

Susanne Julika Fürstenberger

Dr. med.

Einfluss verschiedener Antikoagulantien und Nierenersatzverfahren auf die Thrombozytenfunktion bei Patienten mit akutem Nierenversagen

Geboren am 17.05.1973 in Heidelberg

Staatsexamen am 21.10.1999 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. André Gries

Das akute Nierenversagen (ANV) ist bei Intensivpatienten nach wie vor ein häufiges Krankheitsbild mit einer hohen Letalität. Im Rahmen der Intensivtherapie kann der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens erforderlich sein. An den künstlichen Oberflächenmembranen kommt es zu einer Aktivierung von Thrombozyten und des Gerinnungssystems, der durch den Einsatz von Antikoagulantien entgegengewirkt wird. Darüber hinaus haben Scherkräfte (shear stress) einen erheblichen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion. Die Frage, ob die zur Verfügung stehenden verschiedenen Nierenersatzverfahren, intermittierende Hämodialyse und kontinuierliche Hämofiltration, unterschiedliche Effekte auf die Thrombozytenfunktion bei Patienten mit ANV haben, ist daher klinisch relevant. In diesem Zusammenhang interessant ist die Tatsache, dass unfraktioniertes Heparin, das heute als Standardsubstanz zur Antikoagulation unter Nierenersatztherapie eingesetzt wird, selbst die Thrombozytenfunktion beeinflussen kann. In dieser Arbeit wurde daher zunächst Heparin und Prostacyclin als mögliche Alternative in ihrer Wirkung auf die Thrombozytenfunktion in-vitro untersucht. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Gabe von aerosolisertem Prostacyclin ebenfalls effektiv ist.

Untersucht wurden 50 Intensivpatienten der chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg. 30 Patienten hatten postoperativ oder posttraumatisch ein ANV entwickelt. Sie wurden an Hand des durchgeführten Nierenersatzverfahrens, entweder der Gruppe HD (Hämodialyse) oder der Gruppe HF (Hämofiltration) zugeteilt. 20 weitere Intensivpatienten ohne ANV bildeten eine Kontrollgruppe (KO). Die Vergleichbarkeit der Krankheitsschwere wurde mittels des modifizierten APACHE II Index ermittelt.

Die Untersuchungen im in-vitro Teil der Studie wurden mit plättchenreichem Plasma (PRP) aus arteriellem Vollblut durchgeführt, das den Patienten vor Einsatz des Nierenersatzverfahrens (t0) abgenommen wurde. Die Patientengruppen HD und HF wurden daher für die in-vitro-Untersuchung zu einer Gruppe (HDF) zusammengefasst und mit den Patienten der Kontrollgruppe KO verglichen. Die Thrombozytenfunktion wurde mittels photometrischer ADP - bzw. Collagen-induzierter Aggregometrie untersucht.

Bei den Ergebnissen der in-vitro-Untersuchungen zeigte sich für die Applikation von Heparin eine statistisch signifikante Hemmung der ADP- und Collagen-induzierten Thrombozytenaggregation. Dabei wurden keine Unterschiede in der Wirkung zwischen der Gruppe HDF und der Kontrollgruppe beobachtet. Bei der Applikation von Prostacyclin zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Hemmung der ADP- und Collagen-induzierten Thrombozytenfunktion. Unterschiede zwischen den Gruppe HDF und KO ergaben sich ebenfalls nicht. Mit Prostacyclin könnte demnach eine effiziente Antikoagulation bei der Anwendung von extrakorporalen Verfahren möglich sein.

Im Rahmen der in-vitro Studie wurde auch die Applikation von Prostacyclin in Aerosolform untersucht. Hierbei erfolgte die Begasung von plättchenreichem Plasma (PRP) über einen Zeitraum von 4 Stunden. Mit aerosolisiertem Prostacyclin zeigte sich eine statistisch signifikante Hemmung der ADP- und Collagen-induzierten Thrombozytenaggregation. Darüber hinaus konnte in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Prostacyclinwirkung und der Begasungszeit beobachtet werden. Für die zuvor beschriebenen Effekte bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe HDF und der Gruppe KO. Die Applikation von Prostacyclin sowohl systemisch als auch mittels Vernebelung bei beatmeten Intensivpatienten könnte also eine Alternative in der Antikoagulationsbehandlung im Rahmen von Nierenersatzverfahren sein. Dies müsste in klinischen Studien weiter untersucht werden.

Im Rahmen der in-vivo-Untersuchung wurde den Patienten vor Einsatz des Nierenersatzverfahrens (t0), sowie nach 2 (t2), 4 (t4), 6 (t6) und 24 (t24) Stunden Blut abgenommen. Neben der photometrischen Aggregometrie wurden hierbei auch flowcytometrische Untersuchungen (FACS-Analysen), wie die Bestimmung Fibrinogenbindung (FI) am GPIIb/IIIa - Rezeptor und der P-Selektinexpression (PS) auf der Thrombozytenoberfläche, eingesetzt.

Bei den Ergebnissen der in-vivo-Untersuchung zeigte sich bei den eingesetzten Nierenersatzverfahren für die untersuchten Parameter kein Effekt auf die Thrombozytenfunktion in den Gruppen HD und HF und KO. Sowohl bei der ADP- und

Collagen-induzierten Thrombozytenaggregation, als auch bezüglich Fibrinogenbindung und P-Selektin-Expression. Sowohl Fibrinogenbindung, als auch P-Selektinexpression konnten durch Gabe von ADP stimuliert werden, was auf eine durchgehend intakte Thrombozytenfunktion rückschließen lässt. Die Ergebnisse der Untersuchung weisen drauf hin die Thrombozytenfunktion bei der Auswahl des Nierenersatzverfahrens bei Intensivpatienten kein entscheidendes Kriterium darstellt.

