine maligne Erkrankung vor. So werden gerade die oben aufgeführten Parameter in der Literatur bei vorliegenden Malignomen mit erhöhter Konzentration beschrieben (Gouin-Thibault und Samama, 1999; Lopez et al., 1999). So ist mittlerweile sogar in Diskussion, inwieweit antikoagulatorische bzw. antifibrinolytische Therapie-Strategien die durch ein Malignom veränderten prokoagulatorischen und fibrinolytischen Systeme beeinflussen und somit das Outcome von Tumor-Patienten verbessern können (Korte, 2000).

So ist Messzeitpunkt 1 nur bedingt als Ruhe-Ausgangswert anzusehen, nämlich nur hinsichtlich des Verlaufes innerhalb des Untersuchungszeitraumes. Auf diese Aspekte wird bei der Diskussion der einzelnen Parameter nochmals näher eingegangen.

Des Weiteren wird bei beiden Patientengruppen während des Untersuchungszeitraumes ein signifikanter Abfall der Hämoglobin Konzentration und des Hämatokritwertes beobachtet, der bei der Interpretation eine wichtige Rolle spielt. Daher wird teilweise versucht die vorliegenden Ergebnisse in Relation zur Hämodilution, verursacht durch die perioperativ durchgeführte Infusionstherapie, zu setzen. Dies geschieht durch einen Korrekturfaktor, wie er auch in der Literatur verwendet wird: Hämatokrit Messzeitpunkt 1/ Hämatokrit Messzeitpunkt x (Nielsen, 1997).

4.1 Globalteste, Fibrinogen und Thrombozyten

Die bei vorliegender Studie im Verlauf gemessenen Veränderungen der Globalteste sind als gering zu bewerten und bewegen sich gänzlich im Normbereich: So deutet zwar der zu beobachtende kontinuierliche Abfall der **Thromboplastinzeit (Quick-Wert)** (S.21) bis zum Operationsende auf eine vorübergehende leichte Verminderung der im extrinsischen System vorhandenen Faktoren hin, Ursache hierfür sind jedoch wohl vor allem die Hämodilution, als auch die intraoperativen Blutverluste, die, wie bereits gesagt, bei vorliegender Arbeit nicht genau quantifiziert werden konnten, sondern nur indirekt mittels Hämoglobingehalt im Blut und Hämatokrit abgeschätzt werden. Bei Miteinbeziehen des Korrekturfaktors lässt sich feststellen, dass es bei der TUR-P Gruppe während des gesamten Beobachtungszeitraumes nur noch zu marginalen Abweichungen des Quick-Wertes vom Ausgangsniveau kommt, womit hier die Hämodilution als Hauptursache für den Abfall der Verminderung der im extrinsischen System vorhandenen Faktoren und somit des Quick Wertes gesehen werden kann.

So ist auch die verminderte Gerinnungsleistung, gemessen als Verlängerung der **aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)** (S.22) am Ende der Operation bei der TUR-P Gruppe lediglich als geringe Schwankung zu bewerten. Dies verdeutlicht die Tatsache, dass sogar durch eine unsachgemäße Venenpunktion, wie beispielsweise durch eine verlängerte Stauungszeit, eine pathologisch erhöhte aPTT gemessen werden kann. Es ist sogar die häufigste Ursache einer verlängert gemessenen aPTT (Triplett, 2000).

Hierzu passend sind die geringen Veränderungen der Entwicklung der **Thombinzeit (TZ)** (S.23).

Bei der TUR-B Gruppe lässt sich zwar der Verlauf des Quick Wertes zumindest nicht allein über die durchgeführte Infusionstherapie erklären. Denn der prozentuale Hämatokrit Abfall ist hier nicht bei allen Zeitpunkten so groß wie das Absinken des Quick Wertes: Alle postoperativen Werte liegen auch unter Mithinzunahme des Korrekturfaktors unter dem Ausgangswert, wenn auch immer noch im oberen Normbereich. So können hierfür auch die bei der TUR-B Gruppe etwas niedriger ausfallenden Hämoglobin Konzentrationen, auch wenn sich die Hb Konzentrationen der beiden Patientengruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander unterscheiden, eine Rolle spielen. So wurden die Patienten der Gruppe II auch signifikant öfters transfusionspflichtig.

Dennoch sind bei der TUR-B Gruppe weder bei der aPTT noch bei der TZ im Verlauf signifikante Änderungen oder Abweichungen vom Normbereich auszumachen.

Auch wenn Ahsan et al., 1993 publizieren, sie können ausgehend von einer abnormal verlängerten Prothrombinzeit am Operationsende einer Prostataresektion das Risiko einer postoperativen Blutung vorhersagen, so ist die Aussagefähigkeit der Globalteste generell begrenzt, zumal die Menge des Blutverlustes bei dieser Arbeit nicht quantitativ sondern nur indirekt in Form von Transfusionshäufigkeit, Auftreten von hypotensiven Blutdruckwerten, Transfusions- und Nachresektionshäufigkeit sowie Abfall der Hämoglobin-Konzentration gemessen worden ist. Bei den Untersuchungen von v. Hundelshausen et al., 1992 wurde bei suprapubischen Prostatektomien und bei TUR-P trotz erheblichen Blutverlusten von 1400 ml bzw. 900ml keine Beeinträchtigung der globalen Gerinnungsteste beobachtet. Dies steht in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten (Betkurer et al., 1979; Hahn und Essen, 1994; Hahn, 1996), die ebenfalls keine Beeinträchtigung der globalen Gerinnungsteste im Zusammenhang mit TUR-P aufzeigen konnten. Eckman et al., 2003 führten eine Metaanalyse durch, indem sie Studien von 1966 bis 2002 auswerteten und kamen hierbei zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer verlängerten aPTT kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen haben. Pathologische Veränderungen der Globalteste sind auch erst dann zu erwarten, wenn durch die Gerinnungsaktivierung das Gleichgewicht in der Hämostase bereits verschoben ist und häufig schon erhebliche Defekte eingetreten sind (Seitz et al., 1989; Wieding et al., 1989; Triplett, 2000). So wird durch diese Teste vor allem das verbleibende Restpotential angezeigt (Scherer et al., 1994; Triplett, 2000) und dienen somit auch als Therapiekontrolle einer antikoagulatorischen Therapie. Die vorliegende Studie kann also keine pathologischen Veränderungen bei Quick, aPTT- und TZ-Werten aufzeigen. Da es aber trotz normaler Globalteste zu postoperativen Hämorrhagien kommen kann, sind die zusätzlichen Bestimmungen weiterer Parameter von großer Bedeutung und könnten Aufklärung über die Lokalisation möglicher Gerinnungsstörungen und die Möglichkeit, Blutungen vorherzusagen, liefern.

Beide Patientengruppen haben einen ähnlichen Verlauf der **Thrombozytenzahl** (S.24). Ausgehend von einer im Normbereich liegenden Ausgangszahl sinkt die Anzahl bei beiden Gruppen, bei der TUR-Blase Gruppe etwas verzögert, auf ein niedrignormales Niveau, um am Ende des Untersuchungszeitraumes wieder annähernd die Ausgangswerte anzunehmen. Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kommen auch die anderen Autoren (Rader, 1978; Hahn und Essen, 1994; Smyth et al., 1995; Bell et al., 1996). Als Ursache wird hier auch wieder die Hämodilution angesehen, obwohl eine Thrombozytopenie auch als Frühzeichen einer beginnenden DIC gesehen wird (Hahn und Essen, 1994), oder aber auch ein erstes

Symptom bei Lungenembolien sein können (Warkentin, 2000). Allerdings steigen dort die Werte nicht so schnell wieder an. Dies erscheint bei der vorliegenden Studie als höchst unwahrscheinlich, da sich die Werte fast ausnahmslos im Normbereich aufhalten und nach abgeschlossener perioperativer Infusionstherapie rasch wieder auf Ausgangsniveau steigen. Im Allgemeinen wird eine Abnahme der Thrombozytenzahlen bei Gerinnungsstörungen auch erst sehr spät beobachtet (Wieding et al., 1989). So darf auch bei vorliegenden Werten davon ausgegangen werden, dass die Änderungen der Thrombozytenzahlen am ehesten hämodilutionsbedingt sind, wofür im übrigen auch die Tatsache spricht, dass sich der Verlauf bei den beiden verschiedenen Patientengruppen annähernd entspricht.

Die niedrigste **Fibrinogenkonzentration** (S.25) liegt bei beiden Gruppen zum intraoperativen Zeitpunkt, gefolgt von einem signifikanten Konzentrationsanstieg bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Die als Ausgangswert erhöht gemessene Fibrinogenkonzentration bei der TUR-B Gruppe lässt sich wohl am ehesten als latente Entzündung im Rahmen der Grunderkrankung Harnblasentumor deuten (Classen et al., 1998). Der intraoperative Abfall ist wohl durch die durchgeführte Infusionstherapie mit konsekutiver Hämodilution und auch durch Blutverluste zu erklären. Dies spiegelt sich auch durchaus im Verlauf der Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte wieder, die intraoperativ signifikant absinken. Der sich nun anschließende Anstieg des Fibrinogens ist als unspezifische Antwort nach Gewebetraumatisierung im Sinne eines "Akute -Phase-Protein" zu werten (Wieding et al., 1989).

Einen ähnlichen Verlauf stellten auch von Hundelshausen et al., 1992 und Nielsen et al., 1999 bei ihren Untersuchungen fest.

4.2 prokoagulatorische Marker

Die Umwandlung von Prothrombin zum aktiven Thrombin unter Bildung von Fragmenten stellt ein zentrales Ereignis im Ablauf der Gerinnungskaskade dar. Mit der immunochemischen Bestimmung der **Prothrombinfragmente** F_{1+2} (S.26) wird eine Quantifizierung des tatsächlich gebildeten Thrombins möglich. Thrombin selbst hat eine extrem kurze Halbwertszeit und kann daher nicht selbst gemessen werden (Galvani et al., 1999). Die Bedeutung der Bestimmung liegt in der Diagnose hyperkoagulatorischer Zustände bzw. thrombotischer Ereignisse. Erhöhte Werte werden bei Patienten mit Thrombosen, Lungenembolie (Pelzer et al., 1991; Peternel et al., 2002), disseminierter

intravasaler Gerinnung (Teitel et al., 1982), Polytrauma (MacCallum et al., 1990) und Sepsis (van der Poll et al., 1990) nachgewiesen. Bei vorliegender Studie ist bei den beiden Patientengruppen ein ähnlicher Verlauf des Prothrombinfragmentspiegels zu beobachten: Es ergibt sich ein steter Anstieg der Konzentrationen bis zwei Stunden postoperativ, gefolgt von einer Rückkehr annähernd zum Ausgangsniveau. Ausgeprägter ist dieser Verlauf bei der Prostata-Gruppe, allerdings unterscheidet sich der Verlauf beider Patientengruppen gegeneinander nicht auf signifikantem Niveau. Da die Plasmahalbwertszeiten für das Prothrombinfragment F_{1+2} bei 90 Minuten liegt (Bauer et al., 1980), deuten die während des Untersuchungszeitraumes ansteigenden Werte auf eine anhaltende Aktivierung der Blutgerinnung, hier also auf die Bildung von Thrombin aus Prothrombin. Dies ist sicherlich als die physiologische Antwort auf das einsetzende Gewebstrauma durch die Operation zu deuten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Nielsen et al., 1999, die bei transurethralen Prostatektomien die Konzentration an Prothrombinfragment F_{1+2} untersuchten und hierbei vom Zeitpunkt des Operationsende an bis zum ersten postoperativen Tag signifikant erhöhte Werte feststellten.

Thrombin wirkt auf verschiedene physiologische Substrate ein (Fibrinogen, Thrombozyten etc.) und wird durch Antithrombin inhibiert. Hierbei wird ein inaktiver Proteinase/Inhibitor-Komplex gebildet, der quantitativ mittels Enzymimmunoassay erfasst werden kann: **Thrombin-Antithrombin-Komplex, TAT** (Pelzer et al., 1988) (S.27). Die klinische Bedeutung der quantitativen Bestimmung von TAT liegt in dem Anzeigen einer verstärkten Thrombinaktivierung, also einer erhöhten prokoagulatorischen Aktivität (Alexandre et al., 1993). So werden auch bei Patienten mit Neigung zu Thrombosen oder bei DIC-Patienten erhöhte Konzentrationen gemessen (Blanke et al., 1987; Hoek et al., 1988; Mammen, 2000). Bei den durchgeführten Untersuchungen lässt sich ein Konzentrationsanstieg dieses Komplexes mit einem hohen Signifikanzniveau bei beiden Patientengruppen feststellen, bei der TUR-P Gruppe zeitlich etwas verzögert. Aufgrund der mit 15 Minuten ebenfalls sehr kurz betragenden Plasmahalbwertszeit (Bauer et al., 1988) sprechen diese Ergebnisse für eine für den Zeitraum der Operation bzw. die darauffolgenden zwei Stunden anhaltende fortschreitende Aktivierung der Blutgerinnung, hier in Form einer Komplexbildung mit dem physiologischen Inhibitor Antithrombin. Durch die proteolytische Eigenschaft des Thrombin werden vom Fibrinogen die zwei Fibrinopeptide A+B abgespalten. Auf diese Weise entstehen **Fibrinmonomere (FM)** (S.29), auch als lösliches Fibrin bezeichnet, die schließlich polymerisieren und das Fibrinnetz bilden. So korreliert die Konzentration von Fibrinmonomeren mit dem Umsatz

von Fibrinogen zu Fibrin, ist demnach auch ein Maß der intravasalen Gerinnung. Das Absinken der Konzentration unter Ausgangsniveau bei Zeitpunkt 2 ist am ehesten auf die präoperativ durchgeführte Infusionstherapie zurückzuführen, also als hämodilutionsbedingt zu betrachten. Der Anstieg der Werte auf signifikantem Niveau bei beiden Patientengruppen lässt auf eine deutlich stattfindende prokoagulatorische Aktivität rückschließen, diese scheint bei den Patienten, die sich einer TUR-P unterzogen, von länger ausgeprägter Dauer zu sein, auch wenn dieser Unterschied nicht als signifikant bezeichnet werden darf.

Somit lässt sich nach Auswertung der Konzentrationsänderungen für den TAT-Komplex, für die Prothrombinfragmente F_{1+2} und die Fibrinmonomere folgendes feststellen:

Im Untersuchungszeitraum ist eine deutliche Erhöhung der prokoagulatorischen Aktivität auszumachen, deren Maximum etwa bei Operationsende bzw. zwei Stunden postoperativ liegt.

Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Ausmaßes an koagulatorischer Aktivität nur unbedeutend; wenn Differenzen aufzuzeigen sind, dann überhaupt nur hinsichtlich des Zeitpunktes der Aktivierung.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Untersuchungen von Hahn und Essen, 1994, die ähnliche Werte bei den TAT-Komplexen und Prothrombinfragmenten F_{1+2} ermittelten.

Beachtenswert ist jedoch die Tatsache, dass trotz einer eher nur geringen Gewebstraumatisierung bei den hier durchgeführten Operationen diesbezüglich eine Reaktion hervorgerufen wird wie bei Operationen ganz anderem Ausmaßes wie etwa bei Operationen an abdominellen Aortenaneurysmen (Aramoto et al., 1994) oder Gastrektomien (Rahr et al., 1994). Im Vergleich zu vorangegangenen Arbeiten lässt sich folgendes festhalten: Das Ausmaß der Aktivierung des prokoagulatorischen Systems bei vorliegender Arbeit übersteigt sogar jenes bei durchgeführten laparoskopischen Cholecystektomien und Strumektomien der Schilddrüse. Es wird sogar annähernd das Ausmaß wie bei einer Hemicolektomie erreicht (Siemens et al., 1999). Solch hohe Werte der Parameter für eine gesteigerte Gerinnungsaktivierung wie bei einer Hüft-Totalendoprothese werden jedoch zu keinem Zeitpunkt erreicht (Brueckner et al., 2003). Berücksichtigt man zusätzlich noch den Hämodilutionseffekt indem man die oben beschriebene Formel verwendet, so verstärken sich diese gemachten Aussagen noch leicht, da man so von einer noch stärkeren Aktivierung des prokoagulatorischen Systems ausgehen kann; die Signifikanzniveaus jedoch verändern sich zu keinem Zeitpunkt.

4.3 Inhibition der Blutgerinnung

Die größte inhibitorische Wirkung kommt dem **Antithrombin (AT III)** (S.30) zu. Es inaktiviert die Faktoren Xa, IXa, XIa, XIIa und Thrombin (Levi et al., 2002). Beide Patientengruppen zeigen in Ihrem Verlauf deutlich abnehmende AT III-Aktivitäten auf signifikantem Niveau. So fallen diese während der Operation auf etwa 70% der Norm, was außerhalb des angegebenen Referenzbereiches liegt. Zu ähnlichem Ergebnis kommen auch Hahn und Essen, 1994 bei Untersuchungen an TUR-P Patienten und von Hundelshausen et al., 1992, der TUR-P Patienten mit solchen, die suprapubisch prostatektomiert wurden, vergleicht und zu keiner größeren Differenz bezüglich des AT III zwischen den beiden Patientengruppen kommt. Auch Smyth et al., 1995, der den Einfluß der Anästhesieform (Spinal/- versus Allgemeinanästhesie) bei TUR-P auf den Blutkoagulationsstatus untersucht hat, beschreibt bei beiden Gruppen ähnliche Verminderungen der gemessenen AT-III Aktivitäten. Testa et al., 1994 kam bei seiner Arbeit zu dem Ergebnis aufgrund des Grades an Antithrombin Aktivierung Aussagen über das Risiko postoperativer hämorrhagischer und/oder thrombotischer Komplikationen machen zu können. Als wesentliche Ursachen eines AT III Aktivitätsverlustes gelten ein gewisser Grad an Gerinnungsaktivierung, also Verbrauch, bis hin zur Verbrauchskoagulopathie im Rahmen von intraoperativen Blutungen und großen Wundflächen (Bick, 2002). Aber auch Hyperfibrinolyse werden hierfür verantwortlich gemacht, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass Antithrombin hierbei in erheblich geringerem Ausmaß verbraucht wird als die eigentlichen Plasmininhibitoren (Bick, 2002). So bezieht sich der Erklärungsversuch der vorliegenden Ergebnisse auch vor allem auf die weiter oben beschriebene erhebliche stattgefundenen Gerinnungsaktivierung als physiologische Gegenreaktion, die ja eben in unverhältnismäßig großer Relation zur Wundfläche bzw. Gewebstraumatisierung und auch zum intraoperativ erfolgten Blutverlust steht. Des Weiteren muss natürlich auch wieder der Hämodilutionseffekt als Ursache für das Absinken der AT III Aktivität berücksichtigt werden. Beim Hinzuziehen des Berechnungsfaktors für die Hämodilution ändern sich jedoch nur die Absolutwerte, hinsichtlich der Signifikanzen und der Tendenzen kommt es zu keinen Veränderungen.

4.4 Aktivität des fibrinolytischen Systems

Das Schlüsselenzym des fibrinolytischen Systems ist Plasmin (Lijnen, 2001). Plasmin wird im Plasma effektiv durch seinen Inhibitor α_2 -Antiplasmin unter Bildung des **Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexes (PAP)** (S.31) gebunden (Wiman und Collen, 1997). Die Konzentration von PAP ist somit ein Maß für die aktuelle Aktivität des fibrinolytischen Systems. Erhöhte Konzentrationen von PAP wurden bei Patienten mit DIC berichtet (Wada et al., 1998; Mammen et al., 2000). Ein Anstieg der PAP- Konzentrationen wurde auch im Verlauf fibrinolytischer Therapien beobachtet (Holvoet et al., 1986). Aufgrund der multifunktionellen Aufgaben des Plasmins war PAP auch bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen erhöht (Kawakami et al., 1989). Betrachtet man die Konzentrationsänderungen bei den in vorliegender Studie untersuchten Patienten, fallen zunächst die bei beiden Gruppen über den Referenzwerten liegenden Ausgangswerte auf, deren Erklärung ja bereits zuvor versucht wurde. Im Verlauf ist zunächst der rasche Abfall der Konzentrationen zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 auffällig, zumal Zeitpunkt 2 ja unmittelbar präoperativ bedeutet, das heißt Alterierungen des Gerinnungssystems dürften bis hier hin noch gar nicht stattgefunden haben. Demzufolge lässt sich hierfür auch nur der Erklärungsansatz der präoperativ durchgeführten Infusionstherapie, also der Hämodilution finden. Der prozentuale Hämatokrit Abfall ist jedoch nicht so groß, errechnet mit dem Hämodilutionsfaktor, um den Abfall der Konzentrationen hinreichend erklären zu können. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte noch der weiter oben bereits erwähnte präoperative Stress sein. Der bei beiden Gruppen feststellbare, signifikante Anstieg der Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex-Konzentration zwischen Operationsende (Zeitpunkt 4) und zwei Stunden postoperativ (Zeitpunkt 5) ist im Vergleich zu den anderen Veränderungen nur sehr gering ausgeprägt. deckt sich jedoch interessanterweise mit den Ergebnissen anderer Arbeiten: Von Hundelshausen et al., 1992 stellen zum annähernd gleichen Zeitpunkt, nämlich 30 Minuten nach Operationsende, bei ihren Untersuchungen den einzigen signifikanten Abfall der alpha 2- Antiplasminkonzentration während des Untersuchungszeitraumes fest. Bei dieser Arbeit wurden bei operativen Eingriffen an der Prostata (suprapubische Prostatektomie versus transurethrale Resektion) neben den globalen Gerinnungstesten auch Antithrombin, Plasminogen, Antiplasmin und Fibrinolyseprodukte bestimmt und es wird bei beiden Patientengruppen eine leicht intra- und postoperativ aktivierte Blutgerinnung wie auch Fibrinolyse beschrieben; bestimmt jeweils präoperativ, intraoperativ, 30 min. postoperativ sowie am ersten, dritten und

sechsten postoperativen Tag. Dies ist zwar ein etwas länger andauernder Beobachtungszeitraum, jedoch sowohl zeitlich bezüglich der direkten perioperativen Zeit als auch vom Umfang der gemessenen Parameter her nicht so engmaschig wie bei vorliegender Arbeit. Nielsen et al., 1997 stellten bei ihren Untersuchungen, ebenfalls bei TUR-P Patienten durchgeführt, zwar auch einen, wenn auch nicht signifikanten, Abfall der α_2 -Antiplasmin Konzentrationen am Operationsende fest, hierauf folgte aber ein steter Anstieg dieser Konzentration. So ist ein Abfall der α_2 -Antiplasmin-Konzentration gleichsinnig wie ein Anstieg der PAP zu interpretieren: Beides ist Ausdruck einer gesteigerten Fibrinolyse. Erwähnt werden muss aber auch, dass es sich beim Antiplasmin um ein akute-Phase Protein handelt (Shlipak et al., 2003), so dass die Konzentrationszunahmen auch als Entzündungsreaktion gedeutet werden können, wie sie auch im Anschluß an Hysterektomien (Bredbacka et al., 1986) und Hüft-Totalendoprothesen (Donadoni et al., 1989) beschrieben werden. Diese Ergebnisse, sowohl vorliegende als auch die der anderen Autoren sind also nicht ganz einheitlich. Eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems läßt sich also zu keinem Zeitpunkt bei einer der Patientengruppen anhand des Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexes eindeutig nachweisen. Beim Abbau von Fibrin entstehen fibrinspezifische Spaltprodukte, sogenannte **D-Dimere** (S.32), die aus den durch Faktor XIIIa quervernetzten Fibrinketten stammen und mit spezifischen Antiseren messbar sind (Wakai et al, 2003).

Daher wurden zur Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität D-Dimere bestimmt. So deutet ein Anstieg der D-Dimere im Plasma auf eine gesteigerte Fibrinolyseaktivität hin (Scherer et al., 1994). Sie entstehen, wenn durch eine stärkere Aktivierung des Gerinnungssystems Fibrin erzeugt wird, auf das das Fibrinolyse-System mit einer verstärkten Lyse reagiert (Kolde, 1992). So findet man erhöhte Werte typischerweise bei thrombembolischen Geschehnissen und werden unter anderem mit in die Diagnose tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien einbezogen (Nilsson et al., 1961; Kruij et al., 2003; Schrecengost et al., 2003).

In vorliegender Studie liegen die Median-Werte der D-Dimere bereits präoperativ bei beiden Patientengruppen oberhalb des angegebenen Referenzbereiches. Das deckt sich mit den Untersuchungen von Cadroy et al., 1992 und auch Mac Callum et al., 2000 die eine signifikant positive Korrelation zwischen Alter und D-Dimer Konzentration im Plasma belegen konnten. So liegt ja auch das Durchschnittsalter der hier untersuchten Patienten bei 71 Jahren (Prostata-Gruppe) bzw. bei 69 Jahren (Harnblasen-Gruppe). Auch wenn dies die Aussagekraft der Absolutwerte abschwächt, neben dem Alter wurden schließlich noch

andere Einflussgrößen nachgewiesen, kann dennoch der Verlauf wichtige Informationen bezüglich der Fibrinolyseaktivität liefern. So ist bei der TUR-P Gruppe im Verlauf ein signifikanter steter Anstieg der D-Dimer Konzentrationen bis zwei Stunden postoperativ zu beobachten, der von nun an bis zum zweiten postoperativen Tag wieder signifikant abfällt, jedoch wird das Ausgangsniveau im Untersuchungszeitraum nicht mehr erreicht. Auch bei der TUR-B Gruppe lässt sich im Verlauf eine gesteigerte Fibrinolyseaktivität feststellen. Zwar dürfen diese Veränderungen nicht als signifikant bezeichnet werden, dennoch findet man einen Anstieg der D-Dimer Konzentrationen im Plasma mit einem Maximum während der Operation. Verwendet man den Hämodilutionsfaktor, so erhöhen sich die Maximalwerte bei beiden Patientengruppen vor allem zu den Messzeitpunkten 4 und 5. Es lässt sich also feststellen, dass es bei beiden Patientengruppen zu einer Steigerung des Fibrinumsatzes als Folge der operativen Gewebstraumatisierung kommt. Dies scheint allerdings bei den vorliegenden Untersuchungen keineswegs gewebespezifisch, sondern vielmehr abhängig vom Umfang der Gewebstraumatisierung zu sein. Denn bezüglich der D-Dimer Konzentrationen unterscheiden sich die beiden Patientengruppen intra- oder postoperativ zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. Auch im Vergleich zu anderen Operationen ist dieser Verlauf und vor allem die Maxima dem Maß und Umfang an operativem Trauma durchaus angepasst. So werden beispielsweise bei Implantationen von Hüft-Totalendoprothesen deutlich höhere Werte gemessen. (Dahl et al., 1993; Brueckner et al., 2003). Allerdings kommen zur quantitativen Erfassung der D-Dimere eine Vielzahl an unterschiedlichen Testverfahren zum Einsatz, so dass die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind (Becker et al., 1996). So geben absolute Werte der Parameter wenig Aufschluss, hingegen können Verläufe bzw. relative Unterschiede innerhalb einer Messreihe wichtige Informationen liefern. So beschrieben Nielsen et al., 1997 bei ihren Untersuchungen zu Auswirkungen der TUR-P auf den Blutgerinnungsstatus einen ähnlichen Verlauf der D-Dimer Konzentrationen, jedoch erreichen die Absolutwerte nicht das gleiche Ausmaß wie in vorliegender Arbeit, was mit vorher gesagtem in Einklang steht. Nielsen konnte bei dieser Arbeit auch keine positive Korrelation zwischen perioperativem Blutverlust und effektiver Fibrinolyse bzw. Fibrin-Umsatz nachweisen, jeweils gemessen an Fibrinspaltprodukten und D-Dimeren.

Dieser Teil des gesamten komplexen Gerinnungs/Fibrinolyse-Systems ist ganz entscheidend bei der Frage nach einer geeigneten antifibrinolytischen Therapie. Denn die aktuell zugelassenen Antifibrinolytika haben an diesem Punkt der Hämostase ihren Wirkungsmechanismus: Die in Zusammenhang mit Prostataoperationen oft verwendete

Epsilon-Aminocapronsäure (Smart et al., 1974; Smith et al., 1984; Sharifi et al., 1986) und auch die Tranexamsäure wirken durch Hemmung der proteolytischen Aktivität der Plasminogenaktivatoren, wie die oben beschriebenen t-PA und u-PA, und damit also wird die Plasminbildung inhibiert (Dunn und Goa, 1999). Aber auch das vor allem in der Kardiochirurgie, bei Lebertransplantationen wie auch bei orthopädischen Operationen verwendete Aprotinin setzt hier vom Wirkmechanismus her an: Es ist ein Proteaseinhibitor und hemmt direkt die Plasminwirkung über Hemmung von Kallikreinen (Landis et al., 2001). Da sich aber eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems zu keinem Zeitpunkt bei einer der Patientengruppen anhand des Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexes eindeutig nachweisen lässt und es auch bei beiden Patientengruppen zu einer Steigerung des Fibrinumsatzes als Folge der operativen Gewebstraumatisierung kommt, die allerdings bei den vorliegenden Untersuchungen keineswegs gewebespezifisch, sondern vielmehr abhängig vom Umfang der Gewebstraumatisierung ist, können diese bekannten Substanzen aufgrund der bei dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse nicht routinemäßig empfohlen werden.

4.5 Inhibition des fibrinolytischen Systems

Als Inhibitor des fibrinolytischen Systems wurde das Enzym **Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1)** (S.33) gemessen. Bei der vorliegenden Studie kommt es postoperativ bei beiden Patientengruppen zu einem Anstieg der PAI-1 Konzentration im Plasma. Auffällig ist, dass der Anstieg bei der TUR-P Gruppe mit einem sehr signifikanten Niveau von statten geht, während der Anstieg bei der TUR-B Gruppe nicht als signifikant bezeichnet werden darf. Die Hämodilution hat bei diesem Parameter keinen entscheidenden Einfluss; nach Korrektur mit dem beschriebenen Faktor kommt es zu keiner grundlegenden Änderung der Kurvenverläufe. Diese Ergebnisse deuten demnach auf eine lokale Endothel-Verletzung mit konsekutiver Freisetzung, also Konzentrationsanstieg von PAI-1, wie sie auch von anderen Autoren beschrieben wird. So spricht man beim chirurgischen Trauma in der postoperativen Phase auch von einem „fibrinolytic shutdown“, welches die primär verstärkte Fibrinolyseaktivität nach einem sogenannten „shift“, also einer Umkehr des fibrinolytischen Gleichgewichts, hemmt (Kluft et al., 1985; Wieding et al., 1989; Eriksson et al., 1991; Thomas, 1994). So wird ein Anstieg der PAI-1 Konzentration auch als eine akute-Phase-Reaktion gewertet. (Donadoni

et al., 1989; Brommer und Brakman, 1991; Risberg, 1991). Nielsen et al., 1997, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen Prostatachirurgie und Fibrinolyse untersucht haben, kommen zu ähnlichen Ergebnissen mit gleichem Erklärungsansatz. Demnach lässt sich also auch bei vorliegender Studie eine Inhibition des fibrinolytischen Systems aufzeigen, die erst postoperativ stattfindet. Unbeantwortet bleibt jedoch die Frage warum die beiden Patientengruppen diesbezüglich recht unterschiedlich reagieren, also warum die Patienten, die an der Prostata operiert wurden, eine deutlich stärkere Hemmung der Fibrinolyse erfahren. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte sich aus folgendem ergeben: In der Literatur lassen sich viele Einflüsse, Störfaktoren sozusagen, auf die PAI-1 Spiegel finden: Alter, Gewicht, Triglyzerid- und Insulinspiegel, circadiane Schwankungen und falsche Probengewinnung- und verarbeitung durch zu lange Stautechnik und zu geringe Probenkühlung werden hierbei genannt (Vague et al., 1986; Auwerx et al., 1988; Rijken et al., 1988 ; Angleton et al., 1989; Juhan-Vague et al., 2003). Jedoch wurde versucht die beiden letztgenannten Punkte möglichst korrekt durchzuführen. Die Blutabnahmen wurden zu einem weiter oben genau definierten Zeitpunkt durchgeführt, die Operationen selbst fanden alle in den Vormittagsstunden statt.

4.6 Thrombozytenaktivierung

In zahlreichen Untersuchungen wurde bislang versucht, mit verschiedenen Laborparametern Rückschlüsse auf die Plättchenaktivierung zu ziehen. So wurde auch das **β -Thromboglobulin** (S.34) als Marker untersucht (Ludlam, 1979; Doyle et al., 1980; Flies et al., 1981; Kaplan und Owen, 1981; White und Marouf, 1981; Rand et al., 2003). Hierbei handelt es sich um einen in den α -Granula der Thrombozyten gespeicherten „Plättchen-Release-Faktor“. Kommt es zu einer Aktivierung der Blutplättchen, folgt eine Freisetzungsreaktion in das Plasma. Von der Höhe der β -Thromboglobulin Konzentration im Plasma wird demnach auf das Maß an Thrombozytenaktivierung rückgeschlossen. Erhöhte Konzentrationen werden bei Erkrankungen mit manifesten oder drohenden Gefäßverschlüssen festgestellt, insbesondere bei TIA oder koronarer Herzkrankheit (Fareed et al., 1998), aber auch bei der Verbrauchskoagulopathie (Chong et al., 1994). Einer routinemäßigen Bestimmung dieses Plättchenfaktors steht die aufwendige Methodik mit hohen Anforderungen an die Blutentnahme und Probenaufbereitung entgegen. Die Blutentnahme sollte mit größter Sorgfalt erfolgen. Gewebetraumatisierungen oder

Blutstauung während der Blutentnahme führen zu falsch erhöhten Werten. Für die Bestimmung von Plättchenfreisetzungprodukten ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Thrombozyten vor der Messung möglichst vollständig aus dem Plasma entfernt werden, ohne dass es bei der Blutentnahme oder während der Verarbeitung zu einer Plättchenaktivierung und damit Freisetzung von Plättchenfaktoren kommt (Ludlam et al., 1975; Ludlam et al., 1976; Dewar et al., 1979; Flies et al., 1981). Wie weiter unten beschrieben, wurde versucht, dieser Problematik durch adäquate Blutentnahme und Probenaufbereitung gerecht zu werden. In der Literatur wird sogar eine Formel beschrieben, um etwaige Störfaktoren in die gemessenen Konzentrationen mit einzukalkulieren, sie darf jedoch keinesfalls als ausgereift bezeichnet werden (van Wyk et al., 1987). Hinzu kommt, dass weiterhin circadiane Schwankungen der Konzentrationen gemessen wurden (Stubbs, 1992). Dennoch spiegelt sich die methodische Problematik in den Ergebnissen dieser Studie wieder. Mit Ausnahme des Ausgangswertes der TUR-P Gruppe liegen alle Werte im Median über dem Referenzbereich. Diese Befunde stimmen mit den Berichten anderer Studien überein (Smith et al., 1978). Der zeitliche Verlauf hingegen zeigt bei beiden Patientengruppen einen parallelen Verlauf: Es kommt zu einer Aktivierung der Thrombozyten, abgeleitet an der Freisetzung von β -Thromboglobulin, die ihr Maximum am Operationsende erfährt. Auch bei diesem Parameter ergibt die Korrektur der gemessenen Werte keine grundsätzliche Änderung der Ergebnisse: Die im perioperativen Verlauf erhöhten β -Thromboglobulin-Konzentrationen erreichen so noch ein etwas höheres absolutes Niveau. Studien, die den Einfluss von operativem Trauma auf die Thrombozytenaktivierung, gemessen an Konzentrationsänderungen von β -Thromboglobulin, untersucht haben, kommen zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen: Naesh et al., 1993 untersuchten den Einfluß der Anästhesieform, hier Allgemeinanästhesie versus Allgemeinanästhesie kombiniert mit Epiduralanästhesie bei Baucheingriffen auf die Thrombozytenaktivierung. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Plättchenaggregation während der Operation abnimmt und es im postoperativen Verlauf über 3 Tage zu einer Hyperaggregation kommt, unabhängig von der Anästhesieform. Den Einfluss der Narkose auf die Plättchenaktivierung untersuchten auch Loick et al., 1993 bei Operationen am Auge, kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die verschiedenen Narkoseformen keinen Einfluss auf die Thrombozytenaktivierung haben, ermittelt ebenfalls anhand der Konzentrationsänderungen von β -Thromboglobulin. Lane et al., 1982, die die Plasma-Konzentrationen an β -Thromboglobulin bei Patienten, die sich einer Hüft-TEP unterzogen, untersuchten, fanden eine kontinuierliche Steigerung der Werte bis zum 6. postoperativen

Tag. Intraoperativ untersuchten sie die Konzentrationsänderungen nicht. Bunescu et al., 2002 beschreiben ebenfalls eine Aktivierung der Thrombozyten am ersten und am zehnten postoperativen Tag nach Hüft-TEP, gemessen am Konzentrationsanstieg des β -Thromboglobulin. Sie finden eine positive Korrelation sowohl zwischen Ausmaß an operativem Trauma und Freisetzung des Plättchenfaktors als auch zwischen Grad an Stimulierung des Immunsystems und Freisetzung des Plättchenfaktors. Cooper et al., 1992 stellten bei ihren Untersuchungen zur Thrombozytenaktivierung in der perioperativen Periode lediglich Veränderungen bei der Thrombozytenzahl fest, jedoch keine signifikanten Konzentrationsänderungen an β -Thromboglobulin. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die beschriebene, vor allem intraoperativ stattfindende Thrombozytenaktivierung, nur mit großer Zurückhaltung interpretiert werden darf, hier aber dennoch sehr deutlich nachgewiesen werden konnte.

Ein weiterer Marker für die Thrombozytenfunktion -und Aktivierung ist das Plättchenvolumen. Es wird gemessen als das **mean platelet volume (MPV)** (S.35). Das MPV korreliert mit der Thrombozytenfunktion -und Aktivierung, sowohl gemessen an β -Thromboglobulin-Freisetzung, Thromboxan- Synthese, Adhäsionsmolekül Expression als auch am Aggregationsverhalten (Karparkin, 1969; Garg et al., 1971; Garg et al., 1972; Ferguson et al., 1975; Colwell et al., 1976; Karparkin 1978; Thompson et al., 1982; Thomson et al., 1983). Demnach findet sich auch ein erhöhtes MPV bei Zuständen mit erhöhtem vaskulärem Risiko (Tsiara et al., 2003) wie Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus (Rao et al., 1984; Bath und Butterworth, 1996) und koronarer Herzkrankheit (von Rücker et al., 1989). Bei vorliegender Studie verhalten sich die mittleren Thrombozyten Volumina (MPV) bei beiden Patientengruppen sehr ähnlich. Vom Ausgangswert ausgehend kommt es zu einem Anstieg des MPV unmittelbar vor Operationsbeginn. Dieses Phänomen läßt sich nur schwer bis gar nicht erklären, denn die bis zu diesem Zeitpunkt erfolgte Hämodilution dürfte hierauf keinen Einfluß haben. Naesh et al., 1993 berichten von einer Aktivierung der Thrombozyten durch mentalen Stress, in dem sich Patienten unmittelbar vor einer Operation meist befinden. Im weiteren Verlauf sinkt das Volumen bis zum zweiten postoperativen Tag stetig ab. Auch wenn diese Veränderungen statistisch gesehen als signifikant bezeichnet werden dürfen, sollte dennoch gesagt werden, dass sich diese Werte alle im oberen Normbereich aufhalten. Zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen andere Autoren: Bei den Untersuchungen von Alfaro et al., 1986 änderte sich im perioperativen Verlauf das MPV bei Hüft-TEP Patienten erst am 7. postoperativen Tag.

Von Rücker et al., 1989 hingegen beschreiben bei kardiochirurgischen Patienten während der Operation ein Absinken des MPV, gefolgt von einem Anstieg während der 4 postoperativen Tage. Van der Lelie et al., 1986 versuchten sogar anhand des MPV das Risiko einer hämorrhagischen Diathese nach diversen Operationen bei thrombozytopenischen Patienten abzuschätzen, mussten aber zu dem Schluss kommen, dass auftretende Blutungen von zu vielen Faktoren abhängig sind.

Um die Abhängigkeit der systemischen Fibrinolyse- und Gerinnungsaktivierung von der Gewebeart zu untersuchen habe ich die molekularen Marker dieser Aktivierung bei transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) mit denen bei transurethraler Resektion der Harnblase (TUR-B), zwei Operationen mit ähnlichem Ausmaß an Gewebetraumatisierung und auch ähnlicher Technik, miteinander verglichen. Hiermit sollte versucht werden, das Ausmaß an äußeren Einflüssen wie etwa unterschiedliche Operationstechniken so gering wie möglich zu halten. Somit habe ich mich bei vorliegender Arbeit damit beschäftigt, wie sich die Operationen an Prostata und Harnblase auf die Hämostase auswirken und demnach versucht einen Gerinnungs bzw. Fibrinolyse -Status und die Dynamik der Hämostase in Bezug zur Operation darzustellen; ausgehend von dem Hintergrund, dass eine organspezifisch lokale Aktivierung der Fibrinolyse bei Prostataresektionen zu schweren Hämorrhagien führen kann, die wiederum Ursache für eine signifikante Morbidität und Mortalität sind (Mebust et al., 1989).

Bezugnehmend auf die anfangs formulierte Fragestellung lassen sich die Ergebnisse in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Anhand der untersuchten Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter lässt sich feststellen, dass es bei beiden Patientengruppen unter dem Einfluss der transurethralen Resektion zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyse systems kommt. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren, die einen Gerinnungs- und

Fibrinolysestatus jedoch nur bei Operationen an der Prostata erstellt haben (Mertens et al., 1974; Rader, 1978; Oliver et al., 1991; Adamson et al., 1993). In diesen Studien wurde jeweils nur ein Teil der hier untersuchten Parameter untersucht, auch wurden intraoperative bzw. unmittelbar postoperative Veränderungen nur in sehr geringem Ausmaß bzw. gar nicht gemessen, so dass bei vorliegender Arbeit erstmals deutlich mehr Messungen durchgeführt wurden. Hierdurch konnte ein Gerinnungs- und Fibrinolysestatus erstellt werden, der in diesem Umfang bisher bei den beiden Operationen mit transurethraler Resektionstechnik im perioperativen Zeitraum in der Literatur noch nicht beschrieben worden ist.

2. Bei den untersuchten Gerinnungs- und Fibrinolyseparametern lassen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der durchgeführten Operationsart feststellen. In der Literatur findet sich keine Studie, die diese beiden Operationsarten miteinander vergleicht. Die Prostata besitzt daher offensichtlich nicht mehr Gewebefaktor als z. Bsp. die bislang unverdächtige Harnblase. Wenigstens lässt sich dies systemisch nicht nachweisen. Wobei darauf hingewiesen werden sollte, dass es sich bei den Patienten, die sich einer TUR-B unterzogen, um Patienten mit einem Harnblasentumor handelt. Hyperfibrinolytische Zustände durch eine erhebliche Freisetzung von Plasminogenaktivatoren wurden bereits bei vielen malignen Erkrankungen beschrieben (Okajima et al., 1994).
3. Die systemischen Veränderungen und Verläufe stellen sich recht uneinheitlich dar. Hieraus Ansätze und Konsequenzen für die Entwicklung von neuen Therapieschemata, die ganz gezielt an einem bestimmten Punkt des komplexen Gerinnungs/Fibrinolysesystems ansetzen müssten, abzuleiten, gestaltet sich daher schwierig. Die bisher verwendeten Antifibrinolytika scheinen hierfür aufgrund des Wirkmechanismus nicht ideal zu sein. Bei der Verwendung von Antifibrinolytika ist am ehesten eine lokale Fibrinolysehemmung von Vorteil, wie etwa die Installation von Aprotinin in die Harnblase, um lokal Plasmin, Kallikrein, und andere Proteasen zu hemmen. Ein möglicher Therapiebeginn würde schon bei Operationsbeginn sinnvoll erscheinen. Weiterhin zeigten sich einige Untersuchungsparameter recht abhängig von vielen Einflussgrößen und stellten sich somit als störanfällig heraus.

5 Zusammenfassung

Blutungen sind die häufigsten Komplikationen bei einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) und wahrscheinlich auch die wichtigsten Ursachen für die Morbidität in Zusammenhang mit dieser Operation. Obgleich die Hämostase während des Eingriffs meist ausgeglichen ist, kann es zu Blutungen im postoperativen Verlauf kommen, die Blut-Transfusionen und Revisionen erforderlich machen. Die Prostata ist ein Organ mit einem hohen Gehalt an Plasminogenaktivator, wodurch es zu einer Imbalanz zwischen Hyperfibrinolyse und gleichzeitig normaler Hämostase bei Verletzung des Gewebes kommen kann. Um die Abhängigkeit der systemischen Fibrinolyse- und Gerinnungsaktivierung von der Gewebeart zu untersuchen haben wir die molekularen Marker auf verschiedenen Abschnitten dieser Aktivierung bei transurethraler Resektion der Prostata (TUR-P) mit denen bei transurethraler Resektion der Harnblase (TUR-B) miteinander verglichen.

Neben den üblichen Globaltesten (Quick-Wert, aPTT, TZ) sowie Thrombozyten, mittleres Thrombozyten Volumen (MPV) und Fibrinogen wurden die prokoagulatorischen Marker Prothrombinfragmente 1+2 (F_{1+2}), Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT), Fibrinmonomere (FM), ferner der Inhibitor der Blutgerinnung Antithrombin (AT III), die Aktivatoren des fibrinolytischen Systems Plasmin- α_2 Antiplasmin- Komplexe (PAP) und D-Dimere, der Inhibitor des fibrinolytischen Systems Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), der Pättchenfaktor β -Thromboglobulin (β -TG) sowie die Indikatoren für den Blutverlust und die Hämodilution Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hk) bestimmt. Die jeweiligen Blutentnahmen erfolgten zu den Messzeitpunkten 1: ein Tag präoperativ, 2: unmittelbar vor Narkoseeinleitung, 3: intraoperativ, 4: Operationsende, 5: zwei Stunden postoperativ, 6: am Morgen des ersten postoperativen Tages, 7: am Morgen des zweiten postoperativen Tages. In Gruppe I haben wir 19 männliche Patienten im Alter von 55-86 Jahren bei TUR-P, in Gruppe II 21 männliche Patienten im Alter von 61-86 Jahren bei TUR-B und in Gruppe III 20 männliche, gesunde Probanden auf oben beschriebene Parameter untersucht.

Vor allem hämodilutionsbedingt ist es bei beiden Gruppen zu einem Abfall des Hämoglobin, Hämatokrit, als auch der Thrombozytenzahlen gekommen, die alle zum Ende des Untersuchungszeitraumes wieder annähernd das Ausgangsniveau erreichten.

Bluttransfusionen wurden nur in wenigen Fällen verabreicht, signifikant häufiger bei der TUR-B Gruppe. Die Globalteste fielen unspezifisch aus, da sie alle innerhalb des Normbereichs lagen. Fibrinogen stieg bei beiden Gruppen im Verlauf postoperativ signifikant an, im Sinne einer Akut-Phase-Reaktion, bei der TUR-B Gruppe sind die Werte bereits präoperativ leicht erhöht, am ehesten durch eine latente Aktivierung bei der Grunderkrankung Harnblasenkarzinom. Die prokoagulatorischen Marker TAT, F₁₊₂ und FM zeigten eine deutliche Erhöhung ihrer Aktivität, deren Maximum etwa bei Operationsende bzw. zwei Stunden postoperativ lag. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Ausmaßes an prokoagulatorischer Aktivität nur unbedeutend; wenn Differenzen aufzuzeigen sind, dann bestehen diese überhaupt nur hinsichtlich des Zeitpunktes der Aktivierung. Die Inhibition der Blutgerinnung, gemessen an der AT III Aktivität sank intraoperativ signifikant bis unterhalb des Normbereichs ab, was vor allem durch die erheblich stattgefundenene Gerinnungsaktivierung im Sinne eines Verbrauchs, als physiologische Gegenreaktion, erklärt wird. Eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems ließ sich zu keinem Zeitpunkt bei einer der Patientengruppen anhand des PAP eindeutig nachweisen. Bezüglich der D-Dimer Konzentrationen unterscheiden sich die beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander; bei beiden Patientengruppen kam es zu einer Steigerung des Fibrinumsatzes als Folge der operativen Gewebstraumatisierung. Dies scheint allerdings keineswegs gewebespezifisch, sondern vielmehr abhängig vom Umfang der Gewebstraumatisierung zu sein. Eine Inhibition des fibrinolytischen Systems lässt sich mit einem Anstieg der PAI-1 Konzentration aufzeigen, die erst postoperativ stattfand, allerdings zeigte sich eine deutlich stärkere Hemmung der Fibrinolyse bei der TUR-P Gruppe. Eine Aktivierung der Thrombozyten, abgeleitet an der Freisetzung von β -TG, ließ sich vor allem intraoperativ nachweisen, bei der TUR-B erfolgte diese jedoch signifikant höher.

Bei beiden Patientengruppen kam es unter dem Einfluss der transurethralen Resektion zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems, es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der durchgeführten Operationsart feststellen. Die Prostata besitzt daher offensichtlich nicht mehr Gewebefaktor als z. Bsp. die bislang unverdächtige Harnblase. Wenigstens lässt sich dies systemisch nicht nachweisen. Die Veränderungen und Verläufe stellen sich als zu uneinheitlich dar, als dass man daraus Ansätze und Konsequenzen für die Entwicklung von neuen Therapieschemata ableiten könnte, die ganz gezielt an einem bestimmten Punkt des komplexen Gerinnungs/Fibrinolysesystems ansetzen müssten.

6 Literaturverzeichnis

1. Adamson A, Francis J, Witherow R, Snell M: Coagulopathy in the prostate cancer patient: prevalence and clinical relevance. *Ann R Coll Surg Engl* 75, 100-104 (1993)
2. Ahsan Z, Cartner R, English P: Coagulation tests in predicting haemorrhage after prostatic resection. *Br J Urol* 72, 201-206 (1993)
3. Alexandre P, Amira J, Bienvenu J, Borg JY, Bridey F, Cahen L, Combe S, Delahousse B, Dreyfus M, Gauthier C, Juhan-Vague I, Landauer D, Musitelli JJ, Pouzol P, Raisky F, Reynaud J, Sie P, Sitbon O, Trziac M: Markers of hemostatic system activation in acute deep vein thrombosis- evolution during the first days of heparin treatment. *Thromb Haemost* 70, 909-914 (1993)
4. Alfaro M, Paramo J, Rocha E: Prophylaxis of thromboembolic disease and platelet-related changes following total hip replacement: a comparative study of aspirin and heparin-dihydroergotamine. *Thromb Haemost* 56, 53-56 (1986)
5. Angleton P, Chandler W, Schmer G: Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 79, 101-106 (1989)
6. Aramoto H, Shigematsu H, Muto T: Perioperative changes in coagulative and fibrinolytic function during surgical treatment of abdominal aortic aneurysm and arteriosclerosis obliterans. *Int J Cardiol* 47, S55-S63 (1994)
7. Astrup T: Tissue activators of plasminogen. *Fed Proc* 25, 42-51 (1966)
8. Auvinen O, Baer G, Nordback I, Saaristo J: Antifibrinolytic therapy for prevention of hemorrhage during surgery of the thyroid gland. *Klin Wochenschr* 65, 253-255 (1987)
9. Auwerx J, Bouillon R, Collen D, Geboers J: Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 8, 68-72 (1988)

10. Barthels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen. 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1998)
11. Bath P, Butterworth R: Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinol* 7, 157-161 (1996)
12. Bauer K, Broekmans A, Bertina R, Conard J, Horellou M, Samama M, Rosenberg R: Hemostatic enzyme generation in the blood of patients with hereditary protein C deficiency. *Blood* 71, 1418-1426 (1988)
13. Becker D, Philbrick J, Bachhuber T, Humphries J: D-dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med* 156, 939-946 (1996)
14. Bell C, Cox D, Murdock P, Sullivan M, Pasi K, Morgan R: Thrombelastographic evaluation of coagulation in transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 78, 737-741 (1996)
15. Benizri E, Raucoules A, Amiel J, Toubol J, Grimaud D: Les troubles de coagulation apres resection endoscopique de prostate. *J Urol Paris* 100, 299-303 (1994)
16. Betkurer V, Guinan P, Verma A, Morillo E, Ablin R, Sparkuhl A, Cochin A: Effect of transurethral resection on coagulation in carcinoma of prostate. *Urology* 13, 142-144 (1979)
17. Bick R: Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis and managment : guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 8, 1-31 (2002)
18. Blanke H, Praetorius G, Leschke M, Seitz R, Egbring R, Strauer B: Die Bedeutung des Thrombin-Antithrombin III-Komplexes in der Diagnostik der Lungenembolie und der tiefen Venenthrombose--Vergleich mit Fibrinopeptid A, Plattchenfaktor 4 und beta-Thromboglobulin. *Klin Wochenschr* 65, 757-763 (1987)
19. Boldt J, Huttner I, Suttner S, Kumle B, Piper S, Berchthold G: Changes of haemostasis in patients undergoing major abdominal surgery- is there a difference between elderly and younger patients? *Br J Anaesth* 87, 435-440 (2001)

20. Bredbacka S, Blomback M, Hagnevik K, Irestedt L, Raabe N: Per- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 30, 204-210 (1986)
21. Brueckner S, Reinke U, Roth-Isigkeit A, Eleftheriadis S, Schmucker P, Siemens HJ: Comparison of general and spinal anesthesia and their influence on hemostatic markers in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Clin Anesth* 40, 433-440 (2003)
22. Bunescu A, Widman J, Lenkei R, Menyes P, Levin K, Egberg N: Increases in circulating levels of monocyte-platelet and neutrophil-platelet complexes following hip arthroplasty. *Clin Sci* 102, 279-286 (2002)
23. Cadroy Y, Pierrejean D, Fontan B, Sie P, Boneu B: Influence of aging on the activity of the hemostatic system: prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years. *Nouv Rev Fr Hematol.* 34, 43-46 (1992)
24. Camiolo S, Markus G, Englander M, Siuta R, Hobika G, Kohga S: Plasminogen activator content and secretion in explants of neoplastic and benign human prostate tissues. *Cancer* 44, 311 (1984)
25. Chong B, Murray B, Berndt M, Dunlop L, Brighton T, Chesterman C: Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive platelet disorders. *Blood* 83, 1535-1541 (1994)
26. Claasen M, Diehl V, Kochsiek K: *Innere Medizin* 4. Aufl., Urban& Schwarzenberg Verlag, München- Wien- Baltimore (1998)
27. Colwell J, Sagel J, Crook L, Chambers A, Laimins M: Correlation of platelet aggregation, plasma factor activity, and megathrombocytes in diabetic subjects with and without vascular disease. *Metabolism* 26, 279-285 (1977)
28. Cooper D, Sandler A, Wilson L, Duffy T: Disseminated intravascular coagulation and excessive fibrinolysis in a patient with metastatic prostate cancer. Response to epsilon-aminocaproic acid. *Cancer* 70, 656-658 (1992)

29. D'Angelo A, Kluff C, Verheijen J, Rijken D, Mozzi E, Mannucci P: Fibrinolytic shut-down after surgery: impairment of the balance between tissue-type plasminogen activator and its specific inhibitor. *Eur J Clin Invest* 15, 308-312 (1985)
30. Dahl O, Pedersen T, Kierulf P, Westvik A, Lund P, Arnesen H, Seljeflot I, Abdelnoor M, Lyberg T: Sequential intrapulmonary and systemic activation of coagulation and fibrinolysis during and after total hip replacement surgery. *Thromb Res* 70, 451-458 (1993)
31. Dahlback B, Villoutreix B: Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 1311-1320 (2005)
32. Deutsch E: Disseminated intravascular coagulation in prostatic disease. *Prog Clin Biol Res* 6, 313-327 (1976)
33. De Pergola G, Pannacciulli N: Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 25, 899-904 (2002)
34. Dewar H, Marshall T, Weightman D, Prakash V, Boon P: Beta-thromboglobulin in antecubital vein blood: the influence of age, sex and blood group. *Thromb Haemost* 42, 1159-1163 (1979)
35. Donadoni R, Baele G, Devulder J, Rolly G: Coagulation and fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement: influence of the anaesthesia technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 33, 588-592 (1989)
36. Doyle D, Chesterman C, Cade J, McGready J, Rennie G, Morgan F: Plasma concentrations of platelet-specific proteins correlated with platelet survival. *Blood* 55, 82-84 (1980)
37. Dunn C, Goa K: Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 57, 1005-1032 (1999)
38. Eckman M, Erban J, Singh S, Kao G: Screening for the risk for bleeding or thrombosis. *Ann Intern Med* 138, 15-24 (2003)
39. Ekengren J, Hahn R: Blood loss during transurethral resection of the prostate as measured by the HemoCue photometer. *Scand J Urol Nephrol* 27, 501-507 (1993)

40. Elliot J, Mc Donald J, Fowell A. Blood loss and fibrinolysis levels during transurethral prostatic resection. *J Urol* 89, 52-64 (1963)
41. Elmalik E, Ibrahim A, Gahli A, Saad M, Bahar Y: Risk factors in prostatectomy bleeding: preoperative urinary infection is the only reversible factor. *Eur Urol* 38, 73 (2000)
42. Eriksson B, Eriksson E, Risberg B: Impaired fibrinolysis and postoperative thromboembolism in orthopedic patients. *Thromb Res* 62, 55-64 (1991)
43. Eriksson E, Risberg B: Tissue plasminogen activator and its inhibitor following major surgery in relation to ventilatory pattern. *Acta Chir Scand* 154, 57-60 (1988)
44. Fareed J, Bick R, Hoppensteadt D, Walenga J, Messmore H, Bernes E: Molecular markers of hemostatic activation. Implications in the diagnosis of thrombosis, vascular, and cardiovascular disorders. *Clin Lab Med* 15, 39-61 (1995)
45. Fareed J, Hoppensteadt D, Leya F, Iqbal O, Wolf H, Bick R: Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes. *Clin Chem* 44, 1845-1853 (1998)
46. Feinbloom D, Bauer K: Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 2043-2053 (2005)
47. Ferguson J, Mackay N, Philip J, Sumner D: Determination of platelet and fibrinogen half-life with [⁷⁵Se] selenomethionine: studies in normal and in diabetic subjects. *Clin Sci Mol Med* 49, 115-120 (1975)
48. Files J, Malpass T, Yee E, Ritchie J, Harker L: Studies of human plate alpha-granule release in vivo. *Blood* 58, 607-618 (1981)
49. Flanigan R, Butler K, O'Neal W, Rapp R, Casale A, Allen D, McRoberts J: Comparison of epsilon aminocaproic acid and normal saline for postoperative bladder irrigation following transurethral resection of prostate. *Urol* 26, 227-228 (1985)
50. Franco R, Reitsma P: Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 109, 369-384 (2001)

51. Friedman N, Hoag M, Robinson A, Aggeler P: Hemorrhagic syndrome following transurethral prostatic resection for benign adenoma. *Arch Intern Med* 124, 341-349 (1969)
52. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg P: Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol* 68, 55-61 (1999)
53. Garg S, Amorosi E, Karpatkin S: Use of the megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. *N Engl J Med* 284, 11-17 (1971)
54. Garg S, Lackner H, Karpatkin S: The increased percentage of megathrombocytes in various clinical disorders. *Ann Intern Med* 77, 361-369 (1972)
55. Gouin-Thibault I, Samama M: Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 25, 167-172 (1999)
56. Haggroth L, Mattsson C, Felding P, Nilsson I: Plasminogen activator inhibitors in plasma and platelets from patients with recurrent venous thrombosis and pregnant women. *Thromb Res* 42, 585-594 (1986)
57. Hahn R: Anesthesia, blood loss, and coagulopathy during transurethral resection of the prostate. *Anesth Analg* 83, 195 (1996)
58. Hahn R, Essen P: Blood coagulation status after transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 28, 385-390 (1994)
59. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 313, 1557-1563 (1985)
60. Hartung R, Leyh H, Liapi C, Fastenmeier K, Barba M: Coagulating intermittent cutting, Improved high-frequency surgery in transurethral prostatectomy. *Eur Urol* 39, 676-681 (2001)
61. Harvey M, Leese T, Lloyd D, Osborn D: Antibiotic prophylaxis and secondary haemorrhage following transurethral resection of the prostate: a prospective trial. *Br J Urol* 58, 450-452 (1986)

62. Haverkate F: Levels of haemostatic factors, arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 39, 109-112 (2002)
63. Hoek J, Sturk A, ten C, Lamping R, Berends F, Borm J: Laboratory and clinical evaluation of an assay of thrombin-antithrombin III complexes in plasma. *Clin Chem* 34, 2058-2062 (1988)
64. Holvoet P, Verstreken M, Collen D: An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of plasmin-alpha 2-antiplasmin complex in human plasma-application to the detection of in vivo activation of the fibrinolytic system. *Thromb Haemost* 56, 124-127 (1986)
65. Idell S: Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 31, 213-220 (2003)
66. Juhan-Vague I, Alessi M, Mavri A: Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 1, 1575-1579 (2003)
67. Kaplan K, Owen J: Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 57, 199-202 (1981)
68. Karpatkin S: Heterogeneity of human platelets. I. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 48, 1073-1082 (1969)
69. Kawakami M, Kawagoe M, Harigai M, Hara M, Hirose T, Hirose W, Norioka K, Suzuki K, Kitani A, Nakamura H: Elevated plasma levels of alpha 2-plasmin inhibitor-plasmin complex in patients with rheumatic diseases. Possible role of fibrinolytic mechanism in vasculitis. *Arthritis Rheum* 32, 1427-1433 (1989)
70. Kirchheimer J, Koller A, Binder B: Isolation and characterization of plasminogen activators from hyperplastic and malignant prostate tissue. *Biochim Biophys Acta* 797, 256-65 (1984)
71. Kluft C, Verheijen J, Jie A, Rijken D, Preston F, Sue L, Jespersen J, Aasen A: The postoperative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 45, 605-610 (1985)

72. Kolde H, Spaethe R: Hämostase Teil B. Physiologie, Pathophysiologie, Therapie, Diagnostik. Baxter Diagnostics (1992)
73. Korte W: Changes of the coagulation and fibrinolysis system in malignancy: their possible impact on future diagnostic and therapeutic procedures. *Clin Chem Lab Med* 38, 679-682 (2000)
74. Kruip M, Leclercq M, van der Heul C, Prins M, Buller H: Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systemic review. *Ann Intern Med* 138, 941-951 (2003)
75. Kruithof E, Gudinchet A, Bachmann F: Plasminogen activator inhibitor 1 and plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. *Thromb Haemost* 59, 7-12 (1988)
76. Kursh E, Ratnoff O, Persky L: Current clotting concepts in urology. *J Urol* 116, 214-217 (1976)
77. Landis R, Asimakopoulus G, Poullis M, Haskard D, Taylor K: The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 72, 2169-2175 (2001)
78. Levi M, de Jonge E, van der Poll T: Therapeutic intervention in disseminated intravascular coagulation: have we made any progress in the last millenium? *Blood* 16, 29-34 (2002)
79. Levin K, Nyren O, Pompeius R: Blood loss, tissue weight and operating time in transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 15, 197-200 (1981)
80. Lijnen H: Elements of the fibrinolytic system. *Ann NY Acad Sci* 936, 226-236 (2001)
81. Loick H, Goenner-Radig C, Ostermann H, Theissen J, Zander J: The influence of different procedures of general anaesthesia on platelet function, coagulation and the fibrinolytic system. *Acta Anaesthesiol Scand* 37, 493-497 (1993)
82. Lopez Y, Paloma M, Rifon J, Cuesta B, Paramo J: Measurement of prethrombotic markers in the assesment of acquired hypercoagulable states. *Thromb Res* 93, 71-78 (1999)

83. Ludlam C: Evidence for the platelet specificity of beta-thromboglobulin and studies on its plasma concentration in healthy individuals. *Br J Haematol* 41, 271-278 (1979)
84. Ludlam C, Bolton A, Moore S, Cash J: New rapid method for diagnosis of deep venous thrombosis. *Lancet* 2, 259-260 (1975)
85. Ludlam C, Cash J: Studies on liberation of beta-thromboglobulin from human platelets in vitro. *Br J Haematol* 33, 239-247 (1976)
86. Luke M, Kvist E, Andersen F, Hjortrup A: Reduction of post-operative bleeding after transurethral resection of the prostate by local instillation of fibrin adhesive. *Br J Urol* 58, 672-675 (1986)
87. Lyrdal F, Neidhardt F: Determination of blood loss during transurethral prostatic resection. *Scand J Urol* 18, 97-100 (1984)
88. MacCallum P, Cooper J, Martin J, Howarth D, Meade T, Miller G: Haemostatic and lipid determinants of prothrombin fragment F1.2 and D-dimer in plasma. *Thromb Haemost* 83, 421-426 (2000)
89. Madsen P, Strauch A, The effect of aminocaproic acid on bleeding following transurethral prostatectomy. *J Urol* 96, 255-256 (1966)
90. Mammen E: Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Clin Lab Sci* 13: 239-245 (2000)
91. Mayer M: Biochemical and biological aspects of the plasminogen activation system. *Clin Biochem* 23, 197-211 (1990)
92. Mebust W, Holtgrewe H, Cockett A, Peters P: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 141, 243-247 (1989)
93. Melchior J, Valk W, Foret J, Mebust W: Transurethral prostatectomy: computerized analysis of 2223 consecutive cases. *J Urol* 112, 634-642 (1974)
94. Mertens B, Greene L, Bowie E, Elveback L, Owen J: Fibrinolytic split products (FSP) and ethanol gelation test in preoperative evaluation of patients with prostatic disease. *Mayo Clin Proc* 49, 642-646 (1974)

95. Naesh O, Haedersdal C, Hindberg I, Trap-Jensen J: Platelet activation in mental stress. *Clin Physiol* 13, 299-307 (1993)
96. Nielsen J, Gram J, Fabrin K, Holm N, Jespersen J: Lack of correlation between blood fibrinolysis and the immediate or post-operative blood loss in transurethral resection of the prostate. *Br J Urol* 80, 105-110 (1997)
97. Nielsen J, Gram J, Holm-Nielsen A, Fabrin K, Jespersen J: Post-operative blood loss after transurethral prostatectomy is dependent on in situ fibrinolysis. *Br J Urol* 80, 889-893 (1997)
98. Nielsen J, Gram J, Holm-Nielsen A, Jespersen J: Bleeding and activation of coagulation during and after transurethral prostatectomy: importance of the acute-phase response and prostate specific antigen? *Br J Urol* 83, 990-995 (1999)
99. Nielsen J, Holm-Nielsen A, Jespersen J, Vinther C, Settgast I, Gram J: The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy- a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 34, 194-198 (2000)
100. Nilsson I, Krook H, Sternby N, Söderberg E, Söderström N: Severe thrombotic disease in a young man with bone marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolysis system. *Acta Med Scand* 169, 323-337 (1961)
101. Nilsson I: Local fibrinolysis as a mechanism for haemorrhage. *Thromb Diath Haemorrh* 34, 623-633 (1975)
102. Okajima K, Kohno I, Soe G: Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired alpha 2-plasmin inhibitor deficiency. *Am J Hematol* 45, 16 (1994)
103. O'Donnell PD: Effects of intravenous infusion of human prostate tissue substances in dogs. *Prostate* 16, 49-56 (1990)
104. Oliver A, Iglesias J, Zuazu-Juasoro I, Parramon I, Laguna P, Fontcuberta J. Activation of coagulation and fibrinolysis in prostatic neoplasms. *Thromb Haemostas* 65, 1054 (1991)

105. Ozmen S, Kosar A, Sayin A, Aydin C, Yavuz L: Effect of transurethral resection of the prostate on blood coagulation test results. *Urol Int* 70, 27-30 (2003)
106. Pelzer H, Schwarz A, Heimbürger N: Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. *Thromb Haemost* 59, 101-106 (1988)
107. Pelzer H, Schwarz A, Stuber W: Determination of human prothrombin activation fragment 1 + 2 in plasma with an antibody against a synthetic peptide. *Thromb Haemost* 65, 153-159 (1991)
108. Peternel P, Terbizan M, Tratar G, Bozic M, Horvat D, Salobir B, Stegnar M: Markers of haemostatic system activation during treatment of deep vein thrombosis with subcutaneous unfractionated or low-molecular weight heparin. *Thromb Res* 105, 241-246 (2002)
109. Rader E: Hematologic screening tests in patients with operative prostatic disease. *Urology* 11, 243-246 (1978)
110. Rahr H, Sorensen J, Larsen J, Jensen F, Bredahl C, Nieuwenhuizen W: Haemostatic activation before and after surgery in patients with and without gastric malignancy. *Thromb Haemost* 71, 713-718 (1994)
111. Rand M, Leung R, Packham M: Platelet function assays. *Transfus Apher Sci* 28, 307-317 (2003)
112. Rao A, Goldberg R, Walsh P: Platelet coagulant activities in diabetes mellitus. Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume. *J Lab Clin Med* 103, 82-92 (1984)
113. Rijken D, Spengers E, van der Hoeven R, Kluft C, Engesser L: Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) antigen levels in human plasma samples. *Fibrinolysis* 2, 79 (1988)
114. Robinson C, Christie J, Malcolm-Smith N: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. *J. Arthroplasty* 8, 607-610 (1993)
115. Saksela O, Rifkin D: Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol* 4, 93-126 (1988)

116. Sandfeldt L, Bailey D, Hahn R: Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 58, 972-976 (2001)
117. Schafer A: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 35, 209-219 (1995)
118. Scherer R, Paar D, Stocker L, Kox WJ: Diagnose und Therapie pathologischer Gerinnungsaktivierungen. *Anaesthesist* 43, 347-354 (1994)
119. Schrecengost J, Le Gallo R, Boyd J, Moons K, Gonias S, Rose C, Bruns D: Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 49, 1483-1490 (2003)
120. Seitz R, Menges T, Egbring R: TAT: ein empfindlicher Indikator intravasaler Thrombinbildung. In: Heimburger N (Hrsg.): *Gerinnung und Fibrinolyse*, 14-20, Med Verlagsgesellschaft, Marburg (1989)
121. Sharifi R, Lee M, Ray P, Millner S, Dupont P: Safety and efficacy of intravesical aminocaproic acid for bleeding after transurethral resection of prostate. *Urology* 27, 214-219 (1986)
122. Shlipak M, Fried L, Crump C, Bleyer A, Manolio T, Tracy R, Furberg C, Psaty B: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107, 87-92 (2003)
123. Shukla K, Ambastha S, Dube R, Dube B: Use of antifibrinolytic therapy in prostate surgery. *Int Surg* 64, 79-81 (1979)
124. Siemens HJ, Brueckner S, Hagelberg S, Wagner T, Schmucker P: Course of molecular hemostatic markers during and after different surgical procedures. *J Clin Anesth* 11, 622-629 (1999)
125. Smart CJ, Turnbull AR, Jenkins JD: The use of frusemide and epsilon-aminocaproic-acid in transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 46, 521-525 (1974)
126. Smith R, Riach P, Kaufman J: Epsilon aminocaproic acid and the control of post-prostatectomy bleeding: a prospective double-blind study. *J Urol* 131, 1093-1095 (1984)

127. Smith R, Duncanson J, Ruckley C, Webber R, Allan N, Dawes J, Bolton A, Hunter W, Pepper D, Cash J: beta-thromboglobulin and deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 39, 338-345 (1978)
128. Smyth R, Cheng D, Asokumar B, Chung F: Coagulopathies in patients after transurethral resection of the prostate: spinal versus general anesthesia. *Anesth Analg* 81, 680-685 (1995)
129. Sprengers E, Kluft C: Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 69, 381-387 (1987)
130. Stubbs F: Circadian rhythm of plasma beta-thromboglobulin in healthy human subjects. *Blood Coagul Fibrinol* 3, 497-1992)
131. Teitel J, Bauer K, Lau H, Rosenberg R: Studies of the prothrombin activation pathway utilizing radioimmunoassays for the F 1+2 fragment and thrombin-antithrombin complex. *Blood* 59, 1086-1097 (1982)
132. Testa G, Borzomati V, Rossi A, Riccini T, Giuliani A, Battista L, Pizziconi E, Capelli O, De Bellis M, Morelli A: Monitoring of antithrombin III in general surgery. *Minerva Chir* 49, 949-952 (1994)
133. Thomas D: Venous thrombogenesis. *Br Med Bull* 50, 803-812 (1994)
134. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR: Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 50, 509-519 (1982)
135. Triplett D: Coagulation and Bleeding disorders: Review and update. *Clin Chem* 46, 1260-1269 (2000)
136. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop I, Mikhailidis D: Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 9, 177-190 (2003)
137. Tsikouris JP, Suarez JA, Meyerrose GE: Plasminogen activator inhibitor-1: physiological role, regulation, and the influence of pharmacologic agents. *J Clin Pharmacol* 42, 1187-1189 (2002)

138. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, Collen D: Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 35, 250-253 (1986)
139. Valen G, Eriksson E, Risberg B, Vaage J: Fibrinolysis during cardiac surgery. Release of tissue plasminogen activator in arterial and coronary sinus blood. *Eur J Cardiothorac Surg* 8, 324-330 (1994)
140. van-der Poll T, Buller H, Cate H, Wortel CH, Bauer K, van Deventer S, Hack C, Sauerwein H, Rosenberg R: Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 322, 1622-1627 (1990)
141. van der Lelie J, Kerst J, dem Borne A: Platelet volume analysis in thrombocytopenia in relation to bleeding tendency. *Scand J Haematol* 37, 25-28 (1986)
142. van Wyk V, Heyns A, de Wet J, Kotze H, Lotter M: A formula for correcting for the in vitro release of platelet beta-thromboglobulin. *Thromb Res* 46, 659-668 (1987)
143. von Ruecker A, Hufnagel P, Dickerhoff R, Murday H, Bidlingmaier F: Qualitative and quantitative changes in platelets after coronary-artery bypass surgery may help identify thrombotic complications and infections. *Klin Wochenschr* 67, 1042-1047 (1989)
144. von Hundelshausen B, Stemberger A, Jelen ES, Hipp R, Pfab R, Leyh H, Blumel G: Blutgerinnung und Fibrinolyse in der Prostatachirurgie. *Fortschr Med* 110, 126-130 (1992)
145. Wada K, Takahashi H, Tatewaki W, Takizawa S, Shibata A: Plasmin-a2-plasmin inhibitor complex in plasma of patients with thromboembolic diseases. *Thromb Res* 56, 661-665 (1989)
146. Wakai A, Gleeson A, Winter D: Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 20, 319-325 (2003)
147. Warkentin T: Venous thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Pulm Med* 6, 343-351 (2000)

148. Watson CJ, Deane AM, Doyle PT, Bullock KN: Identifiable factors in post-prostatectomy haemorrhage: the role of aspirin. *Br J Urol* 66, 85-87 (1990)
149. White G, Marouf A: Platelet factor 4 levels in patients with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 97, 369-378 (1981)
150. Wieding J, Eisinger G, Köstering H: Diagnosis of disseminated intravascular coagulation: the value of soluble fibrin, D-dimers and fibrin(ogen) split products. *Klin Wochenschr* 67, 764-773 (1989)
151. Wiman B, Collen D: On the mechanism of the reaction between human alpha 2-antiplasmin and plasmin. *J Biol Chem* 254, 9291-9297 (1979)
152. Wojtukiewicz M, Zacharski L, Memoli V, Kisiel W, Kudryk B, Moritz T, Rousseau S, Stump D: Fibrin formation on vessel walls in hyperplastic and malignant prostate tissue. *Cancer* 67, 1377-1383 (1991)

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

a	aktiviert
Abb.	Abbildung
AN	Allgemeinnarkose
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin
β-TG	beta-Thromboglobulin
bzw.	beziehungsweise
Ca ⁺⁺	Kalzium
cm	Zentimeter
CTAD	Citrat Theophyllin Adenosin Dipyridamol
DIC	disseminated intravascular coagulation
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
FFP	fresh frozen plasma
fl	Femtoliter
FM	Fibrinmonomere
F ₁₊₂	Prothrombinfragmente 1+2
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
MPV	Mittleres Thrombozyten Volumen
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
nl	Nanoliter
nmol	Nanomol
OP	Operation

PAI-1	Plasminogenaktivator-Inhibitor 1
PAP	Plasmin- α_2 Antiplasmin-Komplex
PT	Prothrombinzeit
S	Seite
sec	Sekunden
SEM	standard error of mean
spA	Spinalanästhesie
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TEP	Totalendoprothese
TIA	transitorisch ischämische Attacke
t-Pa	tissue-type-plasminogen-activator
TUR-B	transurethrale Resektion der Harnblase
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Thrombinzeit
U	Units
u-Pa	urokinase-type-plasminogen-activator
z. Bsp.	zum Beispiel

7.2 Tabellen

	Messzeitpunkte	TUR-P (Gruppe I)	SEM	TUR-B (Gruppe II)	SEM	Gruppe III	SEM
Quick	1	107	2,3	120	2,12	113	1,95
	2	99	4,76	116	2,74		
	3	97	4,35	110	2,53		
	4	92	3,37	104	5,14		
	5	99	3,44	111	2,05		
	6	99	3,38	114	2,29		
	7	108	5,03	120	1,92		
aPTT	1	28	0,68	26	0,97	27	1,01
	2	30	1,1	26	0,67		
	3	30	0,98	27	0,69		
	4	31	0,89	26	1,27		
	5	28,5	1,01	27	1,28		
	6	28	1,58	27	0,71		
	7	28	1,73	27	0,67		
TZ	1	18	0,65	17	1,1	17	0,68
	2	18	0,44	17	0,63		
	3	18	0,42	16	0,43		
	4	18	0,53	16	0,45		
	5	18	0,48	17	0,6		
	6	17	0,5	16	0,73		
	7	16	0,7	17	0,35		
Thrombozyten	1	197	12,77	191	21,77	305	14,36
	2	148	12,48	177	24,8		
	3	146	14,06	167	22,63		
	4	172	19,57	152,5	22,16		
	5	181	14,65	185	19,31		
	6	176	14,22	200	25,64		
	7	185	16,11	192	30,15		
Fibrinogen	1	3,62	0,383	4,54	0,3021	2,8	0,261
	2	3,61	0,351	4,39	0,2871		
	3	3,33	0,3379	4,14	0,2645		
	4	3,4	0,3617	4,21	0,3774		
	5	3,39	0,3374	4,53	0,359		
	6	4,09	0,3192	5,3	0,3232		
	7	4,85	0,4163	5,65	0,4237		
F ₁₊₂	1	1,02	0,1584	1,26	0,2941	1,1	0,138
	2	0,86	0,1784	1,34	0,2694		
	3	1,18	0,232	1,49	0,3981		
	4	1,3	0,412	1,9	0,4939		
	5	2,58	0,6731	1,96	0,2952		
	6	1,19	0,1436	1,36	0,243		
	7	1,13	0,133	1,54	0,2028		
TAT	1	2,8	0,408	4,3	0,51	2,1	0,47
	2	4,7	1,857	5,8	0,658		
	3	7,6	3,334	9	0,000021		
	4	10,1	2,454	15,95	3,299		
	5	13	3,296	7	3,255		
	6	5,7	1,86	6	1,647		
	7	3,8	0,881	4,55	3,463		

	Messzeitpunkte	TUR-P (Gruppe I)	SEM	TUR-B (Gruppe II)	SEM	Gruppe III	SEM
FM	1	30,2	1,695	30,5	3,158	4,9	2,69
	2	28,25	2,745	23,8	3,477		
	3	31	2,33	28,4	3,986		
	4	31,3	2,694	35,1	4,035		
	5	32,75	2,924	30,2	3,043		
	6	34,85	3,475	31,7	2,886		
	7	34,3	3,275	29,85	3,106		
AT III	1	88	3,76	86	2,64	96	2,21
	2	83	4,89	91	3,38		
	3	70	4,08	89	3,26		
	4	70	4,97	68	4,01		
	5	77	3,35	85	2,3		
	6	81	2,06	88	1,25		
	7	80	4,46	93	2,63		
PAP	1	568	92,87	950	112,28	224,7	51,3
	2	448	48,75	610	71,81		
	3	465	75,09	620	109,31		
	4	464	77,69	601,5	112,43		
	5	518,5	100,01	680	95,43		
	6	453	148,45	613	92,9		
	7	455	59,49	859	117,17		
D-Dimere	1	405	128,42	757	186,5	165	27,3
	2	429	121,22	740	149,96		
	3	591	148,93	876	162,4		
	4	684	242,56	1250,5	212		
	5	1107	191,14	848	162,2		
	6	881	175,94	1108	151,35		
	7	662	185,03	1109	166		
PAI-1	1	34,9	3,13	41,5	7,01	23,2	4,3
	2	36,3	7,166	56	7,306		
	3	42,3	7,88	35,05	6,675		
	4	37,1	8,719	43,95	8,608		
	5	83,35	11,417	53,65	7,956		
	6	71,1	9,795	60,1	6,65		
	7	41,6	8,824	46,35	10,395		
β -TG	1	39	11,67	99	13,78	31	6,5
	2	70	14,57	111	17,42		
	3	70	8,74	153	18,3		
	4	96	12,66	172,5	19,47		
	5	60	18,87	115	13,98		
	6	51	7,49	125	17,21		
	7	54	8,16	106	14,05		
MPV	1	8,5	0,216	8,3	0,214	7,4	0,3
	2	9	0,2	8,8	0,2		
	3	8,5	0,235	8,8	0,205		
	4	8,3	0,257	8,6	0,237		
	5	8,3	0,257	8,2	0,192		
	6	8,2	0,224	8	0,217		
	7	8,1	0,246	8,05	0,251		

	Mess- zeitpunkte	TUR-P (Gruppe I)	SEM	TUR-B (Gruppe II)	SEM	Gruppe III	SEM
Hb	1	117	2,5	108	5,55		
	2	112	2,69	98	4,27		
	3	106	4,58	90	3,87		
	4	104	4,11	93	4,46		
	5	108,5	2,81	101	3,34		
	6	109	3,65	106	4,33		
	7	104	4,56	114	4,55		
Hk	1	36	0,7918	34	1,39		
	2	35	0,8253	30	1		
	3	32	1,402	28	1,271		
	4	33	1,259	28	1,252		
	5	33	0,8526	32	1		
	6	34	1,101	34	1,24		
	7	32	1,507	35,5	1,31		

Tab. 4: Medianwerte und standard error of mean (SEM) der Patientengruppen I-III für die gemessenen Parameter

8 Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H.J. Siemens möchte ich sowohl für die Überlassung des Themas, als auch für die konstruktiven Korrekturvorschläge ganz besonders danken. Weiterhin danke ich Frau Dr. med. S. Brückner für die intensive Betreuung und die ständige Bereitschaft mir in allen Fragen zur Durchführung dieser Arbeit ein direkter Ansprechpartner zu sein.

Dem gesamten Team um Frau Dreekmann aus dem Hämatologie und Gerinnungslabor danke ich ebenfalls sehr.

Schließlich möchte ich noch meinen Eltern danken, die mir das Studium ermöglichten.

9 Lebenslauf

I. Angaben zur Person

Name:	Gero Lörken
Geburtsdatum:	22.10.1970
Geburtsort:	Neuss
Eltern:	Dr. Helmut Lörken, Jurist Hella Lörken, geb. Schmitt, Lehrerin
Familienstand:	verheiratet mit Jana Lörken, geb. Kula, ein Sohn
Konfession:	römisch-katholisch
Nationalität:	deutsch

II. Schulausbildung:

1977-1981:	Gemeinschaftsgrundschule in Swisttal
1981-1991:	Vinzenz-Pallotti-Kolleg in Rheinbach

III. Wehrdienst:

1991-1992:	Gebirgsjägerbataillon in Mittenwald
------------	-------------------------------------

IV. freiwilliges soziales Jahr (FSJ):

1992-1993:	Krankenpflegepraktika im Rahmen eines FSJ an den Universitätskliniken Bonn
------------	---

V. Hochschulausbildung

seit 10/1993:	Studium der Humanmedizin; Universität zu Lübeck
03/1996:	Ärztliche Vorprüfung
03/1997:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 10/1999	Praktisches Jahr: I. Chirurgie: Victoria Hospital, Kapstadt/ Südafrika II. Innere Medizin: Städt. Krankenhaus Süd, Lübeck III. Anästhesiologie: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
11/2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2002	Approbation

VI. ärztliche Tätigkeit :

seit 01/2001	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesie des Klinikum Neustadt
seit 07/2002	Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie des Klinikum Neustadt
seit 10/2006	Facharzt für Anästhesiologie