

IAKH-Workshop „Perioperatives Management der Gerinnungsstörung“

Workshop 4 und Workshop 5 ^{*,1}

U. Schreiner¹, T. Frietsch² und C. Jámbor³

¹ Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Universitätsklinikum Mannheim (Leiter: Prof. Dr. H.-P. Scharf)

² Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

³ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt (Komm. Direktor: Prof. Dr. P. Kessler)

In den Workshops 4 und 5 wurden folgende Geräte zur bettseitigen Gerinnungsanalyse vorgestellt:

- TEG® (Haemoscope TEG 5000, Fa. Dahlhausen GmbH, Freiburg, Deutschland)
- ROTEM® (Matel Medizintechnik BRD GmbH, München, Deutschland)
- Sonoclot® (Sienco® INC, Arvada CO, USA).

Einleitung

Die „Point of Care“ (POC)-Gerinnungsdiagnostik hat das Ziel, die sich mitunter sehr schnell entwickelnden Veränderungen und Verschlechterungen des Hämostasepotentials bei akuten und massiven Blutverlusten zeitnah und umfassend darzustellen. Dazu sind Methoden notwendig, die einfach, schnell und bettseitig aus dem Vollblut durchzuführen sind. Eine standardisierte Interpretation der Ergebnisse ist Grundvoraussetzung und soll in Verbindung mit der klinischen Situation eine zielgerichtete therapeutische Intervention der Gerinnungsstörung ermöglichen. Die Thrombelastographie/-metrie ist in letzter Zeit in Deutschland sehr aktuell, in den USA als herkömmliche Thrombelastographie (TEG®) bereits seit langem praktiziert. Ein weiteres in den USA gebräuchliches System, das Sonoclot, ist hierzulande nahezu unbekannt. Für das TEG® und das ROTEM® existieren zahlreiche Publikationen (Medline Suche unter Thrombelastography – 2.468 Treffer), jedoch keine prospektive kontrollierte Studie, die klar die effektivere Therapie und die ökonomischen Vorteile der Geräte überzeugend demonstriert. Die einzige randomisierte, kontrollierte, prospektive Studie konnte an 105 eingeschlossenen Patienten mit mittlerem bis hohem Transfusionsrisiko zeigen, dass eine TEG®-gesteuerte intraoperative Gerinnungstherapie im Vergleich zu den konventionellen Labormethoden deutlich schnellere Ergebnisse liefert und den postoperativen Verbrauch von FFP und Thrombozytenkonzentraten senkt [1]. Eine retrospektive Analyse aus Großbritannien an annähernd 1.000 Patienten hat untersucht, ob die Einführung einer ROTEM®-gesteuerten Gerinnungstherapie das Transfusionsverhalten im Vergleich zur „vor-ROTEM®-Zeit“ verändert. Nach der Einführung des ROTEM®-Algorithmus wurden signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate, Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrate transfundiert; die Rethorakotomierate blieb trotzdem unverändert [2]. Für das Sonoclot existieren vergleichsweise wenig Publikationen (Medline Suche unter Sonoclot – 74 Treffer).

Im Vergleich zu den Globaltests im Zentrallabor (siehe WS 1) geben alle hier behandelten Instrumente eine weiter-

reichende Information über die Gerinnungsbildung im Vollblut und teilweise auch der Plättchenfunktion aus. Kritikpunkte an der Gerinnungsdiagnostik im Zentrallabor sind nicht nur die Analyse einer artifiziellen, weil von der Thrombozyten- und Erythrozytenaktivität losgelösten Gerinnung, sondern auch die zeitaufwendige Logistik, die schwierige Interpretation von Artefakten und unklaren Resultaten. Auf eine gesonderte Bestimmung der ACT (Activated Clotting Time) kann bei Verwendung der Thrombelastographie und des Sonoclot verzichtet werden, da dieser Parameter mit erfasst wird.

TEG® (Haemoscope TEG 5000), ROTEM®

Messprinzip

Die zwei Thrombelastographiegeräte und das Sonoclot® messen viskoelastische Veränderungen des Vollbluts während des Gerinnungsprozesses. Die Gerinnungsbildung und -verfestigung wird kontinuierlich aufgezeichnet, graphisch dargestellt und bestimmte Variablen wie z.B. Anstiegswinkel der Kurve als Zeichen zunehmenden Rotationswiderstands werden numerisch ausgegeben. So sind zum Beispiel die Qualität der Fibrinpolymerisation und die Gerinnungserfestigung sichtbar beurteilbar und leicht zu interpretieren. Im Gegensatz zur indirekten und unspezifischen D-Dimer-Bestimmung liegt hier eine direkte und spezifischere Methode zur Erfassung einer systemischen Hyperfibrinolyse vor.

- Beim TEG®, einer Modifikation der klassischen, nicht aktivierten Methode nach Hartert [3] mit nun aktivierten Vollblutgerinnungstests, ist das Messsystem frei an einem Torsionsstift aufgehängt. Bei der klassischen Thrombelastographie (TEG®) rotiert oder besser oszilliert die Küvette um 4,75° gegen einen, in die Probe gehängten Stempel. Jegliche Bewegungen des Stempels durch

* Rechte vorbehalten

¹ Es besteht kein Interessenkonflikt. Frau Dr. Cs. Jámbor hat von der Firma CSL Behring, Novo Nordisk und IL Honorare für wissenschaftliche Vorträge erhalten. Darüber hinausgehende Verpflichtungen bestehen nicht. Die Autoren Frietsch und Schreiner versichern, dass keine Verbindung mit den Firmen, deren Produkte in dem Artikel genannt sind, oder einer anderen Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas erfolgt aus den im Workshop vermittelten Informationen und frei zugänglicher Literatur, ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral. Nicht vertretene und deshalb unerwähnte Geräte und Techniken werden nicht behandelt. Jedoch wurden alle Firmen und Produkte eingeladen und eine Beteiligung erfragt.

- Übertragung der Küvettenbewegung (bei Gerinnelsen-satz am Stempel) wird mittels Bewegungsdetektor an der Aufhängung detektiert. Die hohe Empfindlichkeit des Messsystems gegenüber Erschütterungen und Stößen als auch die Notwendigkeit, das System fest und horizontal zu justieren, waren hinderlich und führten zur Weiterentwicklung, zur Rotationsthrombelastometrie. Wegen der mangelnden praktischen Relevanz des TEG®-Systems für den bettseitigen Einsatz, der vergleichsweise hohen Anschaffungskosten und der Ähnlichkeit der Methodik einschließlich der Interpretation der Messergebnisse wird auf eine nähere Schilderung des Systems verzichtet. Allerdings will die Firma Tests herausbringen, die mehr dem akuten Blutverlust, ähnlich den im folgenden erläuterten Verfahren, angepasst sind.
- Bei der Rotationsthrombelastometrie ROTEM® bildet sich das Fibringerinnsel zwischen der Innenwand der Vollblutküvette und dem auf den eintauchenden oszillie-renden Metallstift aufgezogenen Plastikstempel (Ein-wegpin), der den Widerstand aufnimmt (Abb. 1). Das Messsystem ist mechanisch stabil an einem Kugellager aufgehängt (nicht abgebildet). Die erzeugte Kurve ist

prinzipiell mit der Kurvengeneration des TEG vergleichbar.

Aus historischen Gründen wird die Kurve zweischenklig aufgezeichnet. Die Amplitude wird in mm angegeben, die Zeit in Sekunden. Bei der gerasterten graphischen Darstellung entspricht ein Kästchen 10 Minuten (Abb. 2). ▶

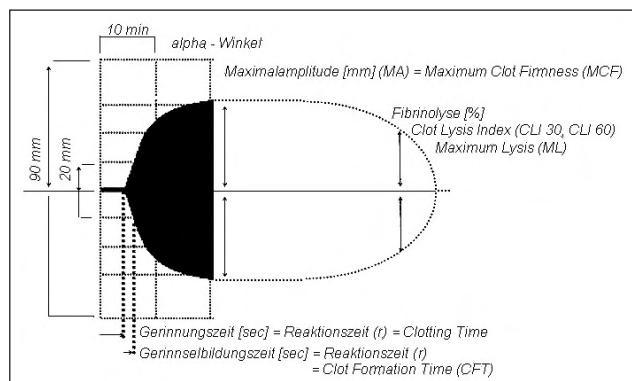


Abb. 2: ROTEM®-Skalierung und Messparameter.

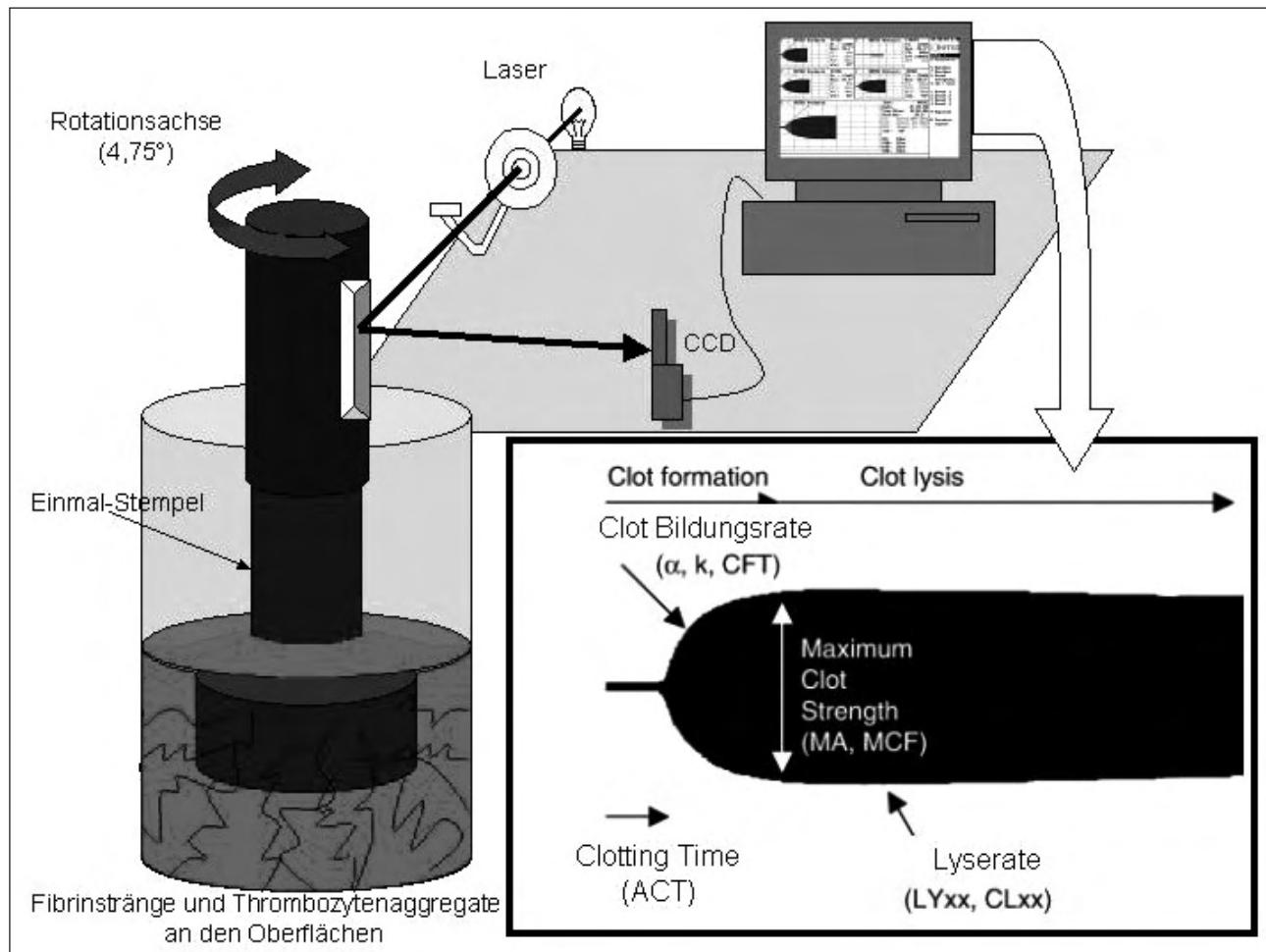


Abb. 1: Die ROTEM® -Technologie vereinfacht und schematisch dargestellt.
Die Küvette mit der Vollblutprobe sitzt fest in einem Heizblock. Das Messsystem ist kugelgelagert und durch eine elastische Feder angetrieben. Die Hemmung der Rotation wird mittels Lichtstrahl detektiert.
Die Bedeutung der einzelnen Kurvenvariablen ist im Text erläutert.

► **Die wichtigsten Messparameter:**

Die „clotting time“ (CT) wird in sec angegeben und graphisch als beginnender Strich des Schaubilds dargestellt. Sie ist definiert als die Zeit vom Beginn der Messung bis zum Erreichen einer Amplitude von 2 mm in der ROTEM®-Kurve. Die CT korreliert mit der sonst üblichen Kaolin- oder Kieselgur-aktivierten Messmethode der aktivierte Gerinnungszeit (ACT) nach Hattersley [4]. Eine verlängerte CT kann für einen Mangel an Gerinnungsfaktoren, oder, wenn isoliert in der intrinsischen Aktivierung gemessen, für einen Heparin-Effekt sprechen.

Als „clot formation time“ (CFT) wird die Zeit angegeben, die notwendig ist, um eine graphische Ablenkung der Kurve ab dem Beginn der Gerinnungsbildung (2 mm) von der Horizontalachse um 10mm (Amplitude 20 mm) zu erreichen. Sie korreliert zwar mit der Fibrinogenkonzentration, hängt aber außer der Fibrinpolymerisation auch von der Thrombozytenaggregation ab und charakterisiert somit auch die Interaktion zwischen Thrombozyten und Fibrinogen. Die Anstiegsteilheit der Graphik, gemessen als Winkel α , gibt Information über die Kinetik des Prozesses der Gerinnselfestigung. Eine Abflachung der Steilheit, also eine Verkleinerung des Winkels lässt Verzögerungen der Fibrinvernetzung und der Thrombozytenaggregation frühzeitig erkennen.

Ein weiterer Wert, die „maximum clot firmness“ (MCF, MA), gibt die maximale Amplitude der entstandenen Graphik in mm an. Sie korreliert gut mit der Konzentration an gerinnbarem Fibrinogen und beansprucht eine Aussagefähigkeit über die Fibrinverfestigung und deren Komponenten Faktor XIII, Thrombozytenfunktion und -zahl in der Abgrenzung zur Hyperkoagulabilität (siehe Normwertetabelle).

Der Lyseindex, „clot lysis index“, (CLI) bezeichnet das Verhältnis der Amplitude nach 30, 45 oder 60 min (CLI-30, CLI-45, CLI-60) ab Gerinnungsbildung bis zur maximalen Kurvenamplitude. Er bezeichnet somit den prozentualen Anteil des Gerinnsels, das nach einer bestimmten Zeit nach Beginn der Gerinnungsbildung noch vorhanden ist. Bei einer fulminanten Hyperfibrinolyse ist der CLI-30 < 50%.

Das kann auch mit der Lyse-Rate oder maximalen Lyse (ML) angegeben werden: Sie bezeichnet im Gegensatz zur CLI den Anteil der Lyse am bereits entstandenen Gesamt-Gerinnsel, bezogen auf die bis zu diesem Zeitpunkt gemessene MCF. Eine normale Stabilität des Gerinnsels liegt vor, wenn innerhalb von 60 Minuten die maximale Lyse unter 15% beträgt.

Die Interpretation der Graphik und der numerischen Variablen gestaltet sich relativ einfach, auch wenn sie gewisse Erfahrung erfordert. Grobe Richtlinien sind wie folgt: Die isolierte Verlängerung der ACT bzw. CT kann als vereinfachte Therapierichtlinie für die Applikation von Gerinnungsfaktoren (PPSB) oder Fresh-Frozen-Plasma (FFP) dienen. Die isoliert reduzierte MCF (clot strength) gilt als grober Anhalt zur Fibrinogengabe oder Thrombozytentransfusion, eine weitere Differenzierung erfolgt im FIBTEM durch die komplett Blockade der Thrombozyten (s.u.). Eine hoch pathologische maximale Lyse kann eine antifibrinolytische Therapie indizieren (siehe Indikation, s.u.).

Wenn die abnormale Lyse im APTEM-Ansatz (Zugabe von Aprotinin in vitro) nicht korrigiert wird, kann diese als Hinweis für die Gabe von Faktor XIII dienen.

Gleichzeitig kann parallel auf vier verschiedenen Kanälen gemessen werden. Als Screening-Untersuchung sind EXTEM, INTEM und FIBTEM sinnvoll, auf dem vierten Kanal sollte je nach Fragestellung ein HEPTEM oder APTEM-Ansatz gestartet werden.

- INTEM: Intrinsisch aktiver Test durch die Zugabe von Ca^{++} und partielle Thromboplastin
- EXTEM: Extrinsisch aktiver Test durch die Zugabe von Ca^{++} und Tissue Factor
- FIBTEM: Erfassung des Fibrinogenspiegels, der Fibrinpolymerisation und der Fibrinolyse. Im FIBTEM wird die Gerinnung wie im EXTEM aktiviert. Durch die Zugabe von Cytochalasin D werden die Thrombozyten spezifisch blockiert. Die entstehende Gerinnselfestigkeit im FIBTEM ist somit nur von der Fibrinbildung und Fibrinpolymerisation abhängig. Dies ermöglicht durch den Vergleich der MCF im FIBTEM mit der des EXTEM die Differenzierung zwischen einem Fibrinogenmangel / Polymerisationsstörung und einer Thrombozytopenie / Funktionsstörung.
- HEPTEM: Test zur Erfassung einer heparinbedingten Gerinnungsstörung. Im HEPTEM wird die Gerinnung wie im INTEM aktiviert. Durch die Zugabe von Heparinase in den Testansatz werden eventuell vorhandenes exogenes Heparin oder endogene Heparinoide abgebaut. Eine Verkürzung der Gerinnungszeit im HEPTEM im Vergleich zum INTEM weist somit auf einen Heparineffekt hin.
- APTEM: Test zur Beurteilung, ob durch die In-vitro-Gabe von Aprotinin (Antifibrinolytikum) eine Gerinnselfestigung erreicht werden kann. Der Nachweis der Hemmbarkeit einer Verminderung der Gerinnselfestigkeit über die Zeit im APTEM sichert die Diagnose einer Hyperfibrinolyse eindeutig. Im APTEM wird die Gerinnung analog zum EXTEM aktiviert.

Tab. 1: ROTEM®-Normalwerte [5] (Abk. im Text).

	INTEM	EXTEM	FIBTEM
CT in sec (r-Wert)	100-240	38-70	
CFT in sec (k-Wert)	30-110	34-160	
MCF in mm	50-72	50-72	8-24
Winkel α in °	70-83	63-68	
Lyse-Index in %	> 85	> 85	

Indikationen

Hauptsächlich eignet sich das Monitoring mittels Thrombelastographie zur bettseitigen Diagnose der komplexen perioperativen Koagulopathie (z.B. nach massivem Volumenersatz und Therapie mit kolloidalen Plasmasersatzlösungen) und der Hyperfibrinolyse [6]. Typische klinische Situationen sind Polytraumen, massive Hämorragien, Herz- und Leberchirurgie. Daneben ist die Thrombelastographie nutzbar zur Klärung akuter therapierefraktärer Koagulopathien und zur präoperativen Klärung der Gerinnbarkeit therapeutisch heparinisierter Patienten (zum Beispiel Restheparinisierung nach Hämodialyse) ►

► [5]. Einen besonderen Stellenwert besitzt das Verfahren in der Therapieüberwachung und bei der Überprüfung der Korrektur der Gerinnungsstörung.

Benötigtes Material

Das ROTEM® arbeitet üblicherweise mit Citratblut. Es wird ein Volumen von 300 µl pro Testansatz benötigt. Für die Messung stehen Einmalküvetten zur Verfügung, die Reagenzien sind kommerziell verfügbar. Das bislang übliche Mehrfachreagenziensystem soll bald in ein vereinfachtes System geändert werden (persönliche Mitteilung), bei dem nur noch ein Reagenz pro Test pipettiert werden muss.

Mögliche Fehler, Grenzen der Methode

Die Verwendung von arteriellem oder venösen Blut ist möglich, ergibt aber aus bislang ungeklärten Ursachen unterschiedliche Ergebnisse. Die Lernphase bei Technik, Interpretation der Ergebnisse und Kenntnis der möglichen Artefakte beträgt pro Anwender ca. 20-50 Anwendungen. Die primäre Hämostase wird durch die Thrombelastographie/metrie nicht miterfasst. Eine Detektion des von-Willebrand-Syndroms und der Wirkung von Azetylsalizylsäure (ASS), Clopidogrel, Ticlopidin, Gingko, Ginseng ist mit dem ROTEM® nicht möglich. Marcumarbedingte Hämostasestörungen können im ROTEM® nicht sicher identifiziert werden. Die Sensitivität für niedermolekulare Heparine, Danaparoid und Fondaparinux ist gering. Das ROTEM® erfasst nicht das Gerinnungsinhibitoren-Potential (AT, Protein C, Protein S). Bei extremer Anämie mit einem Hämatokrit unter 12-15% muss die Validität der Ergebnisse hinterfragt werden.

Validierung, Zertifizierungsmöglichkeiten

Die Thrombelastographie ist ein Vollbluttest und lässt sich schwer mit Standard-Globaltests (INR, aPTT, Fibrinogen) vergleichen, die im plättchenarmen Plasma bestimmt werden. Thrombelastographie/metrie ist bislang nicht zwingend in Qualitätskontrollen von Hämostaseologielaboren eingebunden. Jedoch ist eine erste Überprüfung in einer randomisierten aussagekräftigen Vergleichsstudie veröffentlicht, die eine Konsistenz in den Tests INTEM, EXTEM, FIBTEM aus bis zu 6 Stunden altem Citratblut in mehreren Zentren gezeigt hat [7]. Die Methode gilt aber dennoch als wenig validiert, Ringzertifikate sind kaum möglich und die hämostaseologischen Gesellschaften taten sich bislang mit der Anerkennung schwer [8]. Bislang gibt es keine international standardisierten Therapiealgorithmen. Der große Vorteil der POCT-Methode, die Analyse von frischem Vollblut, ist hier ein gewisser Nachteil, da eine zeitnahe parallele Bearbeitung des Analysats von verschiedenen Laboren wie in einem Ringversuch bei frischem Vollblut nur bedingt möglich ist. Eine Veränderung durch Heparin- oder Citratusatz ist tolerabel, aber längere Lagerungsperioden würden Veränderungen bis zur Zellyse beinhalten. Großteils bleiben deshalb hier nur Plausibilitätskontrollen durch Messungen von Patienten und Normalpersonen. Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung labormedizinischer Untersuchungen enthalten deshalb auch keine bindenden Vorschriften zur Gerinnungsanalyse von Vollblut.

Zur vorgeschriebenen internen Kontrolle und geräteinternen Kalibrierung existieren allerdings Kontrollseren (Rotrol-N®, Pentapharm, München, Deutschland). Sie sollen ein- bis zweimal wöchentlich getestet werden.

Integrationsmöglichkeit in Laborsoftware / Online-fähigkeit

Das ROTEM®-Softwaresystem ist LINUX-basiert; es gibt verschiedene Schnittstellen, z.B. zum Labormedizinischen Informationssystem (LIS). Der Anschluss eines Druckers ist möglich.

Kosten

Informationen zu den direkten Investitionskosten sind beim deutschen Hersteller zu erfragen. Der Erwerb eines Komplettsystems mit vier parallelen Messkanälen kostet ca. 23.000 € (Komplettsystem mit Notebook-Computer), die Verbrauchs-Kosten der Einzeltests liegen bei 5 €. Das Gerät kann auch gemietet werden.

Logistik

Das ROTEM® benötigt für eine komplette Messung ca. 45 min. Eine vorläufige, klinisch anwendbare Diagnose über Störungen der Initiations- oder Propagierungsphase lässt sich aber nach einigen Minuten stellen. Die Differenzierung zwischen einzelnen Störungen erfordert eine Parallelanalyse in verschiedenen Kanälen und ist in der Regel nach ca. 10-15 min möglich. Eine Bedienung des Geräts ist, nach etwas Übung inklusive der Pipettierung, laut Herstellerangaben wie auch in der Demonstration im Workshop in 2 - 3 Minuten möglich. Die differenzierte Arbeit an der elektronischen Pipette und die parallele Bedienung der Software können beim ungeübten Kliniker in der Akutsituation ein Hindernis zur Akzeptanz des Systems darstellen. Die Einlernung einer Hilfs-/Pflegeperson ist hilfreich, senkt aber die Verfügbarkeit personeller Ressourcen in denbrisanten Situationen des dramatischen massiven Blutverlusts. Eine geplante Testmodifikation, die eine pro Test einmalige Pipettierung der bereits gemischten Aktivatoren zur Citratblutprobe vorsieht, soll ab Juni 2007 verfügbar sein. Sie wird die gesamte Handhabung wesentlich erleichtern.

Die Reagenzien sind im Kühlschrank aufzubewahren und sind nach der Öffnung des Fläschchens 8 Tage haltbar. Das etwa druckergroße Gerät inklusive Laptop-Computer selbst benötigt einen fahrbaren Wagen, um einen wirklich bettseitigen Einsatz in mehreren Operationssälen zu ermöglichen. Die Ergebnisse können ausgedruckt werden; eine automatische Speicherung erfolgt in einer Datenbank. Der Datenexport als *.jpeg-Datei auf einen USB-Stick ist problemlos.

Eine weitere, sinnvolle Einsatzmöglichkeit des ROTEM® ist der Standort im Zentrallabor, insofern die räumliche Nähe zu OP/Schockraum gegeben ist, eine Rohrpostanbindung vorhanden ist und eine online Kurvenübertragung in den OP möglich ist. Das hätte den Vorteil, dass das Gerät in der Hand des ausgebildeten Laborpersonals ist und bei der Interpretation die Hilfe von Labormedizinern und Hämostaseologen in Anspruch genommen werden kann. ►

Sonoclot®

Messprinzip

Beim Sonoclot® wird der Gerinnungsprozess im Vollblut kontinuierlich anhand der Resonanzfrequenz des gebildeten Gerinnsels beurteilt. Ein elektromechanischer Transducer erzeugt eine vertikale Auf- und Abbewegung des eingetauchten Einmalplastikröhrcchens (1 µm bei 200 Hz), und die zunehmende Impedanz zur Vibration des Teströhrcchens wird in eine Kurve transformiert (Abb. 3). Ohne angeschlossenen Drucker oder PC mit einem eigenen Softwareprogramm gibt das Stand-alone-Gerät die Werte für „ACT“, „Clot Rate“, und „Clot Retraction“ numerisch an einem kleinen LCD-Display aus.

Ähnlich wie bei der Rotationsthrombelastographie wird der Beginn der Gerinnung, also das „Ende der plasmatischen Gerinnungsphase“ von der Aktivatorzugabe bis zur initialen Thrombin/Fibrinbildung als „activated coagulation time“ (ACT) in sec angeführt. Die ACT wird numerisch ausgegeben, wenn der horizontale Anfangsstrich des Schaubilds über 1 mm ansteigt. Sie korreliert mit allen sonst üblichen ACT-Messungen und auch der CT des

ROTEM®. Eine verlängerte ACT spricht für einen Mangel an Gerinnungsfaktoren, ein Überwiegen an Inhibitoren. Die Propagierungsphase (beim ROTEM® „Clot formation Time“ (CFT) bezeichnet) heißt hier „Clot Rate“ und entspricht ebenso der Fibrinpolymerisation. Die Steigung der Gerade der Kurve bis zur ersten Schulter kann graphisch, ähnlich dem Winkel α beim ROTEM® beurteilt werden. Die „Clot Rate“ bezeichnet den prozentualen Anteil der Zeit bis zur Erreichung des maximalen Peak der Graphik. Sie korreliert gut mit der Fibrinogenkonzentration [9,10], hängt aber ebenso wie die CFT von der Konzentration an Gerinnungsfaktoren ab.

Die „Clot Retraction“ gibt Information über die Kinetik des Prozesses der Gerinnselverfestigung. Der Thrombozytenzug an Fibrinsträngen verursacht dann eine Schulter oder mehrere Senken bis zum Erreichen des maximalen Peak, der vollständigen Fibrinpolymerisation.

Die Zeit bis zum maximalen Kurvenpeak („Time to peak“) kann numerisch angegeben werden. Sie ist bei Faktoren- oder Fibrinogenmangel und Plättchendysfunktion verlängert. Der Abfall des Schaubilds wird durch einen thrombozytären Zug des Gerinnsels von den Röhrchenwänden weg verursacht. Die „Clot Retraction“ wird als ▶

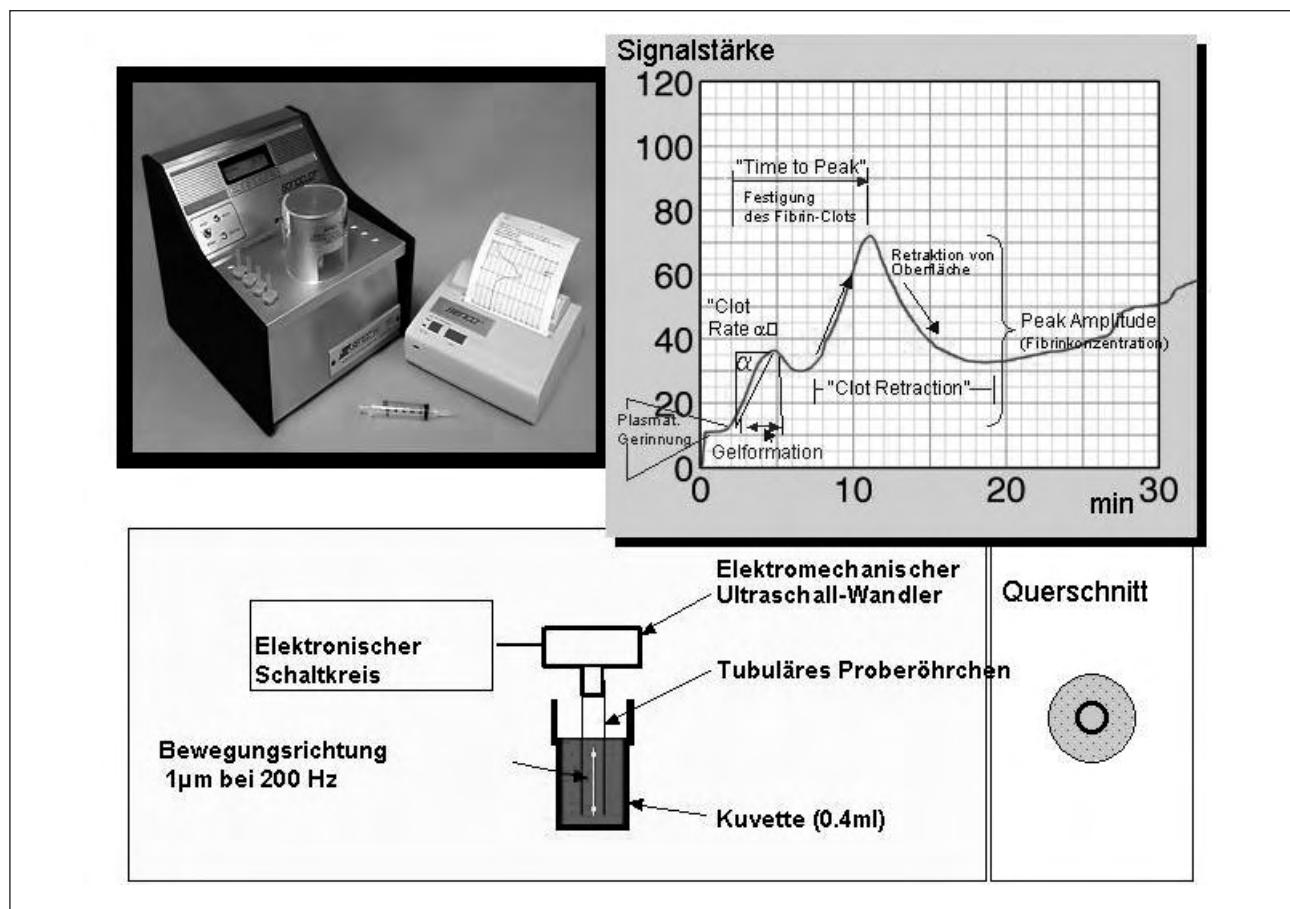


Abb. 3: Das Sonoclot® (links oben) und die Technologie (untere Hälfte) vereinfacht schematisch dargestellt. Die Küvette mit der Vollblutprobe sitzt fest in einem Heizblock, die runde Einheit von Ultraschall-Wandler und Proberöhrchen wird durch manuelle Betätigung einfach in die Vollblutküvette eingetaucht. Die Bedeutung der einzelnen Kurvenvariablen ist im Text erläutert. Die Signalstärke ist beim Schaubild gegen die Zeit in Minuten aufgetragen.

► ein numerischer Indikator der Plättchenfunktion zwischen 0 und 5 (0 = sehr schwach, 5 = stark) benutzt. Der benutzte Algorithmus für die Plättchenfunktion (Slope effect – Kurvensteigung, Acceleration effect – Kurvenbeschleunigung, Window decay – einfach gewichteter Filter zur Anpassung der Steigung und Geschwindigkeit über die Zeit) ist wie folgt:

$$\text{platelet function} = C^0 \log \left(\int (\text{slope effect } (t) + \text{acceleration effect } (t)) \cdot (\text{window decay } (t)) dt + 1 \right)$$

Die „Peak Amplitude“ korreliert mit der Fibrinogenkonzentration. Eine Hyperfibrinolyse wird auch mit dieser Methode ohne Angabe eines numerischen Wertes anhand der typischen Kurvenform, das Rücksinken des Schaubilds zur Abszisse, sicher diagnostizierbar (Abb. 4).

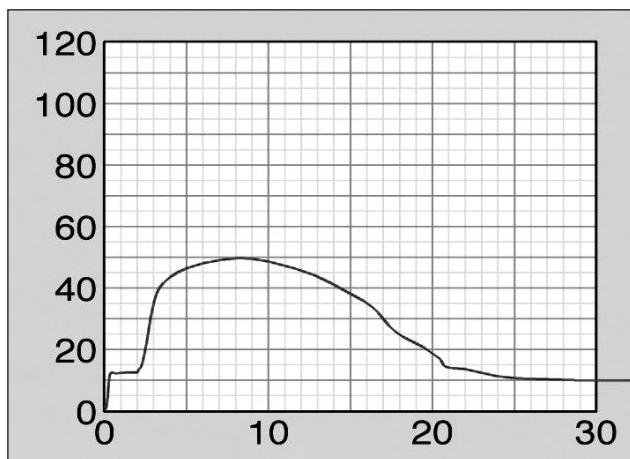


Abb. 4: Hyperfibrinolyse.
Anhand des nahezu vollständigen Rückfalls der Kurve zur Abszisse kann die Diagnose einer überschießenden fibrinolytischen Aktivität gestellt werden.

Tab. 2: Sonoclot Normalwerte.

ACT in sec	94 - 178
Clot rate in %	15 - 32
Time to Peak in min*	8 ± 4
Clot Retraction	> 1,1

* Die Zeit zum Kurvengipfel wird von Sienco® nicht mehr angegeben, da in der Anwendung die Identifikation des Peaks nicht von der Software unterstützt wird und vom Betrachter nicht immer eindeutig festgelegt werden kann.

Die Interpretation der Graphik und der numerischen Variablen gestaltet sich relativ einfach, auch wenn sie gewisse Erfahrung erfordert. Als grobe Therapierichtlinie kann gelten: Die isolierte Verlängerung der ACT bzw. Clot Rate kann als vereinfachte Therapierichtlinie für die Applikation von Protamin, Gerinnungsfaktoren oder Fresh-

Frozen-Plasma (FFP) dienen, ein niedriger Index für die Clot Retraction als grober Anhalt zur Thrombozytentransfusion, das Absinken der Kurve nach dem maximalen Kurvenpeak zur Abszisse als Hinweis für eine antifibrinolytische Therapie (siehe Indikation, s.u.).

Auf dem Einzelgerät kann jeweils nur eine Messung laufen, Differenzierungstests pro Blutprobe müssen bei Verfügbarkeit nur eines Geräts nacheinander durchgeführt werden (Die Normalwerte für Probandenplasma der jeweiligen Tests sind für ACT (in sec) und Clot rate (in Clot Signals pro min) in Klammern angegeben).

- gbACT+®: Für den Normalbetrieb bei niedrigen Heparinspiegeln (0-2 IE·mL⁻¹) eignet sich die Normalküvette mit Glaskugeln (gbACT+) (ACT 119-195/Clot rate 7-23).

Für das Heparin-Hochdosis-Management sind folgende Spezialtests verfügbar, die aber dann nach Herstellerangaben keine valide Plättchenfunktionsanalyse mehr erlauben:

- SonACT®: ACT mit Kieselgur (Celite) aktivierter Test (ACT 85-145/Clot rate 15-45)
- kACT®: ACT mit Kaolin aktivierter Test (ACT 94-178/Clot rate 15-33)
- aiACT®: ACT bei Aprotinineinsatz („Aprotinin insensitiv“) (ACT 62-93/Clot rate 22-41)

Weitere Spezialtests mit teilweise wählbarem Aktivator sind ebenso erhältlich.

- Non activated Test®
- H-gbACT® : mit Heparinase
- inACT® und exACT® zur Testung des in- und extrinsischen Systems.

Indikation

Die Indikationen beim Sonoclot® und der Thrombelastographie sind ähnlich. Im Vergleich zu den Standard-Globalparametern INR, PTT und Fibrinogen ist mittels Sonoclot® eine Vorhersage der postoperativen Blutungen in 74% vs. 33% richtig positiv, in 0% vs. 44% falsch negativ und in 33% vs. 73 % falsch positiv zu treffen. Ebenso wie bei der Thrombelastographie kann der Einfluss von kolloidalen Plasmaersatzmitteln nachgewiesen werden [11]. Ein perioperativer Verlauf ist in Abbildung 5 dargestellt.

Die Überwachung der Antikoagulantientherapie bei Thrombozytenaggregationshemmern ist in Abbildung 6 demonstriert.

Benötigtes Material

Das Sonoclot® arbeitet üblicherweise mit Vollblut, kann aber auch Citratblut analysieren. Es wird ein Volumen von 400 µl benötigt. Die Blutprobe kann in eine gewöhnliche unheparinisierte Spritze abgenommen und direkt in die Testküvette verbracht werden.

Mögliche Fehler

Eine Lernphase bei der Technik existiert nicht. Die Interpretation der Ergebnisse und Kenntnis der möglichen Artefakte beträgt pro Anwender ca. 10-20 Anwen-

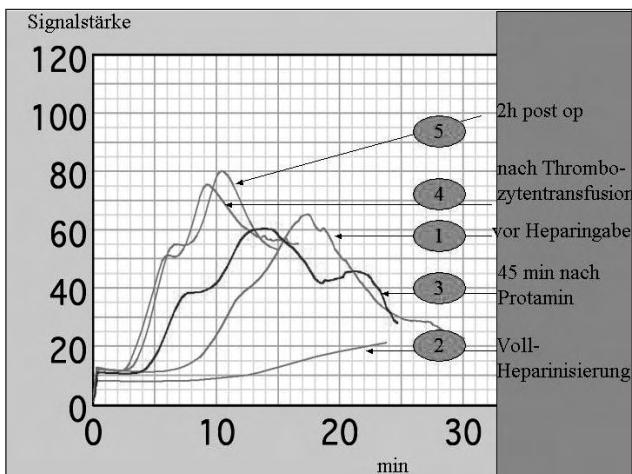


Abb. 5: Der perioperative Verlauf der Gerinnbarkeit des Blutes kann an diesem Fall einer Routineoperation unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation demonstriert werden. Die Ziffern in den ovalen Markierungen markieren die chronologische Abfolge. Das Sonoclot® legt die Schaubilder übereinander, um einen Verlauf beim gleichen Patienten zu erlauben.

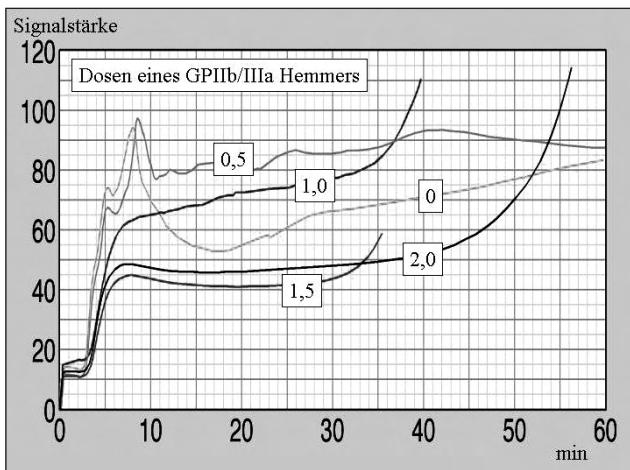


Abb. 6: Kurvenveränderung unter der Gabe verschiedener Dosierungen eines GPIIb/IIIa-Thrombozytenaggregationshemmers. Die Dosen sind als Vielfaches der empfohlenen therapeutischen Dosierung angegeben.

▶ dungen. Im Gegensatz zur Thrombelastographie werden medikamenteninduzierte Thrombozytenfunktionsstörungen beim Sonoclot gut erkannt. Eine extreme Anämie unter einem Hämatokrit von 12% lässt die Methode vermutlich an ihre Grenzen stoßen.

Validierung, Zertifizierungsmöglichkeiten

Zur Validierung gilt das gleiche wie zur Thrombelastographie. Die Studienlage von Anwendungsbeobachtungen oder gar kontrollierten Studien ist hier deutlich dünner. Auch für das Sonoclot® bietet die Firma Qualitätskontrollen und Referenzwerte für Standardplasma und Referenzviskositäts-Öl für die verschiedenen Tests an (900-1318 Reference Plasma QC Kit).

Integrationsmöglichkeit in Laborsoftware / Onlinefähigkeit

Das Softwaresystem Signature® Viewer kann sowohl unter Windows XP als auch Macintosh installiert werden, das serielle Verbindungskabel zum nicht im Lieferumfang enthaltenen Notebook wird mitgeliefert. Der direkte Anschluss eines Druckers ist ebenfalls möglich.

Kosten

Informationen zu den direkten Investitionskosten sind vermutlich abhängig davon, ob ein Direktvertrieb in Deutschland etabliert wird. Der Vertrieb über Brüssel erscheint bei Kontaktaufnahme nicht günstiger als über USA direkt. Der Hersteller gibt zur Zeit ein Gerät (ohne Notebook, aber inklusive Softwarelizenz) zum Vorzugspreis von ca. 10 000 US\$ ab, der Einzeltest wird derzeit mit 4-6 US\$ veranschlagt.

Logistik

Das Sonoclot® benötigt für eine komplette Messung ca. 30 min. Eine vorläufige, klinisch anwendbare Diagnose über Störungen der Propagierungs- oder Vernetzungsphase lässt sich aber bereits nach einigen Minuten bei Erscheinen der ersten Schulter stellen. Sollten allerdings darauf hin noch mehrere Schultern folgen, verändert sich die diagnostische Aussage. Deshalb gilt auch hier, die Differenzierung zwischen einzelnen Störungen erfordert mindestens 10-15 min.

Die Bedienung des Geräts ist sehr einfach und benötigt kaum eine Einweisung. Das potentiell infektiöse Abfallvolumen ist minimal. Der Testansatz und der Start des Geräts ist in Sekunden erledigt, das ist auch bei größter Personalknappheit und in Stresssituationen zu gewährleisten. Die Befunde werden in Graphiken ausgegeben und können im Gerät gespeichert werden. Beim empfehlenswerten Anschluss eines Laptops, für den eine eigene Software Signature Viewer® im Lieferumfang enthalten ist, die einfach für IBM oder Macintosh installiert werden kann, ist dies einfach und in großem Ausmaß möglich.

Die gebrauchsfertigen Testküvetten enthalten den jeweiligen Aktivator, sind bei Raumtemperatur lagerbar und farblich gekennzeichnet.

Zusammenfassende Bewertung der vorgestellten Testsysteme

Bei allen Verfahren besteht die Möglichkeit zur aktuellen und schnellen Analyse frischen Vollbluts. Die vorgestellten Verfahren eignen sich im Falle des ROTEM® und des SONOCLOT® zur bettseitigen Gerinnungsanalyse am Ort der Patientenversorgung und beinhalten damit die Möglichkeit, zeitnah differenzierte Therapieweisungen zu erhalten, wenn auch eine komplette, differenzierte bettseitige Diagnose der Thrombozytenfunktionsstörung nur unter zusätzlicher Hinzunahme eines weiteren spezielleren schnellen Analysegeräts (wie z.B. der Impedanz-Aggregometrie, siehe Workshop-Bericht 2) möglich ist. Der alternative Aufstellungsort im Zentrallabor beinhaltet bei guter Logistik bei beiden Geräten den Vorteil der professionellen Bedienung durch Laborpersonal. Beide Methoden ▶

► haben bei bettseitigem Gebrauch den bislang unterschätzten positiven Effekt, dass dem Kliniker Gerinnungsphysiologie in der Praxis nahegebracht werden muss, um die Systeme als POCT einzusetzen.

Die Vorteile des ROTEM® sind eine weite Verbreitung in Deutschland und gute Austauschmöglichkeiten, tolerable Datenlage aus der Literatur, beginnende Validierung und die relativ preisgünstige Parallelanalyse bei hohem Probenaufkommen. Die Vorteile des Sonoclot® sind dessen bestechend einfache Handhabung, die preisgünstigere Einzelanalyse bei geringerem Analyseaufkommen, die geringeren Investitions- und Verbrauchskosten, und die Aussagekraft bei medikamentös induzierten Thrombozytenfunktionsstörungen.

Literatur

1. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88(2):312-9.
2. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006;16(1):31-9.
3. Hartert H. Thrombelastographie, eine Methode zur physikalischen Analyse der Blutgerinnung. *Z Gesamte Exp Med* 1951;117(2):189-203.
4. Hattersley PG. Progress report: the activated coagulation time of whole blood (ACT). *Am J Clin Pathol* 1976;66(5):899-904.
5. Lang T, von Depka M. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastometrie/-graphie. *Hamostaseologie* 2006;26(3 Suppl 1):S20-9.
6. Calatzis A, Heesen M, Spannagl M. Patientennahe Sofortdiagnostik von Hämostaseveränderungen in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthetist* 2003;V52(3):229-237.
7. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(4):301-10.
8. Samama CM. Thromboelastography: the next step. *Anesth Analg* 2001;92(3):563-4.
9. Sugiura K, Ikeda Y, Ono F, Watanabe K, Ando Y. Detection of hypercoagulability by the measurement of the dynamic loss modulus of clotting blood. *Thromb Res* 1982;27(2):161-6.
10. Miyashita T, Kuro M. Evaluation of platelet function by Sonoclot analysis compared with other hemostatic variables in cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998;87(6):1228-33.
11. Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, Schmeck J, Gerber HR. In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using SONOCLOT. *Anesth Analg* 2000;90(2):274-9.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Frietsch
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
68167 Mannheim
Deutschland
E-Mail: thomas.frietsch@anaes.ma.uni-heidelberg.de