

Aus der Klinik für Innere Medizin II (Direktor: Prof. Dr. med. habil. B. Osten) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und der Klinik für Innere Medizin II (Chefarzt Dr. med. W. Schütte) des Städtischen Krankenhauses „Martha-Maria“
Halle-Dölau

Analyse von Gerinnungsparametern bei Patienten mit ausgewählten pulmonalen Erkrankungen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.



vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: **Thomas Blankenburg**
geb. am: **20. August 1966** in **Groß-Schönebeck**
(Brandenburg)

Datum der Verteidigung: 17.4.2000

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Osten**
- 2. Prof. Dr. Neef**
- 3. Prof. Dr. Schauer (Leipzig)**

Referat:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Gerinnungsanalysen von 174 Patienten (78 männlich, 96 weiblich) mit pulmonalen Erkrankungen und von 39 Kontrollpersonen, die in der Zeit vom 28. Februar 1995 bis 11. Dezember 1997 in der Abteilung Pneumologie der Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bzw. in der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau behandelt wurden, ausgewertet.

Es wurden die Konzentrationen von Thrombin-Antithrombin III-Komplex, Prothrombin-fragment 1 und 2, D-Dimeren, Faktor XII a sowie die Aktivität von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 im peripheren Blut von Patienten mit Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis, Lungenemphysem, Mukoviszidose und mit interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Wir konnten in allen Patientengruppen eine Gerinnungsaktivierung mittels zwei verschiedener Laborparameter (TAT und F 1+2) nachweisen und zeigen, daß es bei den Patienten häufiger zum Nachweis intravaskulärer Fibrinbildung kommt, als bei den Kontrollen, und, daß diese eng assoziiert ist dem Auftreten einer Thrombinaktivierung.

In der Gruppe mit allergischem Asthma bronchiale ist die Thrombinaktivierung deutlich geringerer ausgeprägt als in allen anderen Krankheitsgruppen.

Der Nachweis des Zusammenhanges zwischen Entzündung und Gerinnungsaktivierung, insbesondere der Nachweis der Aktivierung des Intrinsic System der plasmatischen Gerinnung, gelang im peripheren Blut nicht.

Nur bei Patienten mit Sarkoidose und idiopathischer Lungenfibrose konnten wir eine Einschränkung des fibrinolytischen Potentials nachweisen.

Die pathophysiologische bzw. prognostische Bedeutung dieser Resultate sollte durch Untersuchungen bei anderen entzündlichen Erkrankungen, bzw. durch Untersuchungen zur Prävalenz von thrombotischen Ereignissen bei paraklinischem Nachweis einer Thrombophilie belegt werden.

Blankenburg, Thomas: Analyse von Gerinnungsparametern bei Patienten mit ausgewählten pulmonalen Erkrankungen. 81 S., 37 Tab., 10 Abb.; 1999.
Halle/Saale, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät,
Dissertation

INHALTSVERZEICHNIS	SEITE
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 EINFÜHRUNG UND ZIELSTELLUNG	6
1.2 HÄMOSTASE UND FIBRINOLYSE	8
1.2.1 Ablauf, Regulation und Modulation	8
1.2.2 Daten zu den verwendeten Parametern.....	12
1.3 UNTERSUCHTE PULMONALE ERKRANKUNGEN	16
1.3.1 Asthma bronchiale	16
1.3.2 Chronische Bronchitis und Lungenemphysem	17
1.3.3 Mukoviszidose / zystische Fibrose (CF).....	18
1.3.4 Idiopathische Lungenfibrose.....	18
1.3.5 Sarkoidose.....	19
1.3.6 Lungenembolie	19
1.4 Besonderheiten der Hämostase bzw. Fibrinolyse bei pulmonalen Erkrankungen.	20
2 PATIENTEN UND METHODEN.....	24
2.1 ALLGEMEINE DATEN	24
2.2 KRANKHEITSGRUPPEN	24
2.2.1 Intrinsic Asthma bronchiale	25
2.2.2 Extrinsic Asthma bronchiale.....	25
2.2.3 Mukoviszidose	26
2.2.4 Chronische Bronchitis und Lungenemphysem	26
2.2.5 Idiopathische Lungenfibrose.....	27
2.2.6 Sarkoidose.....	27
2.2.7 Lungenembolie	27
2.3 ANALYTIK	28
2.4 STATISTIK	30
3 ERGEBNISSE.....	32
3.1 GERINNUNGSANALYSE DER EINZELNEN PATIENTENGRUPPEN	32
3.1.1 Thrombinaktivierung	32
3.1.2 D-Dimere	37
3.1.3 Faktor XII a.....	39

3.1.4	PAI-1	40
3.2	GERINNUNGSANALYSE DER GESAMTEN GRUPPE DER PATIENTEN MIT PULMONALEN ERKRANKUNGEN	44
3.3	FEHLERDISKUSSION	46
4	DISKUSSION.....	49
4.1	DISKUSSION DER EINZELNEN KRANKHEITSGRUPPEN	49
4.1.1	Allergisches und nicht allergisches Asthma bronchiale	49
4.1.2	Mukoviszidose	50
4.1.3	Chronische Bronchitis.....	51
4.1.4	Interstitielle Lungenerkrankungen	52
4.1.5	Lungenembolie	53
4.2	DISKUSSION DER GERINNUNGSBEFUNDE DER GESAMTGRUPPE DER PATIENTEN MIT PULMONALEN ERKRANKUNGEN	54
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	ANHANG.....	57
6.1	LITERATURANGABEN	57
6.2	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	62
6.2.2	Athropometrische Daten	62
6.2.3	Gerinnungsanalysen der Patientengruppen.....	65
6.2.4	Tabellen für die Fehlerdiskussion.....	75

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
95% CI	95% Confidenzintervall, 95% Vertrauensintervall
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CF	Cystische Fibrose / Mukoviszidose
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
d. F.	der Fälle / aller Fälle
EDRF	endothelium derived relaxing factor
F 1+2	Prothrombinfragmente F 1 und 2
HMWK	high molecular weight kininogen
Ig	Immunglobulin
LJ	Lebensjahr
Max.	Maximalwert
Min.	Minimalwert
n	Anzahl
o.g.	oben genannt
PAF	Thrombozytenaktivierender Faktor
PAI-1 (PAI)	Plasminogenaktivator Inhibitor-1
PF 4	Plättchenfaktor 4
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ , Prostazyklin
St.abw.	Standardabweichung
TA	Thrombinaktivierung
TAT	Thrombin-Antithrombin III-Komplex
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
t-PA	tissue type-plasminogen activator
u-PA	urocinase type-plasminogen activator, Urokinase
VEZ	vaskuläre Endothelzelle
WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielstellung

Pulmonale Erkrankungen gehören in Mitteleuropa zu den großen Volkskrankheiten. Etwa 10% der Todesursachen sind auf Erkrankungen der Atmungsorgane zurückzuführen. Damit steht diese Krankheitsgruppe an 3. Stelle nach den kardiovaskulären und den malignen nicht pulmonalen Erkrankungen (49, 36).

Obgleich das Bronchialkarzinom mit 40% aller pulmonalen Erkrankungen am häufigsten in dieser Gruppe vorkommt, sind die nicht malignen Erkrankungen durch ihre Häufigkeit, Chronizität und Progredienz sowohl klinisch als auch epidemiologisch und sozio-ökonomisch bedeutsam (49, 56, 50, 54, 20).

Die verschiedenen physiologischen Funktionen der Lunge (neben Gasaustausch mechanische und immunologische Barrierefunktion, metabolische und chemische Kontroll- und Regulationsfunktion etc.) bedingen den Einfluß auf verschiedene Organsysteme. So führt z.B. eine pulmonale Strombahneinengung zu Rechtsherzbelastung oder eine Verminderung der gasaustauschenden Oberfläche zu Hypoxie. Die Bedeutung der Clearance-Funktion der Lunge z.B. für vasoaktive Substanzen und Entzündungsmediatoren (wie Serotonin, Bradykinin oder verschiedene Prostaglandine) ist, wie die Bedeutung als metabolisches Organ, erst in letzter Zeit in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

Aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung von Gerinnung und Entzündung (z.B. durch Kallikrein-Kinin-Bildung in der Kontaktphase, die Funktion der vaskulären Endothelzelle oder Thromboxan A_2) besteht ein Zusammenhang, der insbesondere bei gut vaskularisierten zytokinproduzierenden Organen wie der Lunge pathogenetische und klinische Bedeutung erlangt. Als Beispiele extrapulmonaler Ursache einer Gerinnungsaktivierung ohne makroskopische Zerstörung der vaskulären Kontinuität seien hier der komplizierte Abort, die Verbrennungskrankheit oder die schwere Pankreatitis genannt. Der Zusammenhang zwischen pulmonalen Erkrankungen und dem Gerinnungssystem ist an ausgewählten Krankheitsbildern experimentell untersucht worden (z.B. Beeinflussung des allergischen Asthmas durch Heparininhalation, Beeinflussung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms durch orale Antikoagulation). Klinische Bedeutung hat die Gerinnungsaktivierung bei primärer pulmonaler

Hypertonie mit Cor pulmonale, wo eine Gerinnungsaktivierung ein prognoseverschlechternder Faktor ist (28) und eine orale Antikoagulation empfohlen wird (23).

Andere pathogenetische Bedeutung haben aktivierte Bestandteile des Gerinnungssystems (aktivierte Thrombozyten und Fibrin) neben der Blutstillung bei der Genese atheromatöser Plaques (31): Thrombozytenaggregationshemmer bzw. ADP hemmende Stoffe senken das Risiko kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse (13); thrombozytäre plättchenaktivierende Faktoren (Thromboxan A₂, Plättchenfaktor 4) sind bei Risikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse häufig erhöht (26). Veränderungen der Stoffwechsellage sind ebenfalls mit Veränderungen des Gerinnungssystems assoziiert (46).

Vor diesem Hintergrund erschien eine Analyse ausgewählter Parameter der Hämostase und Fibrinolyse bei Patienten mit häufig auftretenden pulmonalen Erkrankungen sowohl pathogenetisch als auch prognostisch sinnvoll, um richtungsweisende Daten für weiterführende Untersuchungen zu erlangen.

1.2 **Hämostase und Fibrinolyse**

1.2.1 **Ablauf, Regulation und Modulation**

Hämostase

Das System der regulierten Hämostase ist komplex und enthält verschiedene, z.T. redundante Mechanismen, die durch äußere Einflüsse modifiziert werden können.

Eine mögliche Gliederung des Ablaufes der Blutstillung besteht (26) in:

- der vasomotorischen Reaktion,
- der zellulären und plasmatischen Reaktion des zirkulierenden Blutes sowie
- der Reaktion des vaskulären Endothels.

Diese drei Mechanismen werden parallel aktiviert bzw. inaktiviert und beeinflussen sich gegenseitig. Die getrennte Darstellung erfolgt der Übersichtlichkeit halber.

Nach einer *Gefäßwandschädigung* kommt es initial zum Vasospasmus durch Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Dies spielt für die direkte Blutstillung nur eine untergeordnete Rolle. Die Hauptfunktion besteht in der Drosselung des Blutstromes für etwa 10 Sekunden, und damit der Erleichterung der Thrombozytenadhäsion.

Die erste *thrombozytäre Reaktion* auf freies subendotheliales Gewebe ist die Aggregation an dasselbe, die Bildung eines Abscheidungsthrombus sowie die Änderung der Konfiguration der Thrombozytenoberfläche. Durch eine strömungselektrische Potentialdifferenz, die durch Polarisation der lädierten Stelle sowie durch freies Kollagen verursacht wird, werden die Blutplättchen zusätzlich aktiviert. Dies erhöht ihre Adhäsionsfähigkeit und initiiert die Freisetzung verschiedener prokoagulatorischer und proinflammatorischer Mediatoren, wie z.B. Thromboxan A₂, Plättchenaktivierender Faktor-4, β -Thromboglobulin, Faktor V bzw. HMW-Kininogen. Die Konfigurationsänderung der Thrombozytenoberfläche steigert ihre Affinität für plasmatische Gerinnungsfaktoren sowie die fortschreitende Plättchenaggregation. Die weitere Stabilisation des Plättchenpfropfes erfolgt im Zusammenspiel mit der plasmatischen Gerinnung (Fibrinbildung und Retraktion) und mündet in der Reparatur des Defektes und dem Abbau des Thrombus.

Im Zentrum der *plasmatischen Gerinnung* steht die Thrombinbildung. Da Thrombin ein aktiver Katalysator der Fibrinbildung ist, unterliegt seine Bildung und Inaktivierung

mehreren Regulationsmechanismen. Die Thrombinbildung kann über zwei Reaktionswege ablaufen: dem „Extrinsic System“ und dem „Intrinsic System“. Beide Wege münden in der Aktivierung von Faktor X. Faktor Xa allein oder in Kombination mit Faktor Va, Ca⁺⁺ und Membranphospholipiden (Prothrombinase) spaltet Prothrombin in Thrombin und Prothrombinfragmente.

Der Ablauf der Kaskade des *Extrinsic System* wird durch freies Gewebsthromboplastin initialisiert, das Faktor VII aktiviert. Faktor VIIa aktiviert allein oder in Zusammenhang mit Gewebsthromboplastin und Membranphospholipiden Faktor X. Faktor VIIa kann auch Faktor IX aktivieren und so Einfluß auf das Intrinsic System nehmen. Außerdem besteht die Möglichkeit der Aktivierung von Faktor VII durch Kinine sowie die Migration von Faktor VII in perivaskuläre Räume sowie dortige Aktivierung.

Die Initialreaktion des *Intrinsic System* besteht in der Aktivierung von Faktor XII (bzw. Faktor IX). Diese kann durch negativ geladene Oberflächen (z.B. extrakorporal oder extravasal) erfolgen und wird durch HMW-Kininogen und Kallikrein katalysiert und ist somit eine Verbindungsstelle zwischen Entzündung und plasmatischer Gerinnung. Faktor XIIa aktiviert Faktor X der Faktor IX aktiviert. Ein Komplex aus Faktor VIIIa, Faktor IXa und Phospholipiden wird Tenase genannt und aktiviert Faktor X.

(siehe auch Abbildung 1)

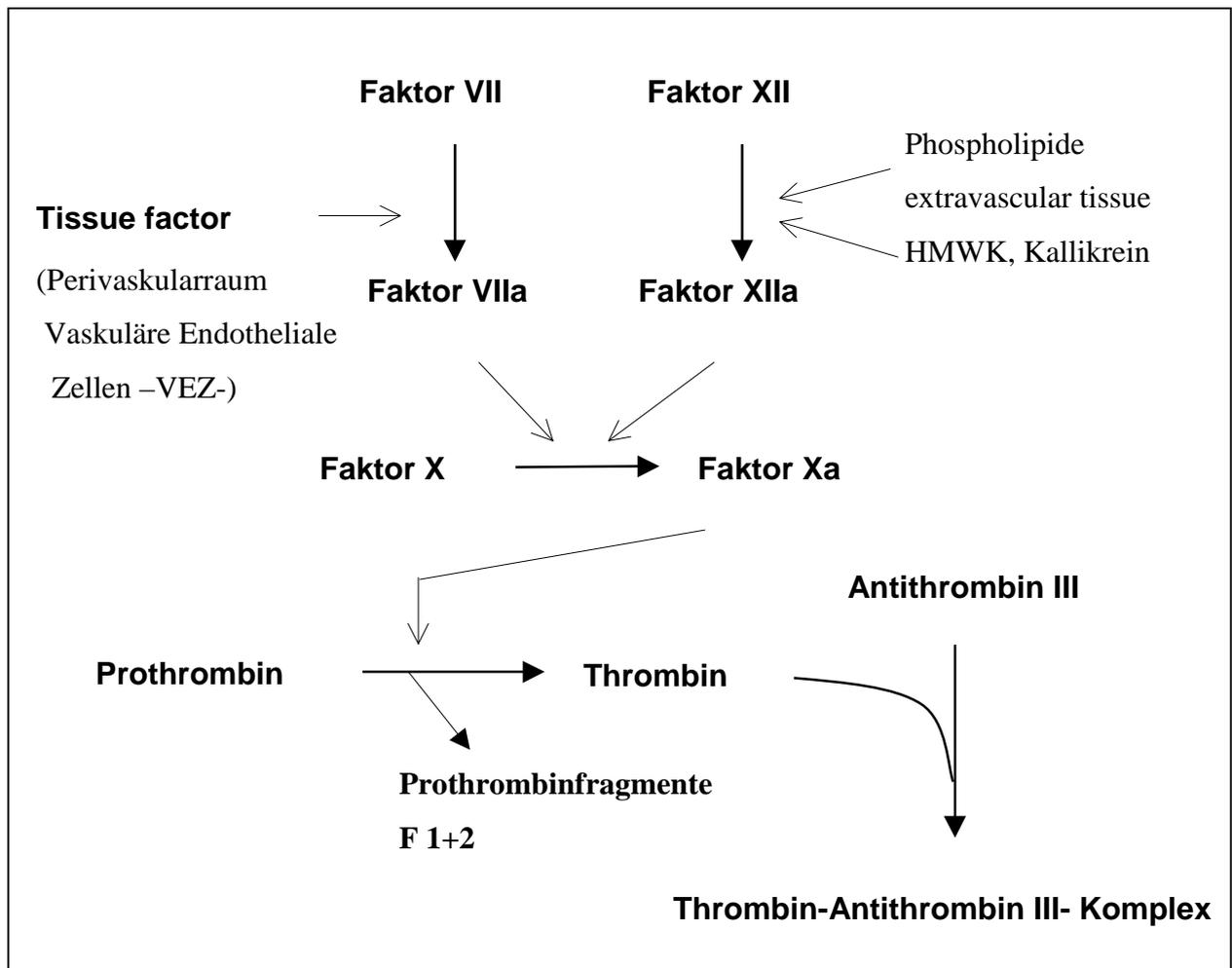


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Einflusses pulmonaler Inflammation auf die Gerinnung (modifiziert nach [5])

Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere und Fibrinopeptide A und B. Die Fibrinmonomere polymerisieren spontan zu Fibrinsträngen und -geflechten. Diese Reaktion wird durch Faktor XIII stabilisiert. Das Fibringitter festigt den Thrombus, bindet prokoagulatorische und profibrinolytische Substanzen und ist für die Fibroblastenproliferation und Endothelbildung von Bedeutung.

Es besteht eine positive Rückkopplung von Thrombin auf seine Bildung (via Faktor V und VIII), sowie zwei Feedback-Inaktivierungsmechanismen (Protein C und -S abhängig, TFPI). Außerdem inaktivieren plasmatische Proteasen freies Thrombin. Weitere Beeinflussungs- und Regulationsmechanismen sind im Kapitel 2.3 beschrieben.

Die Bedeutung des *vaskulären Endothels* für die Modulation der Hämostase besteht, neben der Sekretion vasoaktiver Substanzen und der lokalen Begrenzung des Prozesses, in der Beeinflussung der thrombozytären und plasmatischen Hämostase (39, 59).

Thrombozyten werden durch endotheliale Sekretion von Von-Willebrand-Faktor bzw. PAF zur Aggregation bzw. Sekretion und Konfigurationsänderung ihrer Oberfläche angeregt. aggregationshemmende, endotheliale Substanzen sind EDRF und PG I₂.

Eine regulatorische Funktion des vaskulären Endothels auf das plasmatische Gerinnungssystem besteht in der Sekretion bzw. Präsentation von Tissue factor (Gewebsthromboplastin) z.B. nach mechanischer, toxischer, hypoxischer oder immunologischer Reizung. Ähnlich wie Thrombozyten können Endothelzellen Phospholipidstrukturen präsentieren, die zu einer Adsorption und damit Katalysation von Gerinnungsfaktoren führt. Antikoagulatorische Eigenschaften von Endothelzellen bestehen in der Präsentation von Thrombomodulin und Heparansulfat auf ihrer Oberfläche und der Sekretion von Protein S, TFPI und weiterer antikoagulatorischer Faktoren. Endotheliale Adhäsivproteine bewirken nicht nur die Fixation der Endothelzellen an ihrer Unterlage, sondern haben auch modulatorische Effekte auf die plasmatische Gerinnung und Fibrinolyse (38, 59). Die Bindung von Komponenten des Gerinnungssystems an Endothelzellen führt darüber hinaus zu einer Änderung der Genaktivität und Proteinsynthese. Neben dem vaskulären Endothel kommen weiterhin dem perivaskulären Raum sowie den aktivierten Granulozyten Bedeutung für die Modulation der Hämostase zu (32, 10, 59).

Die diskutierte Literatur läßt den Schluß zu, daß die Gerinnung durch verschiedene Mediatoren und Reaktionssysteme beeinflusst wird, so daß eine Aktivierung nicht ausschließlich auf eine Zerstörung der vaskulären Kontinuität zurückzuführen ist, sondern, daß neben dem Einfluß der Entzündung der endothelialen Dysfunktion wesentliche Bedeutung zukommt.

Fibrinolyse

Das fibrinolytische Enzym Plasmin spaltet Fibrinpolymere proteolytisch. Die entstehenden Fragmente (Fibrinspaltprodukte, sive D-Dimere) sind strukturell ähnlichen denen des Fibrinogenabbaus. Plasmin entsteht durch enzymatische Spaltung von Plasminogen mittels Plasminogenaktivatoren. Es sind drei Arten von Plasminogenaktivatoren bekannt: der gewebespezifische Typ (t-PA), der Urokinase-Typ (u-PA, Urokinase) sowie ein durch das Kontaktsystem aktivierbarer Plasminogenaktivator. t-PA wird aus Endothelzellen freigesetzt und ist in Anwesenheit von Fibrin (im Gerinnsel) der maßgebliche Plasminogenaktivator. Die basale Aktivität ist vernachlässigbar gering. Urokinase liegt inaktiv einkettig vor und wird durch

Polymerisation aktiviert. Die physiologische Bedeutung von Urokinase liegt in der Gewährleistung fibrinolytischer Aktivität an Epithelien exkretorischer Organe. Der durch die Kontaktphase der Gerinnung aktivierbare plasmatische Plasminogenaktivator hat vermutlich nur Verstärkerfunktion (4, 52).

Die Aktivität von Plasminogenaktivatoren wird unter physiologischen Bedingungen durch plasmatische Inhibitoren vollständig gehemmt. Insbesondere t-PA wird durch einen Überschuss an PAI-1 inhibiert. Durch Stimulation des vaskulären Endothels kann die t-PA-Konzentration so stark ansteigen, daß eine Sättigung von PAI-1 erreicht wird und aktives Plasmin auftritt. Freies Plasmin aktiviert Prä-Urokinase und Faktor XII wodurch weiteres Plasmin entsteht. Der wichtigste plasmatische Plasmininhibitor ist α_2 -Antiplasmin. Es inaktiviert Plasmin in einem 1:1-Verhältnis hochwirksam, ist aber durch massiven Plasminüberschuss sättigbar, es entsteht freies Plasmin und Hyperfibrinolyse.

α_2 -Antiplasmin wird durch Faktor XIIa an fixiertes Fibrin gebunden und erreicht damit eine Verzögerung der Fibrinolyse des Thrombus (5).

1.2.2 Daten zu den verwendeten Parametern

1 *Thrombin-Antithrombin III-Komplex*

Aufgrund eines hohen Aktivitätsüberschusses an Antithrombin III liegt Thrombin im peripheren Blut fast ausschließlich inaktiviert, als Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT) vor. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit vermindert sich die TAT Konzentration innerhalb weniger Stunden nach Beendigung der TA. Demzufolge ist TAT ein quantitatives Maß für den Umfang der intravasalen Thrombinaktivierung (TA).

Als *Ursachen* einer erhöhten TAT-Konzentration werden

- Verbrauchskoagulopathien (4, 66) - Werte um 80 bis über 100 $\mu\text{g/l}$,
- venöse und arterielle Verschlüsse (5, 40, 3) - Werte um 7 bis über 10 $\mu\text{g/l}$ - oder
- Traumata (40) - Werte um 10 bis 65 $\mu\text{g/l}$ - angegeben.

Andere Krankheitsbilder mit erhöhtem TAT sind septischer Schock, akutes Leberversagen oder primäre pulmonale Hypertonie (91). Für Lungenembolie wurde maximal eine Sensitivität erhöhter TAT-Werte von über 90% (14) und damit ein höherer Voraussagewert von TAT-Erhöhungen als von erhöhten D-Dimeren (29, 76) ermittelt, während die maximal erreichte Sensitivität für Phlebothrombose als bei 90%

(92), und damit niedriger als die der D-Dimere (95-100%) beschrieben wird. Auf die Bedeutung der Thrombinaktivierung bei Tumorpatienten wird nicht eingegangen, da dies den Rahmen dieser Arbeit überschreitet.

Fehlerhaft erhöhte Werte können durch erschwerte Blutentnahme entstehen. Diese Fehlerquelle wurde durch Elimination aller Proben, die nach Stauung länger als 1 Minute gewonnen wurden, minimiert.

2 Prothrombinfragmente 1+2

Prothrombinfragmente 1 und 2 (F 1+2) werden bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin durch Faktor Xa frei. Da F 1+2 Bestandteile des Prothrombinmoleküls sind, ist die F 1+2-Konzentration ein Maß für den Umfang der Thrombinbildung. Demzufolge stellt die F 1+2-Messung neben TAT einen weiteren Indikator für Thrombinaktivierung dar. Im Vergleich zu TAT treten unspezifische bzw. falsch positive F 1+2 - Erhöhungen seltener auf. Insbesondere präanalytische Fehlermöglichkeiten sind sehr unwahrscheinlich (66). Bauer et al. konnten 1987 nur einen geringen altersabhängigen Anstieg von F 1+2 in der Gruppe der Probanden über 65 Jahre (F 1+2: von 1,28 bis maximal 5,85 nmol/l) gegenüber jüngeren darstellen (6). Ursachen erhöhter F 1+2-Konzentrationen sind, neben Protein C- und Protein S-Mangel, vor allem die Verbrauchskoagulopathie, Gerinnungsaktivierung durch TNF bzw. durch Wundflächen. Eine zusätzliche Indikation für eine F 1+2 Bestimmung besteht in der Möglichkeit der Überwachung der Effektivität während der Einstellung oraler Antikoagulation. Stabile orale Antikoagulation hat, nach Conway et al. (19), keinen Einfluß auf die F 1+2-Konzentration.

3 Fibrinospaltprodukte (D-Dimere)

Die quantitative Analyse der D-Dimere zur Beurteilung intravaskulärer Fibrinstoffwechselabläufe ist seit 1970 in der klinischen Anwendung. Bedeutung erlangte die D-Dimerbestimmung im Rahmen der Lungenemboliediagnostik (37, 30, 7, 22) sowie in der Verlaufsbeurteilung von Phlebothrombosen (2, 26, 86, 29).

Da ältere Testkits unspezifisch sowohl auf Fibrinospaltprodukte als auch auf Fibrinospaltprodukte reagierten, wurde der Begriff D-Dimere früher im klinischen Sprachgebrauch sowohl für die Abbauprodukte des Fibrins, als auch für die des Fibrinogens genutzt. Die heute genutzten Verfahren ermöglichen die selektive Bestimmung der Abbauprodukte quervernetzten Fibrins, so daß mit der D-Dimerbestimmung ein Maß für die intravaskuläre Fibrinbildung (respektive für den

Fibrinabbau) besteht. In der aktuellen Literatur wird demzufolge eindeutig zwischen „Fibrinogen degradation products, FDP“ und „D-Dimeren“ unterschieden (22, 29).

Aus dem bisher Gesagten leitet sich die klinische Bedeutung der Fibrinolyseprodukte ab: Erhöhte Konzentrationen sind charakteristisch für thrombotische und embolische Erkrankungen, während fibrinolytischer Therapie, bei Tumoren oder nach Operationen. Von Interesse ist das Auftreten erhöhter D-Dimere bei Sepsis bzw. Streß. Pathognomonische Bedeutung haben D-Dimere außerdem bei dem Hämolytisch-urämischem Syndrom (5).

Normale Konzentrationen liegen unter 0,5 mg / l. Werte bis 4,0 mg / l lassen auf eine leichte bis mäßige intravaskuläre Fibrinbildung bzw. Fibrinolyse schließen (nach Streß schwache Reaktion auf Fibrinolysetherapie). Konzentrationen über 4,0 mg / l deuten auf eine ausgeprägte intravaskuläre Fibrinbildung z.B. nach orthopädischen Operationen bzw. auf Lungenembolie hin (7, 4, 5, 22).

4 Faktor XII a

Faktor XII, der Hagemann-Faktor, ist das zentrale Gerinnungsenzym des „Intrinsic System“ der plasmatischen Gerinnung. Die Erstbeschreibung erfolgte durch Ratnoff und Colopy im Jahre 1955 (71). Faktor XII bindet sich an Fremdoberflächen wie Endotoxine oder Glas aber auch an subendotheliale Strukturen wie freies Kollagen und wird dadurch aktiviert. Der aktivierte Faktor XII (sive Faktor XII a) aktiviert Faktor XI, welcher dann Faktor IX aktiviert. Außerdem werden durch Faktor XII a das Kallikrein-Kinin-System (via Praekallikreinaktivierung sowie HMWK-Aktivierung), das fibrinolytische System sowie durch C₁-Aktivierung das Komplementsystem aktiviert. Physiologischer Faktor XII a -Inhibitor ist der C1-Esterase-Inhibitor (45).

Während über die klinische Bedeutung des Faktor XII-Mangels Literatur vorliegt (52, 73), existieren über die Bedeutung von Faktor XIIa-Veränderungen nur wenig Informationen in der Literatur. Für die Interpretation unserer Ergebnisse nutzten wir demzufolge die oben erwähnten theoretischen Vorstellungen.

5 Plasminogenaktivator-Inhibitor-1

Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 ist eine plasmatische Serinprotease, die ungebundenen tissue-type-Plasminogenaktivator (t-PA) und Urokinase (u-PA) inaktiviert. Somit reguliert PAI-1 die fibrinolytische Aktivität und begrenzt diese auf die Stelle des Thrombus. Unter physiologischen Bedingungen liegt PAI-1 im Überschuß vor. Durch z.B. eine exzessive endotheliale Exkretion von t-PA kann die Kapazität von PAI-1

gesättigt werden. Dann tritt freies aktives Plasmin auf, welches zu Hyperfibrinolyse führen kann (43). Altman et al. (2) beschrieben erhöhten PAI-1 als Marker für „vascular distress“ bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und empfehlen bei pulmonaler Hypertonie und erhöhtem PAI Antikoagulation. Neben PAI-1, einem Inhibitor für t-PA und u-PA wurden PAI-2, ein selektiver u-PA-Inhibitor, der nur während der Schwangerschaft auftritt, sowie PAI-3, der dem Protein-Ca-Inhibitor entspricht, beschrieben (55, 4). Die Inaktivierung (und damit die Initiierung der Elimination) von PAI-1 erfolgt durch Komplexbildung mit den Plasminogenaktivatoren, mit Thrombin oder Elastase.

Sowohl die große Spannbreite des mit dem Testkit festgelegten Normalbereiches als auch die zahlreichen physiologischen und pathologischen Faktoren, die die PAI-1-Aktivität beeinflussen, lassen nur eine selektive Interpretation der Ergebnisse zu. Beispiele für systematische Einflußgrößen sind die diurnale Schwankung (Maximalspiegel zwischen 2 und 6 Uhr, Minimalspiegel am Nachmittag) sowie der Einfluß der Dauer der venösen Stauung vor der Blutentnahme.

Thrombosen, maligne Erkrankungen, Sepsis bzw. Z.n. Operation sind Krankheiten, die mit einer erhöhten PAI-Aktivität assoziiert sind. Außerdem besteht eine positive Korrelation zwischen Gewicht bzw. Triglycerid-Spiegel und PAI-1 (4).

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß z.B. aus verschiedenen Schädigungsmechanismen des vaskulären Endothels eine PAI-Aktivierung resultieren kann, die bei Persistenz einen Indikator für ein erhöhtes Thromboserisiko infolge Verminderung des fibrinolytischen Potentials darstellt.

1.3 **Untersuchte pulmonale Erkrankungen**

1.3.1 **Asthma bronchiale**

Asthma bronchiale ist eine Erkrankung, die durch pulmonale Entzündung und lokale Hyperreagibilität gekennzeichnet ist. Die derzeit gültige Definition der WHO geht von „... chronisch entzündlicher Atemwegserkrankung, bei der Entzündungszellen, inklusive Mastzellen und eosinophile Granulozyten eine pathogenetische Bedeutung haben ...“ aus. Die Symptomatik ist gekennzeichnet durch eine generalisierte, variable, auch spontan reversible Atemwegsobstruktion sowie eine wechselnde bronchiale Empfindlichkeit auf exogene Reize (56).

Nach der Art des krankheitsauslösenden Agens kann man allergisches (extrinsic) von nicht allergischem (intrinsic) Asthma trennen. Infektasthma, irritativ- toxisch bedingtes Asthma bzw. Anstrengungsasthma sind der o. g. Einteilung häufig nicht zuzuordnen. Es gibt Mischformen.

Klinische Besonderheiten des *extrinsic Asthma* sind das frühe Erstmanifestationsalter, die enge Korrelation zwischen auslösendem Reiz und der Symptomatik, die Koinzidenz anderer atopischer Erkrankungen sowie die Symptommfreiheit im exazerbationsfreien Intervall.

Das *intrinsic Asthma* ist klinisch gekennzeichnet durch das spätere Manifestationsalter (nach dem 30. Lj.), schwerere, häufigere Symptomatik sowie eine ungünstigere Prognose.

Mögliche Verbindungen zwischen Asthma und Gerinnungsaktivierung bestehen zum einen aufgrund der obstruktiv bedingten Stauung im pulmonalen Kreislauf - bei Exacerbation bzw. in Spätstadien - , zum anderen durch die chronisch persistierende Entzündung.

Die entzündungsbedingte Gerinnungsbeeinflussung ist möglicherweise durch

- leukotrienverursachte Veränderungen der Gefäßpermeabilität und des Gefäßtonus,
- die IgE vermittelte Aktivierung von Thrombozyten,
- die PAF Sekretion bzw. durch
- Neutrophilenaktivierung vermittelt.

Andere Interaktionswege bestehen in der Aktivierung bzw. Schädigung pulmonaler vaskulärer Endothelzellen durch Zytokine und konsekutiver Hemmung der lokalen

fibrinolytischen und Aktivierung der haemostatischen Aktivität (siehe auch Kapitel 1.2.3).

Die asthmatische Sofortreaktion erfolgt mastzell- und mediatorvermittelt am Ort des Kontaktes mit dem auslösenden Agens. Proinflammatorische Mediatoren verursachen sowohl eine Leukotriensynthese als auch die Synthese von PAF.

Die asthmatische Spätreaktion führt neben prolongierter Atemwegobstruktion zu einer verstärkten andauernden Hyperreagibilität, einer Schädigung des pulmonalen Epithels sowie zu einer Schädigung der pulmonalen vaskulären Endothelzellen. Dies hat pathogenetische Bedeutung für die Progredienz der Erkrankung sowie möglicherweise auch für den Zusammenhang zur Aktivierung des Gerinnungssystems (21, 42).

1.3.2 Chronische Bronchitis und Lungenemphysem

Zwischen chronischer Bronchitis und Lungenemphysem besteht ein enger klinischer und ätiologischer Zusammenhang. Chronische Bronchitis bedingt bei Progredienz häufig emphysematische Veränderungen. Inhalative Noxen (z.B. Zigarettenrauch) verursachen sowohl chronische Bronchitis als auch Lungenemphysem (41).

Für die *chronische Bronchitis* besteht keine einheitliche Definition, obgleich eine Prävalenz von 10% in der Bevölkerung geschätzt wird. Die WHO definiert chronische Bronchitis als „... chronischen produktiven oder unproduktiven Husten, der nicht kardial oder durch andere pulmonale Erkrankungen bedingt ist, und über mindestens drei zusammenhängende Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren persistiert...“. Ein anderes Kennzeichen mit prognostischer Bedeutung ist die bronchiale Hypersekretion. Das pathologisch-anatomische Spektrum der Verlaufsformen reicht von oberflächlicher Schleimhautentzündung über fibrotisierende Bronchitis ohne oder mit bronchialer Instabilität bis zum atrophischen Umbau der bronchialen Wandstruktur (88, 12).

Bei Fortschreiten der Erkrankung tritt das Leitsymptom in den Hintergrund und das Lungenemphysem mit respiratorischer Insuffizienz und pulmonaler Strombahneinengung wird krankheitsbestimmend. Pathologisch-anatomisches Korrelat ist die irreversible Dilatation von Atemwegen distal der Bronchioli terminales und damit die Zerstörung von Lungenparenchym.

Als *Lungenemphysem* wird eine Erkrankung bezeichnet, die mit einer irreversiblen Ausweitung der Lufträume distal der Bronchioli terminales einhergeht. Durch diese

Überblähung kommt es zur Zerstörung von interstitiellem Lungengewebe welches zu respiratorischer Insuffizienz und Einengung der pulmonalen Strombahn führt. Es gibt verschiedene Emphysemformen: panlobuläres und zentrilobuläres Emphysem. Letzteres ist z.B. durch inhalatives Zigarettenrauchen bedingt, während das panlobuläre charakteristisch für Patienten mit α_1 -Protease-Inhibitor-Mangel ist. Bezüglich der Ätiopathogenese wird derzeit das Proteasen-Antiproteasen-Konzept angewandt. Bronchiale Obstruktion ist ein weiterer wichtiger Faktor. (41, 8, 51)

1.3.3 Mukoviszidose / zystische Fibrose (CF)

Mukoviszidose ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es aufgrund herabgesetzter Chloridpermeabilität an Zelloberflächen zu einer Insuffizienz exokriner Sekretion sowie zu einem erhöhten Kochsalzgehalt im Schweiß kommt (24).

Klinisch relevante Manifestationsformen sind Maldigestion infolge Pankreasinsuffizienz, chronische Bronchopneumonien, Bronchiektasen und respiratorische Insuffizienz. Die pulmonalen Veränderungen stehen im Vordergrund der Erkrankung und bestimmen die Prognose. Gastrointestinale Veränderungen sind durch Substitution kompensierbar (81).

Im Rahmen dieser Arbeit ist die Gruppe der CF Patienten als beispielhaft für chronisch rezidivierende bakterielle Bronchopneumonien mit Obstruktion und Fibrotisierungstendenz anzusehen.

1.3.4 Idiopathische Lungenfibrose

Die idiopathische Lungenfibrose ist eine Erkrankung, bei der es aufgrund entzündlicher Veränderungen des Interstitiums zu einem bindegewebigen Umbau des Lungenparenchyms kommt. Die Diagnose ist eine Ausschlußdiagnose. Die Erkrankung ist häufig auch unter Glucocortikoidtherapie progredient und die Prognose insgesamt schlecht (11).

Im Mittelpunkt der Pathogenese stehen stimulierte Alveolarmakrophagen sowie durch diese chemotaktisch angelockte neutrophile Granulozyten. Die Neutrophilen schädigen durch Verschiebung des Proteasen-Antiproteasen-Verhältnisses sowie durch Freisetzung von Oxidantien das Lungeninterstitium und das pulmonale Epithel. Diese Schädigung ist der auslösende Reiz für Fibroblasten zur Proliferation und Kollagensynthese (20).

Die fortgeschrittene Erkrankung ist durch respiratorische Insuffizienz, pulmonale Hypertonie infolge Strombahneinengung und Rechtsherzbelastung gekennzeichnet (82, 27).

1.3.5 Sarkoidose

Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung unbekannter Ätiologie. Pathologisch-anatomisches Korrelat sind nichtverkäsende epitheloidzellige Granulome insbesondere des Lungeninterstitiums bzw. der peribronchialen Lymphknoten.

Während die pulmonale Beteiligung obligat ist, treten extrapulmonale Manifestationen mit unterschiedlicher Häufung auf (z.B. Milz und Leber jeweils 70% d. F., Augen 60% d. F., Nervensystem 15% d. F.) (27, 44).

Die radiologischen Veränderungen der pulmonalen Beteiligung werden in 4 Typen, je nach Ausmaß der befallenen Hiluslymphknoten bzw. der parenchymatösen Infiltrate eingeteilt. Diese korrelieren nicht zwingend mit dem klinischen Erscheinungsbild bzw. der Aktivität der Sarkoidose. Valider Aktivitätsmarker der alveolitischen Komponente ist die Gesamtlymphozytenzahl bzw. das T-Helferzell - T-Suppressorzell-Verhältnis in der BAL. Ein Maß für die Granulommenge ist die Menge des von Phagozyten gebildeten ACE (Angiotensin-converting-enzyme). Die Einschränkung der pulmonalen Funktionsfähigkeit wird am sensitivsten durch die Diffusionskapazität repräsentiert (27, 70).

Therapienotwendigkeit besteht bei Aktivität bzw. Progredienz und beinhaltet Glukokortikoide, ggf. in Kombination mit Immunsuppressiva. Die Prognose ist bei fehlender Progredienz günstig. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu Lungenfibrose bzw. zu funktionellen Beeinträchtigungen entsprechend der anderen Manifestationsorte. (44, 70)

1.3.6 Lungenembolie

Unter Lungenembolie versteht man den akuten oder chronisch rezidivierenden Verschuß von Teilen der pulmonalarteriellen Strombahn durch nichtflüssiges Material. Der Schweregrad kann je nach Versorgungsgebiet des verschlossenen Gefäßes von klinisch inapparent bis lebensbedrohlich oder tödlich variieren.

In Europa ist die häufigste Ursache die venöse Thrombose, insbesondere der unteren Extremitäten (3, 15, 16). Bezüglich der Pathogenese der Thrombose sei auf das Kapitel 1.2.3 verwiesen.

Die Verlegung von Ästen der Arteria pulmonalis führt zu einer Widerstandsbelastung des rechten Ventrikels, die zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann. Häufig tritt eine arterielle Hypoxie auf und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz steigt an. Des Weiteren kommt es zu einer Drosselung der Ventilation der nicht perfundierten Lungenareale, zu intrapulmonaler Shunteröffnung und zu einer Verkürzung der Kontaktzeit für den Gasaustausch. Im hämostatischen System bedingt das Auftreten von Thromben im arteriellen System eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems, Fibrinabbau und das Auftreten von Fibrinspaltprodukten im Blut (83, 16).

1.4 Besonderheiten der Hämostase bzw. Fibrinolyse bei pulmonalen Erkrankungen

Eine Beeinflussung der Hämostase bzw. Fibrinolyse ist sowohl durch physiologische als auch durch pathologische Mechanismen und Faktoren möglich. Schon Virchow hat auf die Bedeutung äußerer Einflüsse für die Gerinnung verwiesen (Virchowsche Trias: Stase, Endothelschädigung, Gerinnungsstörung). Im Kapitel 1.2.1 wurden Literaturangaben zum Einfluß der vaskulären Endothelzellen (59, 9), der granulozytären Reaktion bzw. der Einfluß der Adhäsionsmoleküle (39) diskutiert. Weiterhin ist der Einfluß von Synthesestörungen bekannt. Wechselwirkungen zwischen Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus und Gerinnungsaktivierung wurden beschrieben (31, 28). Für diese Arbeit ist insbesondere die Bedeutung der chronischen Inflammation und Obstruktion sowie der pulmonalen Hypertonie auf die plasmatische Gerinnung und Fibrinolyse von Interesse. Aus diesem Grund sei hier exemplarisch auf die pulmonalen Hypertonie und auf die chronische Bronchitis bzw. Asthma bronchiale eingegangen.

Pulmonale Hypertonie

Pathologische Veränderungen der Hämostase sind sowohl bei primärer als auch bei sekundärer pulmonaler Hypertonie klinisch nachgewiesen worden (91, 28, 72, 25, 89, 2). Pathologisch-anatomische Untersuchungen von Patienten mit pulmonaler

Hypertonie zeigen die Bedeutung der intrapulmonalen Thrombose als pathogenetischen Faktor bei pulmonaler Hypertonie. Schon 1964 spricht Rosenberg von einer Intimaschädigung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und konnte rezidivierende Lungenembolien bei 6 von 9 autopsierten Patienten mit pulmonaler Hypertonie nachweisen (75). Wagenvoort et al. zeigten, daß bei 30 bis 50% aller obduzierten Verstorbenen mit klinisch bekannter pulmonaler Hypertonie eine intrapulmonale Thrombose vorlag (90) und demonstrieren, daß die „plexogene pulmonale Arteriopathie“ eng mit intrapulmonaler Thrombose assoziiert ist (89). Fuster konnte 1984 an 120 Patienten mit pulmonaler Hypertonie einen signifikanten Überlebensvorteil der oral antikoagulierten nachweisen und durch Obduktionen zeigen, daß 57% der seziierten Patienten an Lungenembolie verstorben waren (28). Altman et al. zeigte 1996 (2) eine PAI -vermittelte Verminderung der fibrinolytischen Aktivität bei pulmonaler Hypertonie und empfahl in diesen Fällen die Antikoagulation. Frank et al. berichteten 1993 über 25 Jahre Nachbeobachtung von initial 104 Patienten mit medikamentös induzierter pulmonaler Hypertonie ohne andere pulmonale Erkrankungen und konnte den Überlebensvorteil der oral antikoagulierten Gruppe von Fuster reproduzieren (25). Untersuchungen an 1487 Patienten mit COPD zeigten, einen signifikanten Mortalitätsanstieg, wenn zusätzlich zu COPD eine pulmonale Hypertonie vorlag (15). Dies ist sicher im wesentlichen hämodynamisch begründbar, demonstriert aber den Einfluß der pulmonalen Hypertonie bzw. der Antikoagulation auf die Prognose.

Welsh et al. konnten an 25 Patienten mit sekundärer und 12 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie eine verminderte Konzentration an freiem Thrombomodulin sowie eine reduzierte fibrinolytische Aktivität im Plasma nachweisen, wengleich sie keine Hinweise auf eine vermehrte Thrombinbildung darstellen konnten (91). Tubbs et al. (87) untersuchten 1978 ausgewählte Gerinnungsparameter an 10 Mitgliedern einer Familie mit primärer pulmonaler Hypertonie und fanden allerdings weder eine Aktivierung des hämostatischen, noch eine Verminderung des fibrinolytischen Systems.

Die genannten Arbeiten demonstrieren zum Einen die prognostische Bedeutung der pulmonalen Hypertonie bei pulmonalen Erkrankungen, zeigen aber auch deutlich eine Verbindung zwischen pulmonaler Hypertonie und Veränderungen der Gerinnung, wengleich die Bedeutung der hämostatischen Veränderungen uneinheitlich beurteilt wird.

Obwohl in der Literatur davon ausgegangen wird, daß über 50% der Lungenembolien nicht diagnostiziert werden (78, 14), und die meisten Lungenembolien durch Phlebothrombosen der unteren Extremitäten verursacht werden, werden aber auch Patienten beschrieben, bei denen die pulmonale Hypertonie nichtembolisch verursacht wird (25, 15) und eine Antikoagulation eine Prognoseverbesserung bewirkt. Das bedeutet, daß eine Verbindung zwischen pulmonaler Hypertonie und dem hämostatischen System bestehen muß, die prognostische Bedeutung hat.

Chronische Bronchitis und Asthma bronchiale

Da in vitro Untersuchungen zeigen konnten, daß entzündungsaktivierte Makrophagen und Granulozyten Thrombozyten und die plasmatischen Gerinnung aktivieren (39, 62, 42, 31) können und, daß pulmonale vaskuläre Endothelzellen nach entzündlichem Reiz gerinnungsaktivierende Mediatoren freisetzen (39, 59, 9), ist ein Einfluß der chronischen Entzündung auf das Gerinnungssystem bei Asthma bronchiale naheliegend.

Während bei allergischem Asthma bisher nur eine Verbindung zwischen akuter allergischer Reaktion und Gerinnungsaktivierung nachgewiesen wurde, - verwiesen sei hier u.a. auf Arbeiten über Thrombozytenaktivierung (42, 47, 31) - , ist bezüglich nicht allergischem Asthma bronchiale ein exazerbationsunabhängiger Zusammenhang zum Gerinnungssystem beschrieben worden (42, 74, 62, 59).

Dahl zeigte 1981 an 16 Asthmatikern, daß es während der spezifisch-allergischen Reaktion zu einem signifikantem Abfall der partiellen Thromboplastinzeit (verglichen mit Kontrollen) kam, der sich nach Normalisierung der Lungenfunktionswerte wieder stabilisierte (21). Im gleichen Jahr konnten Knauer et al. einen PF 4-Anstieg im Plasma von Asthmatikern während spezifischer allergischer Reaktion nachweisen, und gleichzeitig zeigen, daß eine methacholinvermittelte Bronchokonstriktion keinen meßbaren Einfluß auf die genutzten Parameter hat (47). Andere Autoren konnten diese Ergebnisse reproduzieren (31, 58, 60). Es gibt in der Literatur Hinweise auf eine Aktivierung pulmonaler vaskulärer Endothelzellen während spezifischer Allergenexposition (77, 74), sowie auf eine Veränderung des thrombophilen Potentials, gemessen an globalen Tests (42). In vitro Untersuchungen zeigten, daß IgE-vermittelte Reaktionen einen plättchenaktivierenden Einfluß haben können (64). Paralleluntersuchungen im exazerbationsfreien Intervall erbrachten inkonsistente Resultate.

Alessandri et al. untersuchten Patienten mit COPD und fanden einen signifikanten F1+2- und Fibrinogenanstieg in der Patientengruppe, die sich ausschließlich aus nichtexazerbierten Patienten rekrutierte. Ein Einfluß des Rauchens auf diese Parameter konnte nicht festgestellt werden (1). Andere Arbeiten demonstrierten Veränderungen des thrombolytischen Potentials in der bronchoalveolären Lavage bzw. des Surfactants bei exazerbationsfreien Patienten mit COPD oder Lungenfibrose (62, 26, 84).

Insgesamt ergibt sich aus der Betrachtung der Literatur zu der Bedeutung hämostatischer Veränderungen bei Asthma bzw. chronischer Bronchitis ein uneinheitliches Bild, das zum einen vom Einfluß entzündlicher Veränderungen, zum anderen von der Bedeutung der allergischen Reaktion bzw. der bronchokonstriktiv-vasoaktiven Reaktion auf das Gerinnungssystem ausgeht.

Die fibrosebegünstigende Verminderung des alveolären und interstitiellen thrombolytischen Potentials scheint ein prognostisch relevanter Pathomechanismus zu sein.

2 Patienten und Methoden

2.1 Allgemeine Daten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Gerinnungsanalysen von 174 Patienten (78 männlich, entspricht 44,8%; 96 weiblich, entspricht 55,2%) und von 39 gesunden Kontrollen (33 männlich, entspricht 84,6%; 6 weiblich, entspricht 15,4%), die von 1995 bis 1997 in der Abteilung Pneumologie der Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie in der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau betreut wurden, ausgewertet. Die Patienten mit Mukoviszidose wurden in Zusammenarbeit mit der Mukoviszidose-Ambulanz der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht. Der Altersmedian aller Patienten lag bei 32 Jahren, der jüngste Patient war 4 Jahre der älteste Patient war 76 Jahre alt. Über allgemeine gruppendifinierende Daten geben die Tabellen 10 bis 16 im Anhang Auskunft.

130 Untersuchungen (74,7%) wurden bei ambulanten Patienten, 44 Untersuchungen (25,3%) bei stationären Patienten durchgeführt.

Die Blutentnahme zur Gerinnungsanalytik erfolgte vormittags, nach kurzer venöser Stauung (max. 1 Min.) in handelsübliche Gerinnungsmonovetten (enthalten 3,8%ige Natriumzitratlösung, welche ein Mischungsverhältnis mit venösem Blut von 1 zu 10 gewährleistet), die unmittelbar nach der Blutentnahme kurz geschüttelt wurden. Die Aufarbeitung der Proben (Zentrifugieren, Weiterverarbeitung des Plasmas) erfolgte am selben Vormittag durch das hämostaseologische Labor der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Hämolytische Proben wurden verworfen.

Die Diagnosesicherung erfolgte entsprechend den jeweiligen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Lungenkrankheiten (78, 69) im Vorfeld dieser Untersuchung.

Patienten mit klinischen und / oder anamnestischen Hinweisen auf Gerinnungsstörungen, die nicht wegen Zustand nach Lungenembolie betreut wurden, wurden von diesen Untersuchungen ausgeschlossen.

2.2 Krankheitsgruppen

Es wurden alle Probanden anhand von klinischen, paraklinischen, radiologischen und histologischen Kriterien und Symptomen sowie den daraus resultierenden Diagnosen, in verschiedene Diagnosegruppen eingeteilt. Die Kontrollgruppe rekrutiert sich aus Mitarbeitern, bei denen keine Lungenerkrankung bzw. Gerinnungsstörung bekannt war, sowie aus Probanden, bei denen der Verdacht auf ein obstruktives Schlafapnoesyndrom bestand, der sich aber nicht bestätigte.

Der Schweregrad der Erkrankung der Patienten wurde mittels eines semiquantitativen Scores beurteilt, der in Anlehnung an die Schweregradeinteilung bei Asthma bronchiale erstellt worden war, und klinische sowie paraklinische Daten integriert. Die tabellarische Darstellung der gruppenspezifischen Daten erfolgt im Anhang (Tabellen 10 bis 16).

2.2.1 Intrinsic Asthma bronchiale

41 Patienten (18 Männer, 23 Frauen) wurden in die Diagnosegruppe *intrinsic Asthma bronchiale* eingeschlossen, da bei gesicherter Asthmadignose kein Hinweis auf Atopie oder allergische Reaktion vorlag. Das mittlere Alter dieser Gruppe lag bei 44 Jahren (25er Perzentil 26 Jahre, 75er Perzentil 59 Jahre). 29 Patienten wurden ambulant betreut, während bei 12 Patienten die Gerinnungsdiagnostik während eines stationären Aufenthaltes erfolgte. 30 Patienten wurden während subjektiver Beschwerdefreiheit untersucht, bei 6 Patienten erfolgte die Gerinnungsanalyse unmittelbar nach Abklingen klinischer Symptomatik (anfallsweiser Atemnot, Giemen, Brummen, verlängertes Expirium, Abfall der FEV₁ um mehr als 25% et c.), bei 5 Patienten erfolgte die Gerinnungsdiagnostik zum Zeitpunkt eines Asthmaanfalls. Eine Lungenfunktionsuntersuchung war nicht bei allen Patienten durchgeführt worden, so daß kein ausreichender Datenumfang für eine quantitative Betrachtung vorliegt.

2.2.2 Extrinsic Asthma bronchiale

22 Patienten (6 Männer, 16 Frauen) wurden aufgrund wiederholt erhöhtem IgE oder positivem Allergentest, bei klinisch und anamnestisch bekanntem Asthma bronchiale in die Diagnosegruppe *allergisches Asthma bronchiale* eingeschlossen. Der Altersmedian lag bei 27 Jahren (25er Perzentil 23 Jahre, 75er Perzentil 39 Jahre). 3 Patienten wurden ambulant betreut, während bei 19 Patienten die Gerinnungsdiagnostik während eines stationären Aufenthaltes erfolgte. Der hohe Anteil der stationär betreuten Patienten ist

zufällig und aufgrund der geringen Fallzahl bedingt. 15 Patienten wurden während subjektiver Beschwerdefreiheit untersucht, bei 6 Patienten erfolgte die Gerinnungsanalyse unmittelbar nach Abklingen klinischer Symptomatik (analog der Asthma Gruppe), bei einem Patienten erfolgte die Gerinnungsdiagnostik zum Zeitpunkt eines Asthmaanfalls.

2.2.3 Mukoviszidose

Die Krankheitsgruppe der *Mukoviszidosekranken* setzt sich aus insgesamt 47 Patienten (22 männlich, 25 weiblich) zusammen, die in Kooperation mit der Mukoviszidoseambulanz der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg untersucht wurden. Der Altersmedian lag bei 18 Jahren (25er Perzentil 14 Jahre, 75er Perzentil 23 Jahre). 46 Patienten wurden ambulant betreut, während bei einem Patienten die Gerinnungsdiagnostik während des stationären Aufenthaltes erfolgte. Die Diagnosesicherung (24) war im Vorfeld dieser Untersuchung erfolgt. Die Beurteilungen mittels Crispin-Norman Score (18, 24) bzw. Shwachmann Score (81, 24) erfolgten jährlich im rezidivfreien Intervall während der entsprechenden Routinedispensaireuntersuchung. Angegeben ist der jeweils zuletzt ermittelte Wert. Die übrigen angegebenen Parameter wurden zum Zeitpunkt der Blutentnahme erhoben.

Der mediane Crispin-Norman Score lag bei 12 (25er Perzentil 8; 75er Perzentil 16) mit einem minimalen Score von 4 und einem Maximum von 29. Der mediane Shwachmann Score betrug 60 (25er Perzentil 50; 75er Perzentil 70); der geringste Shwachmann Score betrug 35, der höchste betrug 75. Demzufolge ist in dieser Gruppe von noch gering ausgeprägten pulmonalen Veränderungen sowie von vernachlässigbarer Komorbidität auszugehen.

Der mediane Body-Mass-Index (BMI) wurde mit 18,8 angegeben (25er Perzentil 16,4; 75er Perzentil 20,5), der untergewichtige Patient hatte einen BMI von 13,9; der höchste BMI erbrachte mit 22,8 einen Normalwert. Die Werte für das Längensollgewicht (LSG) korrespondieren mit den BMI- Werten (Tabellen 10 bis 16 im Anhang).

2.2.4 Chronische Bronchitis und Lungenemphysem

In die Krankheitsgruppe *chronische Bronchitis* wurden 17 Patienten (9 Männer (52,9%) und 8 Frauen (47,1%)) aufgenommen, nachdem die Diagnose entsprechend den

Richtlinien der Diagnosesicherung (50) bzw. der Definition der WHO etabliert worden war. Der Altersmedian lag bei 58 Jahren (25er Perzentil 44, 75er Perzentil 68 Jahre); der jüngste Patient war 40 Jahre, der älteste 76 Jahre alt. 8 Patienten wurden ambulant betreut, während bei 9 Patienten die Gerinnungsdiagnostik während eines stationären Aufenthaltes erfolgte. 6 Patienten wurden während subjektiver Beschwerdefreiheit untersucht, bei 6 Patienten erfolgte die Gerinnungsdiagnostik zum Zeitpunkt einer Exacerbation, die zu einer Therapieintensivierung führte bei 5 Patienten erfolgte die Gerinnungsanalyse unmittelbar nach Abklingen klinischer Symptomatik (Atemnot, geringe Belastungsfähigkeit, produktiver Husten etc.).

2.2.5 Idiopathische Lungenfibrose

Bei 17 Patienten (10 Männer, 7 Frauen) war eine *idiopathische Lungenfibrose* bekannt. Der Altersmedian dieser Gruppe lag bei 54 Jahren (25er Perzentil 41 Jahre, 75er Perzentil 64 Jahre). 14 Patienten wurden ambulant betreut, während bei 3 Patienten die Gerinnungsdiagnostik während eines stationären Aufenthaltes erfolgte. Bei allen Patienten lag eine respiratorische Partialinsuffizienz vor. Ein Patient war aufgrund hochgradiger Globalinsuffizienz sauerstoffpflichtig.

2.2.6 Sarkoidose

Bei 11 Patienten (2 Männer, 9 Frauen) war eine *pulmonale Sarkoidose* im röntgenologischen Stadium II bis III bekannt. Der Altersmedian dieser Gruppe lag bei 35 Jahren (25er Perzentil 27 Jahre, 75er Perzentil 43 Jahre). Es bestand bei keinem Patienten ein Hinweis auf Progredienz der Erkrankung. Allen Patienten wurde im Rahmen einer ambulanten Routinedispensaireuntersuchung Blut zur Gerinnungsdiagnostik abgenommen.

2.2.7 Lungenembolie

19 Patienten (11 Männer, 8 Frauen) wurden untersucht im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung nachdem ein stationärer Aufenthalt wegen *Lungenembolie* vorausgegangen war. Der Altersmedian dieser Gruppe lag bei 55 Jahren (25er Perzentil 41 Jahre, 75er Perzentil 68 Jahre). Die Diagnose ist im Vorfeld dieser Untersuchung gemäß den Empfehlungen der Literatur als höchstwahrscheinlich gesichert worden in der Synopsis aus klinischen Symptomen, Blutgasanalyse, Röntgen-Thorax sowie ggf. Lungenzintigraphie (30, 69). Invasive diagnostische Verfahren (z.B.

Pulmonalisangiographie) kamen nicht zur Anwendung. Es war bei keinem Patienten ein Hinweis auf eine kongenitale Gerinnungsstörung feststellbar. Alle Patienten dieser Gruppe erhielten orale Cumarinderivate als Rezidivprophylaxe.

2.3 Analytik

Allen untersuchten Personen wurde vormittags venöses Blut mittels des handelsüblichen Monovettensystems aus einer Cubitalvene entnommen und zur Stabilisierung mit Natriumzitrat in einem Mischungsverhältnis von 1/10 versetzt. Es wurde darauf geachtet, daß präanalytische Fehler (z.B. durch venöse Stauung länger als 1 Minute, kleinlumige Kanülen, mangelhafte Durchmischung) vermieden wurden. Das gewonnene Blut wurde innerhalb der nächsten 8 Stunden standardisiert zentrifugiert und das gewonnene Plasma analysiert.

Es wurde die Konzentration des Thrombin-Antithrombin III-Komplexes (TAT), der Prothrombinfragmente F 1+2 (F 1+2), der D-Dimere sowie die Konzentration des Faktors XII a im Plasma ermittelt. Zur Beurteilung des fibrinolytischen Systems ermittelten wir die Aktivität des Plasminogenaktivator Inhibitor 1-Komplexes (PAI).

Labormethoden

Die **TAT- Bestimmung** erfolgte mittels eines handelsüblichen Enzymimmunoassays der Firma Behring- Diagnostics nach dem Sandwich- Prinzip(65, 66, 79): Während des ersten Reaktionsschrittes wird das entsprechende Antigen (z.B. TAT enthaltendes Plasma) mit fixierten spezifischen Antikörpern in Mikrotitrationsplatten inkubiert. Im zweiten Reaktionsschritt werden, nach Auswaschen der Probenlösung, spezifische peroxidase markierte Antikörper gegen die zu analysierende Substanz zugesetzt, deren gebundene Aktivität nach Auswaschen der ungebundenen markierten Antikörper ein Maß für die Konzentration der Probensubstanz darstellt.

Die zusätzliche semiquantitative Beurteilung im Rahmen der Ergebnisdarstellung erfolgte entsprechend den Werten aus der Literatur (14, 66, 79, 4, 40) in folgenden Gruppen:

- Normalwert < 4,0 µg/ml;
- Thrombinaktivierung darstellbar 4,0 µg/ml bis 25,0 µg/ml;
- pathologische Thrombinaktivierung = Thrombinaktivierung deutlich darstellbar > 25 µg/ml.

Die Konzentration an **Prothrombinfragmenten F 1+2** wurde ebenfalls mittels Enzymimmunoassay der Firma Behring-Diagnostics ermittelt (80). Die semiquantitative Beurteilung im Ergebnisteil erfolgte nach Pelzer (67) bzw. Barthels (5) sowie den Angaben aus dem hämatologischen Labor:

- Normalbereich 0,32-1,11 nmol/l;
- gering erhöht > 1,11 bis 1,5 nmol/l;
- deutlich erhöht: oberhalb 1,5 nmol/l.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte entsprechend den Empfehlungen der Literatur (67) in Relation zu TAT.

Die **D-Dimer**-Konzentration wurde mittels Enzymimmunoassay der Firma Nycomed bestimmt. Die semiquantitative Beurteilung erfolgte entsprechend den Angaben aus dem hämatologischen Labor sowie den Werten aus der Literatur (69, 76, 93, 53):

- Normalwert < 0,5 mg/l;
- gering erhöht 0,5 - 4,0 mg/l;
- deutlich erhöht: oberhalb 4,0 mg/l.

Die Aktivitätsmessung des **Plasminogenaktivator-Inhibitor-1** erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen chromogenen Testkit der Firma Behring-Diagnostics. Das Prinzip besteht in der Messung des Anteils inaktivierter Urokinase, die zuvor in definierter Menge überschüssig zugesetzt wurde. Wenngleich Urokinase für PAI-1 ein unspezifisches Substrat darstellt, besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Anteil der inaktivierten Urokinase und der zuvor vorhandenen Aktivität von PAI-1 (außerhalb der Schwangerschaft). Die so gemessene Aktivität stellt ein Maß für die Menge des intravasal verfügbaren ungebundenen, aktiven PAI-1 dar.

Die Angabe des Normalbereiches sowie der Bereiche für erniedrigte bzw. erhöhte Aktivität wurde entsprechend den Angaben aus dem hämatologischen Labor sowie aus der Literatur (2, 5) gewählt:

- Normalwert: 0,3 - 3,5 U/ml;
- erniedrigt: < 0,3 U/ml
- gering erhöht 3,5 - 4,5 U/ml;
- deutlich erhöht: oberhalb 4,5 U/ml.

Da die Hinweise in der Literatur eine sehr große Varianz der Werte von Normalkollektiven zeigen sowie zahlreiche Einfluß- und Störfaktoren bestehen, wurde auf eine Signifikanzprüfung verzichtet. Zur allgemeinen Fehlerdiskussion sei auch an

die Einführungskapitel verwiesen. Zur Vermeidung systematischer Fehler wurde neben der zügigen Blutentnahme auf die Tageszeit der Blutentnahme geachtet.

Die Bestimmung der Konzentration an *aktiviertem Faktor XII* erfolgte ebenfalls mittels ELISA gegen das entsprechende Antigen.

2.4 Statistik

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch und in ausgewählten Fällen graphisch. Es wurden folgende Maßzahlen angegeben: arithmetisches Mittel und einfache Standardabweichung (St.abw.) bei annähernd symmetrisch verteilten Stichproben oder Median und 25. und 75. Perzentil (Quartile), Minimum und Maximum, wenn aufgrund laborbedingter oberer oder unterer Schwelle keine Normalverteilung vorlag. Alle relevanten, nicht im Ergebnisteil dargestellten Daten sind im Anhang tabellarisch abgelegt.

Als initialer statistischer Test aller Gruppen untereinander wurde der Kruskal-Wallis-Test bzw., für die Häufigkeitsverteilungen, der χ^2 Tests gewählt, bevor ausgewählte Zweigruppenvergleiche (z.B. CF-Gruppe vs. Kontrollgruppe etc.) durchgeführt wurden. Zeigte der Kruskal-Wallis-Test bzw. χ^2 keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen, mußte auf einen statistischen Test von zwei Gruppen verzichtet werden, da nicht von unterschiedlichen Grundgesamtheiten zwischen Einzelgruppen ausgegangen werden konnte.

Der statistische Vergleich der Ergebnisse zwischen zwei Gruppen erfolgte mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney (Rangtest), wenn unter den zu testenden Stichproben mindestens eine Stichprobe keine annähernd symmetrische Verteilung aufwies (z.B. oberen Laborschwellenwert), wenn es sich um ungepaarte Stichproben handelte. Als Mittelwertvergleich zweier annähernd symmetrisch verteilter Gruppen gleicher Varianz wurde der t-Test nach Student verwandt. Die Anzahl der verschiedenen Gruppen wurde bei der Beurteilung des Signifikanzniveaus berücksichtigt.

Die ermittelte Testgröße erlaubt eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, daß die beobachteten oder größere Unterschiede auftreten unter der Bedingung, daß die Gruppen gleichen Grundgesamtheiten angehören. Statistische Signifikanz wurde mit * angegeben bei einem Wert $p < 0,05$ (korrigiert um die Anzahl der Vergleiche). Als Vergleichsgruppe wurde die entsprechende Kontrollgruppe gewählt. Für ausgewählte

Fragestellungen wurden alle Patienten als Gruppe zusammengefaßt und mit der Kontrollgruppe verglichen.

Zusätzlich wurde die Häufigkeit des Auftretens erhöhter und pathologisch erhöhter Werte (entsprechend der Angaben der Literatur - Kapitel 1.2.2) in den einzelnen Gruppen betrachtet, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der entsprechenden Laborwertveränderung im Rahmen der jeweiligen Erkrankung abzuschätzen. Zur Beurteilung des Zusammenhanges verschiedener Parameter wurden Kreuztabellen gebildet, deren wesentliche Aussagen im Ergebnisteil genannt sind. Die entsprechenden Daten sind im Anhang tabellarisch abgelegt. Das statistische Testen der Häufigkeitsverteilungen erfolgte mittels des χ^2 -Tests. Als Signifikanzniveau wurde, analog des Testens der Lageparameter, 0,05 gewählt.

Die Ausführung der statistischen Tests erfolgten, nach Beratung im Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Medizinische Informatik, mittels des Statistikprogrammes SPSS.

3 Ergebnisse

3.1 Gerinnungsanalyse der einzelnen Patientengruppen

3.1.1 Thrombinaktivierung

1. Betrachtung der mittleren (medianen) Werte

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen erhöhte und pathologisch erhöhte Werte für TAT und F 1+2 in allen untersuchten Krankheitsgruppen, außer der Gruppe mit allergischem Asthma bronchiale, verglichen mit der Kontrollgruppe (Tabelle 1).

Tabelle 1: statistische Lageparameter für TAT und F 1+2

Diagnose	Thrombin-Antithrombin-III-Komplex				Prothrombinfragmente F1+2			
	n	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	n	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
intrinsic Asthma	41	60*	3.90	60.00	41	3.86*	.86	10.00
extrinsic Asthma	22	6.50	2.58	60.00	22	1.53	.52	5.82
Mucoviscidose	47	44*	11.38	60.00	47	1.50	.70	9.37
chron. Bronchitis	17	25.6*	2.50	60.00	17	1.84*	1.07	9.56
Lungenfibrose	17	60*	50.30	60.00	17	3.76*	1.15	9.95
Sarkoidose	11	7.00	3.20	60.00	11	4.63*	1.45	10.00
Lungenembolie	19	60*	27.20	60.00	19	6*	1.90	10.00
Kontrollgruppe	39	2.70	2.00	3.50	39	.60	.56	.89

TAT in µg/l; F 1+2 in nmol/l

* entspricht $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe

In den Gruppen mit intrinsic Asthma, chronischer Bronchitis Lungenfibrose und Lungenembolie läßt sich mittels der beiden genannten Parameter eine signifikante Thrombinaktivierung (verglichen mit der Kontrollgruppe) nachweisen, bei mittleren Werten, die kennzeichnend für eine pathologische TA sind. In der Gruppe mit allergischem Asthma ist weder TAT noch F 1+2 signifikant erhöht. Des weiteren ist ein signifikanter Anstieg von TAT in der Gruppe mit CF nachweisbar

2. Häufigkeitsanalyse erhöhter und pathologisch erhöhter Werte der Thrombinaktivierung

In den einzelnen Krankheitsgruppen stellen sich die Häufigkeitsverteilungen analog der beobachteten mittleren Thrombinaktivierung dar. Bei 27 von 38 Patienten (71,1%) mit intrinsic Asthma ist TAT erhöht, darunter befinden sich 25 Fälle (65,8%) bei denen TAT pathologisch erhöht ist (Abb. 2 bis 5). In der Kontrollgruppe traten erhöhte TAT-Werte in 26,3% d.F., erhöhte F 1+2 in 17,6% d.F. auf. Pathologisch erhöhte TAT- oder

F 1+2-Werte traten in der Kontrollgruppe nicht auf. In allen Patientengruppen treten erhöhte bzw. pathologisch erhöhte TAT Werte signifikant häufiger auf, als in der Kontrollgruppe. F 1+2 Werte waren in allen Patientengruppen außer bei chronischer Bronchitis und allergischem Asthma signifikant häufiger erhöht, als in der Kontrollgruppe (Tabelle 2 und 3).

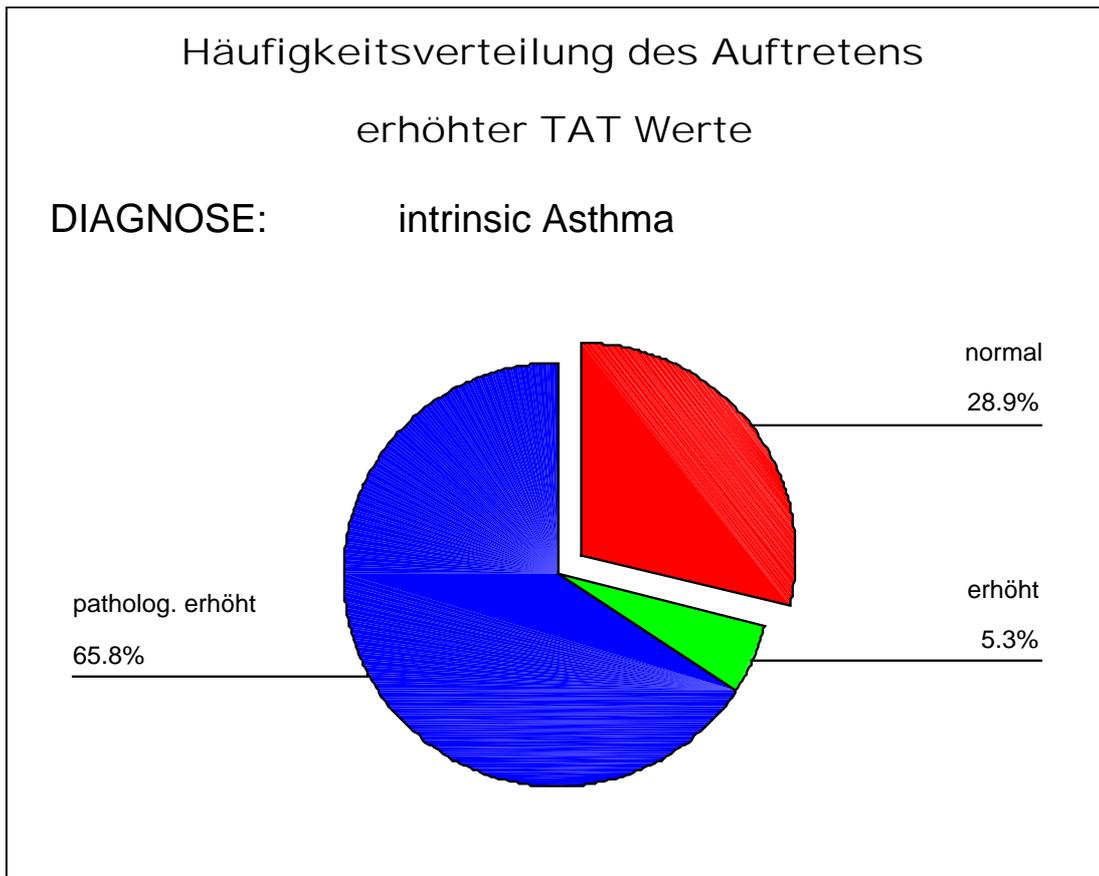


Abbildung 2: Thrombinaktivierung bei intrinsic Asthma

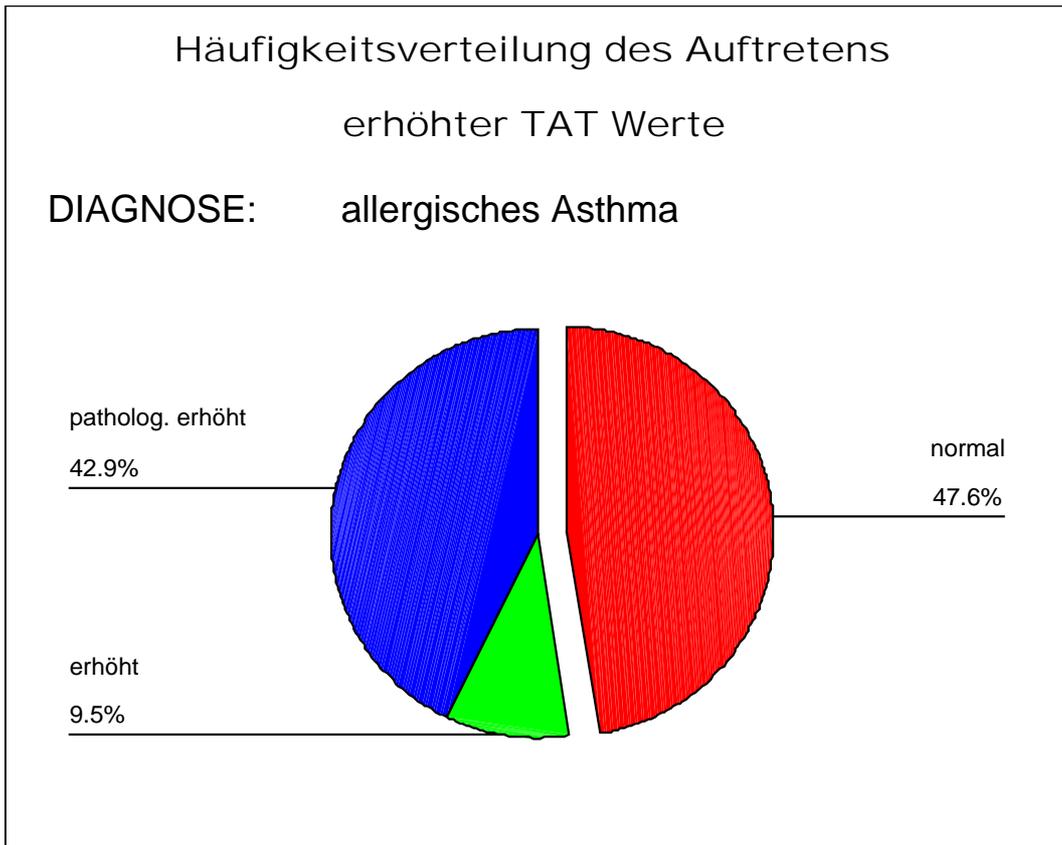


Abbildung 3: Thrombinaktivierung bei allergischem Asthma

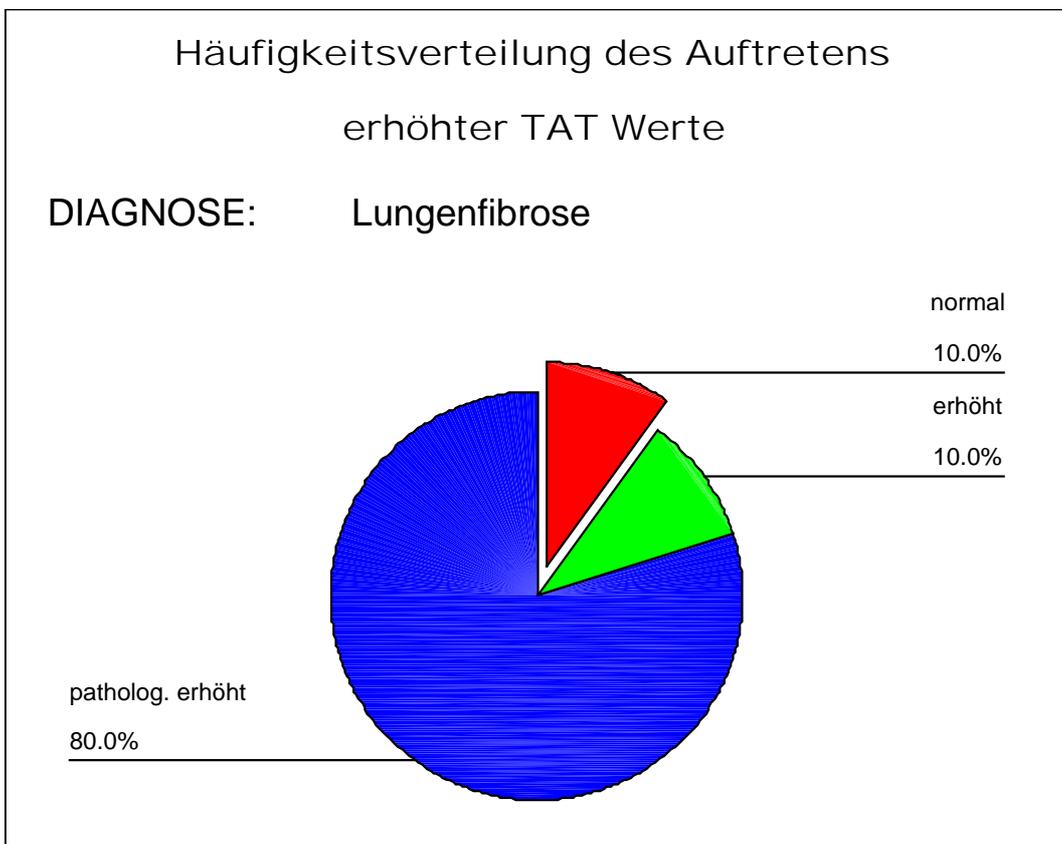


Abbildung 4: Thrombinaktivierung bei idiopathischer Lungenfibrose

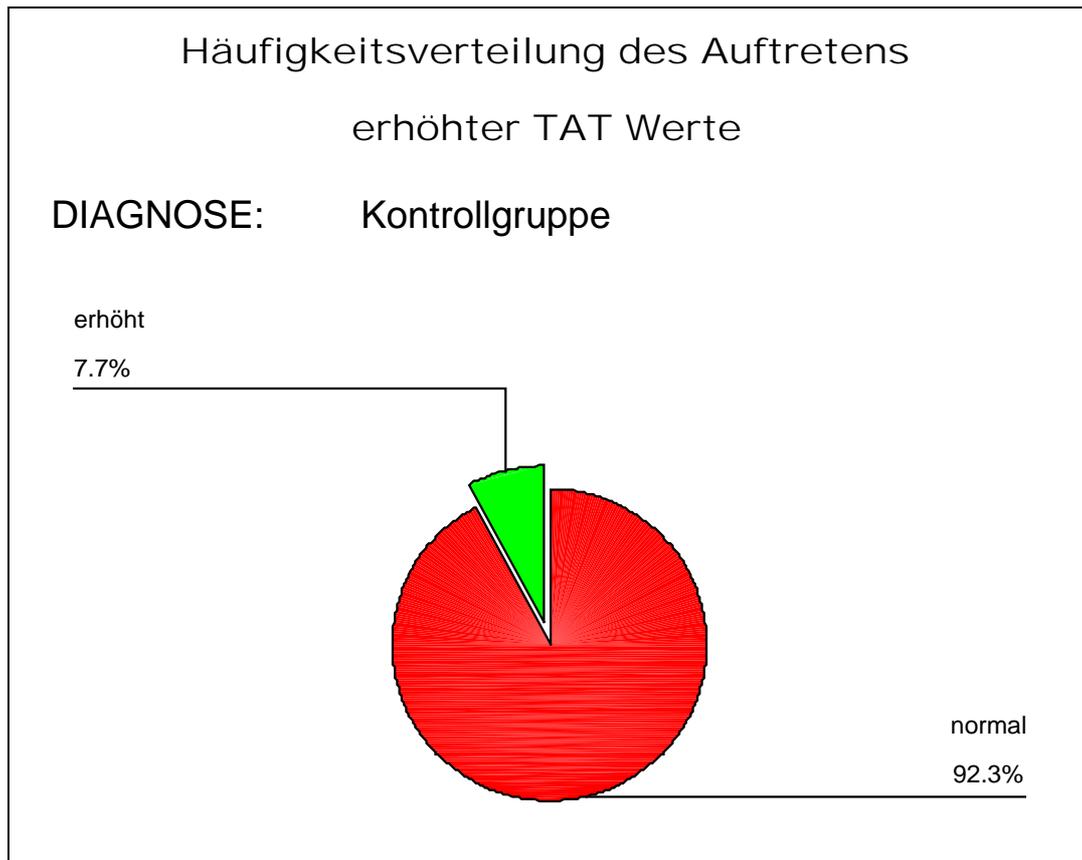


Abbildung 5: Thrombinaktivierung innerhalb der Kontrollgruppe

In der Gruppe mit allergischem Asthma treten erhöhte TAT Werte seltener als in den anderen Gruppen (11 von 21 Werte, entspricht 52,4% erhöht, davon 9 Werte pathologisch erhöht), aber häufiger als in der Kontrollgruppe auf. In den übrigen Gruppen ist die Häufigkeitsverteilung ähnlich (z.B.: Mukoviszidose: 81,1% d. F. erhöhte Werte, Lungenfibrose: 90,0 % d. F. erhöhte Werte). Die Tabellen 2 und 3 demonstrieren die Häufigkeit des Auftretens der Thrombinaktivierung in den verschiedenen Krankheitsgruppen.

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung des Auftretens erhöhter TAT- Werte

	TAT						Gesamt
	normal		erhöht		patholog. erhöht		Anzahl
	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	
intrinsic Asthma	11	28.9%	2	5.3%	25	65.8%	38*
allergisches Asthma	10	47.6%	2	9.5%	9	42.9%	21
Mucoviscidose	7	18.9%	8	21.6%	22	59.5%	37*
chron. Bronchitis	4	26.7%	3	20.0%	8	53.3%	15*
Lungenfibrose	1	10.0%	1	10.0%	8	80.0%	10*
Sarkoidose	3	27.3%	3	27.3%	5	45.5%	11*
Lungenembolie	2	10.5%	2	10.5%	15	78.9%	19*
Kontrollgruppe	14	73.7%	5	26.3%			19
Gesamt	52	30.6%	26	15.3%	92	57.1%	170

normal: < 4,0 µg/l; erhöht: 4,0 - 25,0 Mg/l; pathologisch erhöht: > 25,0 µg/l

* = signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe, p < 0,05

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung des Auftretens erhöhter F 1+2- Werte

	Prothrombinfragmente F 1 u. 2						Gesamt
	normal		gering erhöht		deutlich erhöht		N
	N	Zeilen%	N	Zeilen%	N	Zeilen%	
intrinsic Asthma	11	28.9%			27	71.1%	38*
allergisches Asthma	9	42.9%	1	4.8%	11	52.4%	21
Mucoviscidose	18	48.6%			19	51.4%	37*
chron. Bronchitis	6	40.0%	1	6.7%	8	53.3%	15
Lungenfibrose	3	30.0%			7	70.0%	10*
Sarkoidose	2	18.2%	2	18.2%	7	63.6%	11*
Lungenembolie	2	10.5%	2	10.5%	15	78.9%	19*
Kontrollgruppe	14	82.4%	3	17.6%			17
Gesamt	65	38.7%	9	5.4%	94	56.0%	168

normal: < 1,11 nmol/l; gering erhöht: 1,11 - 1,5 nmol/l; deutlich erhöht: > 1,5 nmol/l

* = signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe, p < 0,05

Erhöhte und pathologisch erhöhte F 1+2 Werte traten in den einzelnen Patientengruppen in engem Zusammenhang zu erhöhten TAT- Werten auf (intrinsic Asthma: in 71,1% d. F. [27 von 38 Patienten] deutlich erhöhter F 1+2 bei TA).

Während in 60,3% aller *Patienten* (91 von 151) beide TA-Marker gleichzeitig erhöht waren, ist dies in der *Kontrollgruppe* nur in 20% d.F. aufgetreten (Tab. 20 und 21 im Anhang)

3.1.2 D-Dimere

1 Betrachtung der mittleren Werte

Eine Übersicht über die mittleren D-Dimer-Werte gibt die Abbildung 6. Weitere Informationen sind der Tabelle 17 des Anhangs zu entnehmen.

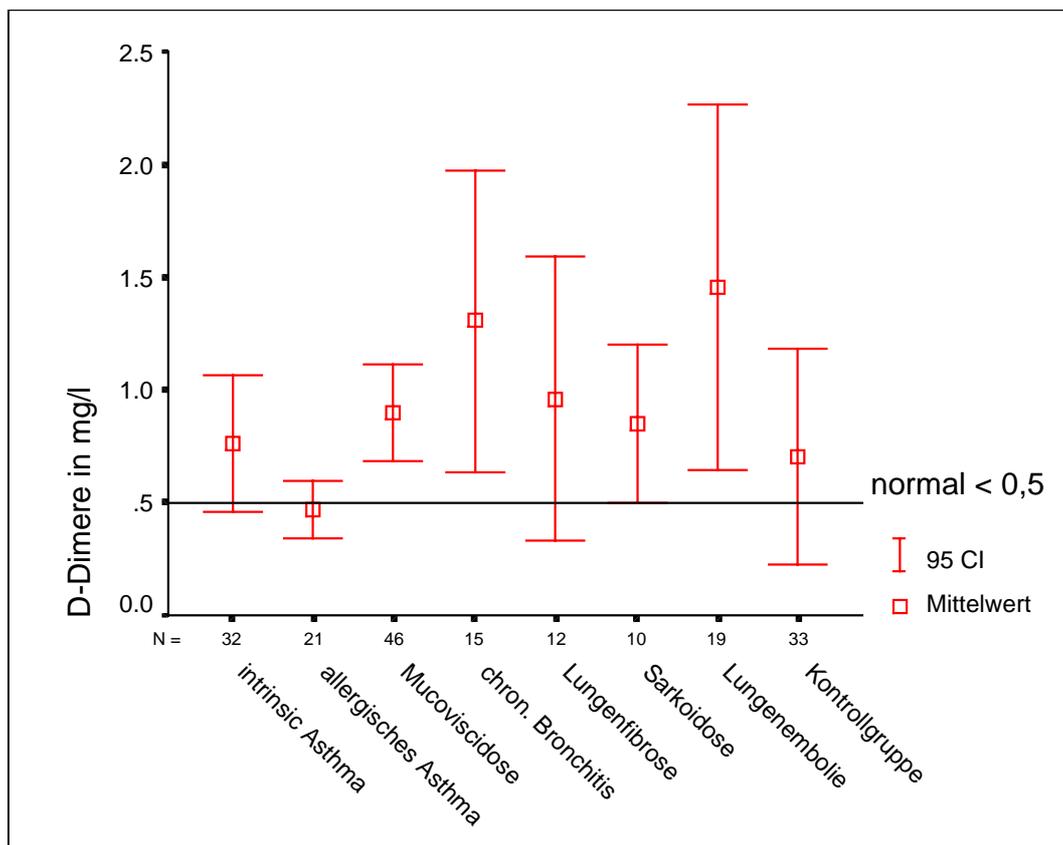


Abbildung 6: D-Dimer-Konzentration bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen

Außer in der Gruppe mit allergischem Asthma sind in allen Patientengruppen erhöhte mittlere D-Dimer-Konzentrationen gemessen worden. In der Lungenembolie-Gruppe wurden die höchsten mittleren Werte mit einem Mittelwert von 1,46 mg/l (St. Abw. 1,69 mg/l, Min. 0,5 mg/l, Max. 8,0 mg/l) gemessen. Ähnlich hohe Werte wurden in der Gruppe mit chronischer Bronchitis gemessen (Mittelwert 1,3 mg/l, St. Abw. 1,21 mg/l, Min. 0,27 mg/l, Max. 4,1 mg/l). Bemerkenswert ist, daß der Mittelwert der Gruppe mit intrinsic Asthma bronchiale mit 0,76 mg/l über der oberen Normbereichsgrenze liegt, während sich der Mittelwert der allergischen Asthmagruppe als einziger D-Dimer-Mittelwert innerhalb des Normalbereiches befindet.

2 Häufigkeitsanalyse erhöhter D-Dimere

Die Häufigkeitsanalyse erhöhter D-Dimere zeigt in allen Patientengruppen ein ähnliches Profil, wie die Thrombinaktivierung (Tabelle 4). In den Gruppen mit COPD, Mukoviszidose bzw. Z.n. Lungenembolie ist ein signifikant häufigeres Auftreten erhöhter Werte als in der Kontrollgruppe darstellbar (Lungenemboliegruppe: 68,4% d.F. [signifikant vs. Kontrollgruppe, $p < 0,05$], Bronchitisgruppe: 60,0% d.F. [signifikant vs. Kontrollgruppe, $p < 0,05$], CF-Gruppe: 41,3% [signifikant vs. Kontrollgruppe, $p < 0,05$], Kontrollgruppe 9,1% d.F.).

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung des Auftretens erhöhter D-Dimere

	Fibrinspaltprodukte						Gesamt
	normal		gering erhöht		deutlich erhöht		
	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl
intrinsic Asthma	25	78.1%	7	21.9%			32
allergisches Asthma	19	90.5%	2	9.5%			21
Mucoviscidose	27*	58.7%	19	41.3%			46
chron. Bronchitis	6*	40.0%	8	53.3%	1	6.7%	15
Lungenfibrose	8	66.7%	4	33.3%			12
Sarkoidose	5	50.0%	5	50.0%			10
Lungenembolie	6*	31.6%	12	63.2%	1	5.3%	19
Kontrollgruppe	30	90.9%	2	6.1%	1	3.0%	33
Gesamt	126	67.0%	59	31.4%	3	1.6%	188

normal: $< 0,5$ mg/l; gering erhöht: $0,5 - 4,0$ mg/l; deutlich erhöht: $> 4,0$ mg/l

* = signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe, $p < 0,05$

Bei 12 der 19 Patienten mit Z. n. Lungenembolie (58%) traten erhöhte D-Dimere in Verbindung mit TA auf, nur bei einem Patienten waren D-Dimere gering erhöht, ohne, daß eine TA nachweisbar war (Tabelle 24 Anhang).

Betrachtet man die Thrombinaktivierung der Patientengruppen *ohne Asthma*, kann man in 45,5% d.F. ein gleichzeitiges Auftreten von erhöhtem TAT und erhöhten D-Dimeren (in 40 von 88 Fällen) nachweisen (Tabelle 23 im Anhang).

In der Gruppe mit chronischer Bronchitis traten bei 67% der Patienten bei denen eine TA nachweisbar war auch erhöhte D-Dimere auf, in der Sarkoidosegruppe sind bei 5 der 7 Patienten mit nachweisbarer TA auch erhöhte D-Dimere nachweisbar. Da eine Häufigkeitsverteilung aus Kollektiven $n < 10$ als zufällig anzusehen ist, sind diese Unterschiede nicht sicher. In der Kontrollgruppe bestand kein Zusammenhang zwischen der TA und Veränderungen der D-Dimere (Tabelle 24 im Anhang).

3.1.3 Faktor XII a

1 Betrachtung der mittleren Werte

Eine graphische Darstellung der mittleren Faktor XII a -Konzentrationen zeigt die Abbildung 7. Eine tabellarische Darstellung ist im Anhang (Tabelle 17) abgelegt. Es wurden keine signifikanten Abweichungen der Mittelwerte von der Kontrollgruppe festgestellt.

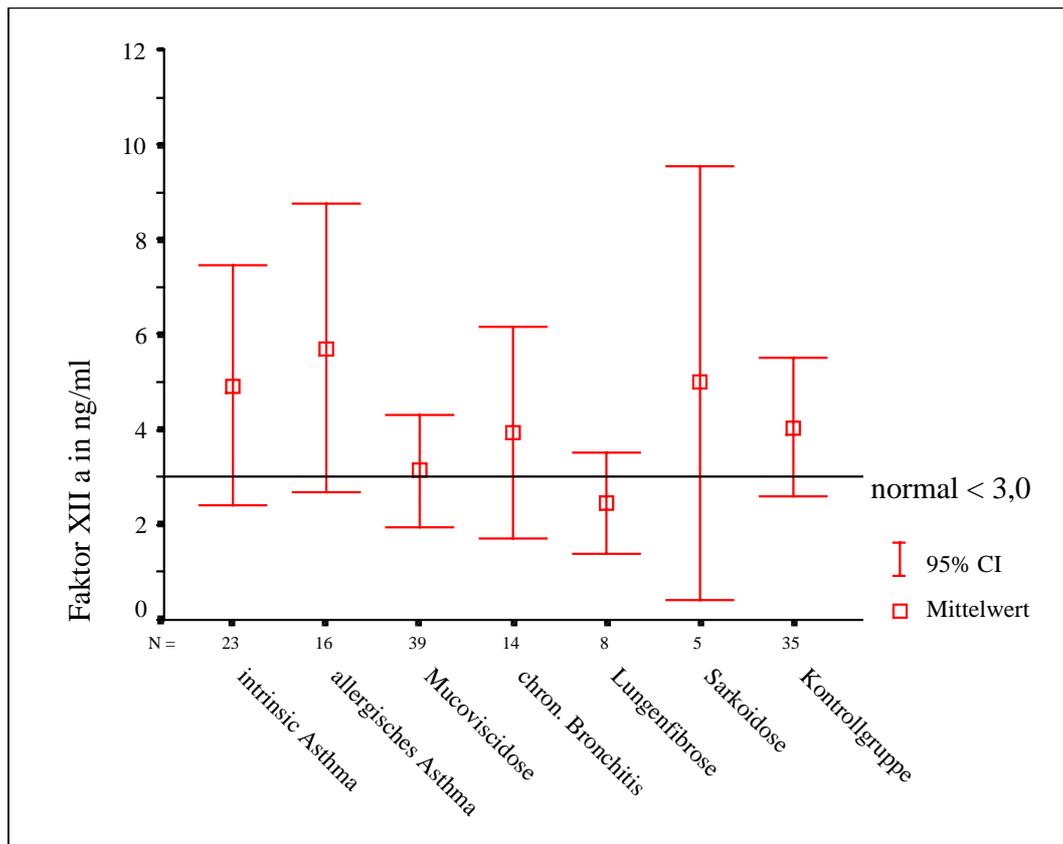


Abbildung 7: Faktor XII a Ag-Konzentration bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen

keine signifikanten Unterschiede
(die Werte der Gruppen Lungenfibrose und Sarkoidose haben illustrativen Aussagewert)

Die größten mittleren Abweichungen vom Normbereich zeigen die Asthma – Gruppen:

- *intrinsic Asthma*: Mittelw.: 4,93 ng/ml; St.Abw.: 5,87 ng/ml; Maximum: 20,0 ng/ml;
- *extrinsic Asthma*: Mittelw.: 5,72 ng/ml; St. Abw.: 5,70 ng/ml; Maximum: 20,0 ng/ml

In diesen Gruppen ist eine größere Variabilität der Werte zu verzeichnen, als in den übrigen Gruppen (Standardabweichung der Asthma- Gruppe: 5,84 ng/ml, der allergisches Asthma- Gruppe: 5,70 ng/ml; der CF-Gruppe: 3,70 ng/ml, der Fibrose-

Gruppe 1,27 ng/ml). Die mittleren Faktor XII a - Werte der Mukoviszidose - Gruppe lagen nahezu innerhalb des Normbereiches (Mittelwert.: 3,13 ng/ml; St.abw. 3,70 ng/ml).

2 *Häufigkeitsanalyse erhöhter Faktor XII a-Werte*

Eine differenzierte Häufigkeitsbetrachtung ist nur für die Gruppen mit Asthma, chronischer Bronchitis und für die CF- Gruppe möglich, da der Stichprobenumfang der übrigen Gruppen zu gering ist. In den auswertbaren Patientengruppen traten erhöhte Faktor XII a Werte nicht häufiger auf, als in der Kontrollgruppe (Tabelle 18 im Anhang).

In der Mukoviszidosegruppe war in 81,8% der Fälle (18 von 22 Patienten) mit erhöhtem TAT der Faktor XII a Spiegel normal, so daß hier ein Einfluß von Faktor XII a auf die Thrombinaktivierung sicher auszuschließen ist (Tabelle 26 im Anhang).

Sowohl bezüglich der Gesamtgruppe der Patienten, als auch bei der krankheitsbezogenen Betrachtung ist kein Zusammenhang zwischen TA und veränderten Faktor XII a-Werten feststellbar (Tabelle 26 im Anhang).

3.1.4 PAI-1

1 *Betrachtung der mittleren Werte*

Die Abbildung 8 sowie die Tabelle 17 im Anhang geben einen Überblick über die PAI-Werte der untersuchten Gruppen.

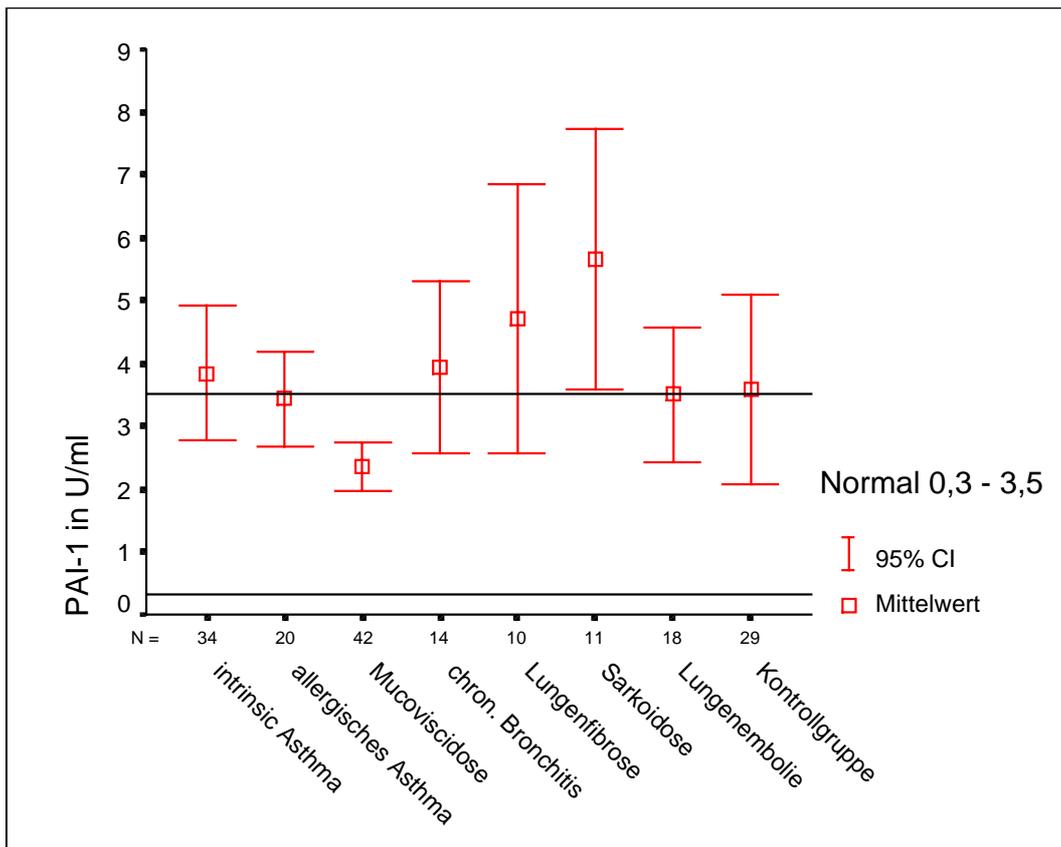


Abbildung 8: PAI-1-Aktivität bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede vs. Kontrollen

Die mittleren PAI-Werte der Gruppen mit Mukoviszidose, allergischem Asthma und Lungenembolie liegen mit 2,36 U/ml (CF-Gruppe), 3,43 U/ml (allergisches Asthmagruppe) und 3,51 U/ml (Lungenembolie-Gruppe) im Normbereich. Die höchsten Mittelwerte wurden in den Gruppen mit Sarkoidose (5,65 U/ml) und mit Lungenfibrose (4,71 U/ml) ermittelt.

2 Häufigkeitsanalyse erhöhter PAI-Werte

Analog der Mittelwerte fällt eine tendentiell erhöhte beobachtete Wahrscheinlichkeit für gesteigerte PAI-Aktivität in den Gruppen mit Sarkoidose (8 von 11 entspricht 72,7%) und idiopathischer Lungenfibrose (6 von 10 entspricht 60,0%) auf. In der Gruppe mit Mukoviszidose ist, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, ein signifikant ($p < 0,05$) *geringerer* Anteil an erhöhtem bzw. deutlich erhöhtem PAI, verglichen mit der Kontrollgruppe, erkennbar (3 von 42 [7,1%] erhöht, 4 von 42 [9,5%] deutlich erhöht; Kontrollgruppe 11 von 29 erhöht entspricht 37,9%), obwohl in den Patientengruppen erniedrigtes PAI nicht nachweisbar war. Der Aussagewert der übrigen Gruppenshäufigkeiten ist gering (Abbildung 9 und 10 und Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des Auftretens veränderter PAI-Aktivität

	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1								Gesamt Anzahl
	normal		erniedrigt		gering erhöht		deutlich erhöht		
	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	
intrinsic Asthma	17	44.1%	2	5.9%	12	35.3%	5	14.7%	34
allergisches Asthma	11	55.0%			4	20.0%	5	25.0%	20
Mucoviscidose	33	78.6%	2	4.8%	3	7.1%	4	9.5%	42*
chron. Bronchitis	6	42.9%			6	42.9%	2	14.3%	14
Lungenfibrose	4	40.0%			5	50.0%	1	10.0%	10
Sarkoidose	3	27.3%			7	63.6%	1	9.1%	11
Lungenembolie	11	61.1%			6	33.3%	1	5.6%	18
Kontrollgruppe	10	34.5%	8	27.6%	1	3.4%	10	34.5%	29
Gesamt	95	52.2%	12	6.7%	44	24.7%	29	16.3%	178

normal: 0,3 U/ml - 3,5 U/ml; gering erhöht: > 3,5 U/ml - 4,0 U/ml; deutlich erhöht: > 4,0 U/ml

* = signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe, p < 0,05

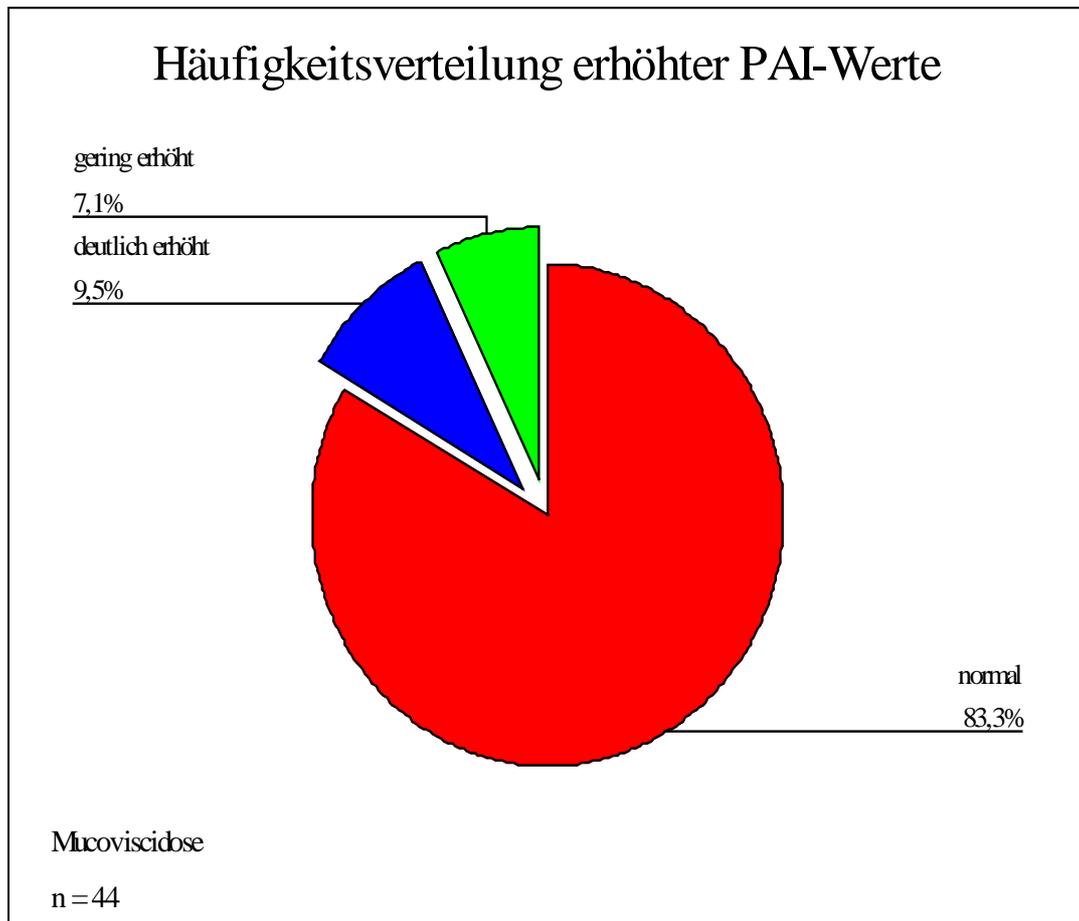


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung veränderter fibrinolytischer Aktivität der CF-Gruppe

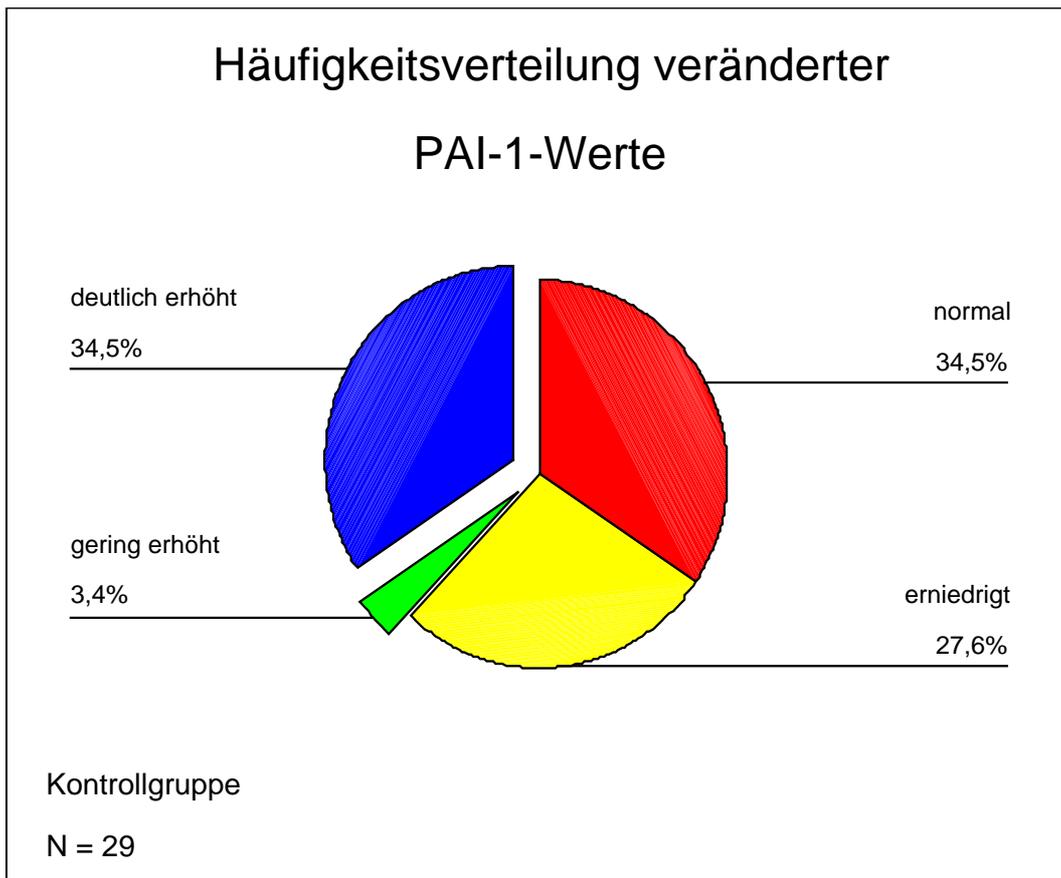


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung veränderter fibrinolytischer Aktivität der Kontrollen

Bei 62 der insgesamt 149 Patienten (41,6%) ist eine verminderte fibrinolytische Aktivität zu verzeichnen, während dies bei 37,9% der Kontrollen nachzuweisen ist. In der Kontrollgruppe wurde bei 8 von 29 Patienten (27,6%) eine erhöhte fibrinolytische Aktivität aufgrund erniedrigtem PAI angenommen. Dies trat nur in 2,7% aller diesbezüglich untersuchten Patienten (4 von 149) auf (Tabelle 5). Eine krankheitsbezogene Koinzidenz zwischen dem Auftreten einer TA und Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität lies sich mit unserer Untersuchung nicht nachweisen. Weitere krankheitsbezogene Informationen geben die Tabellen 27 bis 29 im Anhang.

3.2 Gerinnungsanalyse der gesamten Gruppe der Patienten mit pulmonalen Erkrankungen

Bei 74,8% aller Patienten (113 von 151) war TAT erhöht sowie bei 60,9% (92 von 151) pathologisch erhöht. In der Kontrollgruppe traten erhöhte TAT-Werte deutlich seltener, d.h. in 26,3% (5 von 19 Probanden) auf. Pathologisch erhöhten TAT-Werte traten nicht auf. Erhöhte F 1+2 Werte traten bei 66,2 % der Patienten (vs. 17,6% bei den Kontrollen) auf, davon pathologisch erhöhte bei 62,3% der Patienten (0% bei den Kontrollen). Erhöhtes und pathologisch erhöhtes TAT bzw. F 1+2 traten signifikant häufiger in der Gruppe aller Patienten als in der Kontrollgruppe auf ($p < 0,05$).

Wir konnten in unseren Untersuchungen *gleichzeitig* mittels TAT und F 1+2 bei 60,3% aller Patienten (91 von 151) mit pulmonalen Erkrankungen (bei 0 von den Kontrollen) deutliche Hinweise auf eine Thrombinaktivierung nachweisen. Die beobachtete Wahrscheinlichkeit, daß bei erhöhtem TAT auch F 1+2 erhöht waren betrug 80,5% (bzw. 91% bezogen auf erhöhte F 1+1 für TAT) (Tabelle 2 und Tabellen 19 bis 21 im Anhang.).

Erhöhte D-Dimere traten in 38,1% der Patienten (9,1% der Kontrollen) und somit signifikant gehäuft auf ($p < 0,05$).

Eine TA war bei 42,3% aller Patienten (44 von 104) mit pulmonalen Erkrankungen assoziiert mit Hinweisen auf einen erhöhten Fibrinumsatz resp. einer intravaskulären Fibrinbildung (in allen untersuchten Krankheitsgruppen, außer bei den Patienten mit Asthma bronchiale) (Tabelle 22 bis 24 im Anhang). In der Kontrollgruppe trat erhöhtes TAT nicht koinzident mit erhöhten D-Dimeren auf, bei 3 Fällen mit erhöhten D-Dimeren in dieser Gruppe. Die beobachtete Wahrscheinlichkeit, daß, wenn D-Dimere erhöht sind auch TAT erhöht ist, betrug innerhalb der Patientengruppe 84,6% (Tabelle 24 im Anhang).

Bei 36,7% aller diesbezüglich untersuchten Patienten mit pulmonalen Erkrankungen (39 von 106) traten erhöhte Werte für Faktor XII a auf (in 51,3% der Kontrollgruppe, nichtsignifikante Unterschiede, Tabelle 18). Die Wahrscheinlichkeit des gemeinsamen Auftretens von erhöhtem TAT und erhöhtem Faktor XII a betrug in unserem Patientengut 26,4% (in der Kontrollgruppe 10,5%). Die beobachtete Wahrscheinlichkeit, daß bei erhöhtem Faktor XII a mittels TAT eine TA nachweisbar ist, betrug bei den Patienten 69,7% (40% in den Kontrollen), bezogen auf den TA-

Nachweis mittels F 1+2 betrug die beobachtete Wahrscheinlichkeit 72,7% (Tabellen 25 und 26 im Anhang).

Hinweise auf ein vermindertes fibrinolytisches Potential wurden bei 41,6% aller Patienten und bei 37,9% der Kontrollen nachgewiesen (Tabelle 5).

3.3 Fehlerdiskussion

Die folgenden Untersuchungen wurden durchgeführt um einen Effekt unterschiedlicher äußerer Einflußgrößen zu beurteilen. Wir untersuchten krankheitsunabhängige (Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand) und, am Beispiel der CF Gruppe, krankheitsspezifische Faktoren.

krankheitsunabhängige Faktoren

1. Geschlecht

Innerhalb der Gesamtpopulation der Patienten ist das Geschlechtsverhältnis mit 44,8% männlicher und 55,2% weiblicher Patienten ausgewogen. Dies wiederholt sich in den Einzelgruppen, außer in den Gruppen mit allergischem Asthma und in der Sarkoidosegruppe, wo der Anteil männlicher Patienten mit 72,7% bzw. 81,8% erhöht war (Tabelle 11 im Anhang). Die Betrachtung des Einflußfaktors Geschlecht erbrachte in den Asthma Gruppen, sowie in der CF Gruppe keine signifikanten Unterschiede. In den übrigen Gruppen war dies aufgrund der Fallzahl nicht zu analysieren.

2. Alter

Die charakteristische Altersverteilung innerhalb der Patientengruppen ist in Tabelle 14 (im Anhang) dargestellt. Der hohe Anteil der unter 25-jährigen CF Patienten prädestiniert diese Gruppe zu besonderer Betrachtung im nächsten Abschnitt. Eine gruppenspezifische Betrachtung des Einflusses des Alters (und der damit verbundenen Faktoren Komorbidität, habituellen Faktoren etc.) ist aufgrund der gegebenen Altersstruktur der Gruppen im Rahmen dieser Arbeit nicht suffizient möglich. Vergleicht man die verschiedenen Altersgruppen der Asthmatiker, so kann man keinen signifikanten Unterschied der Gerinnungsparameter (z.B. TAT und F 1+2) sowohl bezüglich der mittleren Werte, als auch bezüglich der Häufigkeitsverteilung darstellen. Dies entspricht ähnlichen Untersuchungsergebnissen der Literatur, wo z.B. kein Einfluß des Rauchens auf die Thrombinaktivierung dargestellt werden konnte (1) sowie Untersuchungen der in Literatur die altersspezifischen Veränderungen von F 1+2 und TAT als gering ausgeprägt dargestellt haben (6).

krankheitsabhängige Faktoren

Zur Beurteilung des Einflusses krankheitsabhängiger Faktoren untersuchten wir die Gruppe mit Mukoviszidose näher.

Nachdem wir auch in dieser Gruppe keinen signifikanten geschlechts- oder altersspezifischen Unterschied nachweisen konnten, untersuchten wir den Einfluß

- des Ausmaßes pulmonaler Veränderungen (CN-Score),
- des klinischen Leistungszustandes (Shwachmann-Score) sowie den Einfluß
- der Entzündung auf die Gerinnungsparameter.

Die nachfolgenden Tabellen demonstrieren exemplarisch das Untersuchungsverfahren und ausgewählte Ergebnisse. Weitere Daten der Fehlerdiskussion sind im Anhangskapitel 6.2.3 dargestellt.

Tabelle 6: TAT und F 1+2 bei CF Patienten unterschiedlicher pulmonaler Destruktion
Einfluß des Ausmaßes pulmonaler Veränderungen auf die Thrombinaktivierung

	Gruppenbildung nach Crispin Norman Score							
	CN Score ≤ 12				CN Score > 12			
	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
TAT	19	60,00	12,75	60,00	18	39,35	2,00	60,00
F1+2	19	3,25	,72	8,13	18	1,29	,69	6,18

nicht signifikante Unterschiede nach Mann und Whitney

Tabelle 7: TAT und F 1+2 bei CF Patienten unterschiedlich stark ausgeprägter Entzündungsaktivität I

Einfluß der Entzündung auf die Gerinnung / mittlere Werte I

	paraklinische Entzündungszeichen							
	keine Entzündungszeichen				ein Entzündungsparameter erh.			
	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
TAT	29	39,35	12,50	60,00	6	60,00	10,10	60,00
F1+2	29	1,00	,69	9,86	6	5,46	,72	8,13
Faktor XII a	29	1,75	1,38	2,46	6	1,78	1,60	4,25
D - Dimere	29	,50	,50	,78	6	1,05	,50	1,60
PAI-1	29	2,10	1,40	2,70	6	2,60	2,53	3,23

nichtsignifikante Unterschiede (nach Mann und Whitney Rangtest)

Tabelle 8: TAT und F 1+2 bei CF Patienten unterschiedlich stark ausgeprägter Entzündungsaktivität II

Einfluß der Entzündung auf die Gerinnung / mittlere Werte II

	paraklinische Entzündungszeichen							
	zwei Entzündungsparameter erh.				drei Entzündungsparameter erh.			
	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	N	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
TAT	7	2,50	2,00	39,00	5	60,00	52,53	60,00
F1+2	7	,70	,56	3,17	5	4,42	1,83	5,95
Faktor XII a	7	1,43	1,10	14,30	5	1,56	1,41	2,50
D - Dimere	7	,60	,50	,70	5	,50	,50	1,10
PAI-1	7	2,21	1,50	3,80	5	2,50	1,27	3,50

nichtsignifikante Unterschiede (nach Mann und Whitney Rangtest)

Tabelle 9: TAT und F 1+2 bei CF Patienten unterschiedlich stark ausgeprägter Entzündungsaktivität III

Einfluß paraklin. nachweisbarer Entzündung auf die Gerinnung / Häufigkeitsverteilung

paraklinische Entzündungszeichen	Thrombinaktivierung					
	keine Thromb. Aktiv.		Thromb. Aktiv. darstellb.		deutl. Thromb. Aktiv.	
	N	Tabellen%	N	Tabellen%	N	Tabellen%
keine Entzündungszeichen	3	8,1%	7	18,9%	12	32,4%
ein Entzündungsparameter erhöht	1	2,7%	1	2,7%	3	8,1%
zwei Entzündungsparameter erhöht	3	8,1%			2	5,4%
drei Entzündungsparameter erhöht					5	13,5%

Wir konnten bezüglich der oben genannten krankheitsspezifischen Faktoren keine signifikanten Unterschiede der Gerinnungsparameter darstellen.

Insbesondere erhöhte Entzündungsparameter haben in unserer Untersuchung keinen Einfluß auf die TA, Faktor XII a oder PAI, wengleich aufgrund des Studienansatzes die Zahl der Fälle mit deutlichen Entzündungszeichen gering ist.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der einzelnen Krankheitsgruppen

4.1.1 Allergisches und nicht allergisches Asthma bronchiale

Während in der Patientengruppe mit nicht allergischem Asthma bronchiale eine signifikante Thrombinaktivierung darstellbar war, waren die mittleren Werte der Patienten mit allergischem Asthma bronchiale nicht signifikant erhöht. Es kommt in der Gruppe mit nicht allergischem Asthma auch signifikant häufiger zum Nachweis intravaskulärer Fibrinbildung als in der Kontrollgruppe bzw. in der Gruppe mit allergischem Asthma. Diese Ergebnisse stützen die aus der Literatur beschriebenen Zusammenhänge, sind aber durch klinische Untersuchungen an nicht exacerbierten Asthmapatienten bisher nicht belegt. Gleichsinnige Ergebnisse sind nur von Nakstad et al. (62), die über eine Akkumulation von aktivierten Gerinnungsfaktoren in der BALF von Patienten mit Lungenerkrankungen berichten, bekannt.

In der Gruppe mit nicht allergischem Asthma ist die Gerinnungsaktivierung, entsprechend der in der Literatur beschriebenen Mechanismen, am ehesten durch die chronische Entzündung und die Veränderungen am vaskulären Endothel (39, 59, 9) verursacht, bzw. - in den fortgeschrittenen Krankheitsphasen - durch die pulmonale Hypertonie (91, 28, 72, 89) beeinflusst. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Arbeit von Persson (68), der eine entzündungsabhängige Plasmaexsudation an pulmonalen VEZ und eine interstitielle Akkumulation von Kininen, Komplement- und Gerinnungsfaktoren beschreibt. Heimburger (39) demonstriert den engen Zusammenhang von Entzündungsreaktionen und Gerinnungsaktivierung am vaskulären Endothel und gibt damit die theoretische Grundlage für die Überlegungen zur Pathogenese der gewonnenen Daten. Mediatoren der asthmatischen Reaktion, von denen ein Einfluß auf das Gerinnungssystem erklärbar ist sind (42, 39, 68):

- Histamin, aufgrund der vasoaktiven Eigenschaften,
- Prostazyklin bzw. Thromboxan (siehe auch Kapitel 1.2.1),
- PAF,
- Trypsin, da es HMWK inaktiviert bzw. Fibrin spaltet.

In der Gruppe mit nicht allergischem Asthma war eine TA auch häufiger bei Patienten im exazerbationsfreien Intervall nachweisbar (19 von 25 entspricht 76%) als bei den nichtexacerbierten der Gruppe mit allergischem Asthma (5 von 14 entspricht 35,7%). Dies entspricht den Angaben der Literatur, in der von einer Gerinnungsaktivierung bei Allergenprovokation von allergischen Asthmatikern berichtet wird (21, 47, 58). Der de facto fehlende Anteil an allergischen Asthmatikern im Stadium der Exacerbation erklärt den seltenen und geringen Nachweis der TA in dieser Gruppe.

Bei 46,2% aller Asthma Patienten und bei 57,1 % der Asthma Patienten mit TA war Faktor XII a erhöht. Dies entspricht bezüglich Faktor XII a der Häufigkeitsverteilung der Kontrollgruppe. Die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von TA und erhöhter Faktor XIIa-Aktivität entspricht in den Asthmagruppen sowie in der Kontrollgruppe der Häufigkeit des Vorkommens der TA und belegt damit, daß keine asthmaspezifische Aktivierung von Faktor XII im peripheren Blut vorlag. Hier besteht aber, insbesondere zum Zeitpunkt der Exacerbation in beiden Gruppen weiterer Forschungsbedarf. Es ist nicht auszuschließen, daß die Veränderungen der Faktor XII a Werte im peripheren Blut gering ausgeprägt sind, während höhere lokale Konzentrationen von aktiviertem Faktor XII (z.B. an der Oberfläche vaskulärer Endothelzellen fixiert) eine Thrombinaktivierung bewirken.

Die unterschiedlich stark ausgeprägte Thrombinaktivierung der beiden Gruppen läßt sich tendentiell in dem Nachweis von Fibrinspaltprodukten reproduzieren, wenngleich keine signifikante Erhöhung dieser Werte bzw. der Häufigkeit des Auftretens erhöhter Werte zu verzeichnen ist. Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität, wie sie von Günther et al. bei entzündlichen Lungenerkrankungen beschrieben werden (34), ließen sich in diesen Gruppen nicht nachweisen.

Aufgrund der aus der Literatur bekannten fibroseinduzierenden Eigenschaften von aktivierten Gerinnungsbestandteilen (85) stellen die erhobenen Befunde Anhaltspunkte für ein zusätzliches Risikoprofil der Subgruppe der Asthmapatienten mit TA dar.

4.1.2 Mukoviszidose

Eine Thrombinaktivierung läßt sich in 81,1% d.F. durch erhöhte und pathologisch erhöhte TAT Werte signifikant häufiger und im Gruppenmittel signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen. Bei 41,3% aller CF-Patienten bzw. bei 46,7% der CF-Patienten, bei denen eine TA nachweisbar war kam es zum Auftreten

erhöhter D-Dimere als Hinweis auf vermehrte intravaskuläre Fibrinbildung. Über ähnliche Ergebnisse berichten nur Niazova et al. (63), die 127 Patienten untersuchten und in 50% der CF-Patienten eine Gerinnungsaktivierung des plasmatischen Systems nachweisen konnten, die abhängig von der Schwere des Krankheitszustandes war.

Sowohl die Werte für Faktor XII a als auch die für PAI wichen seltener vom Normalbereich ab, als in der Kontrollgruppe. Dies deutet eher auf, daß die TA *nicht* durch eine Aktivierung des Intrinsic System der plasmatischen Gerinnung bedingt ist, ist durch die Literatur jedoch nicht erklärbar. Weitere diesbezügliche Untersuchungen dieses Patientenkollektivs wären sinnvoll. Insbesondere der im Kapitel 3.3 demonstrierte *fehlende* Zusammenhang zwischen Entzündung einerseits und TA bzw. Aktivierung von Faktor XII andererseits in dieser Gruppe war unerwartet.

Da die bei den anderen pulmonalen Erkrankungen beschriebene TA auch in dieser Krankheitsgruppe, in der die Komorbiditätsrate gering ist, Altersveränderungen vernachlässigbar sind und bei der es sich um ein reines Nichtraucherkollektiv handelt, deutlich nachzuweisen ist, ist davon auszugehen, daß die beschriebene Thrombinaktivierung im wesentlichen durch pulmonale Veränderungen bedingt wird. Als pathophysiologisches Korrelat ist die chronische Entzündung mit Schädigung des pulmonalen vaskulären Endothels bzw. die durch Abnahme der pulmonalen Strombahn bedingte pulmonale Hypertonie möglich (siehe Kapitel 1.4). Medikamentöse Effekte, der Alterseinfluß bzw. habituell bedingte Faktoren werden auch in der Literatur bezüglich TAT als nicht relevant eingeschätzt (6, 4).

4.1.3 Chronische Bronchitis

In der Patientengruppe mit chronischer Bronchitis fanden wir eine signifikante pathologische TA, die in 46% d.F. und damit signifikant häufiger im Vergleich zur Kontrollgruppe mit dem Nachweis eines vermehrten Fibrinumsatzes assoziiert war. Die TA trat unabhängig vom Zustand der Erkrankung auf. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Alessandri et al. (1), die bei 37 COPD Patienten signifikant höhere Werte für F 1+2 fanden als bei Gesunden. Sie fanden, daß 66% aller COPD Patienten erhöhte F 1+2 Werte hatten und das die erhöhten Werte auch nach Korrektur bezüglich des Raucherstatus persistierte. Auch die Daten von Nakstadt et al. (62), die bei diesen Patienten über eine intraalveolär verstärkte prokoagulatorische

Aktivität sowie eine verminderte Aktivität von Plasminogenaktivator berichten, zeigen die gleiche Tendenz.

Die mittleren Faktor XII a Werte der Gruppe waren nur gering erhöht. Erhöhte Werte stellten sich in 42,9%, und damit in der gleichen Häufigkeit, wie in der Kontrollgruppe dar.

Insbesondere die Ähnlichkeit des Gerinnungsprofils zwischen der Asthma Gruppe und dieser stützt die Angaben der Literatur über die enge Verbindung zwischen pulmonaler Erkrankung und Gerinnungsaktivierung (62, 1, 35). Im Gegensatz zu den Asthma Gruppen bzw. der CF Gruppe war in 57,2% d.F. eine verminderte fibrinolytische Aktivität nachweisbar, was sich auch in dem gering erhöhten Gruppenmittelwert für PAI darstellt. Die verminderte fibrinolytische Aktivität tritt in 50% aller diesbezüglich untersuchten COPD-Patienten in Kombination mit TA auf und stellt damit, entsprechend den Angaben der Literatur (2, 15) eine Risikokonstellation dar. Eine Korrelation zum Schweregrad pulmonaler Veränderungen ist durch Angaben der Literatur über den Einfluß der pulmonalen Hypertonie sowie der chronischen Entzündung erklärbar. Diesbezügliche klinische Untersuchungen sind nicht bekannt.

4.1.4 Interstitielle Lungenerkrankungen

Wenngleich in dieser Gruppe die Hinweise auf eine TA geringer ausgeprägt sind als in den anderen Gruppen, treten erhöhte TAT Werte auch in dieser Gruppe signifikant häufiger auf, als in der Kontrollgruppe, und es kommt in etwa 40% d.F. zum vermehrten Auftreten von D-Dimeren. Eine Ursache könnte die leicht erhöhte PAI-Aktivität, und die damit verbundene Verminderung der fibrinolytischen Aktivität sein. In 66,7% der Patienten (bei 37,9% der Kontrollen) trat eine erhöhte Aktivität von PAI auf und stellt damit in dieser Gruppe (nach Altmann et al. [2]) einen besonderen Risikofaktor dar. Diese Daten sind konform mit Daten von Hasday et al. (35) bzw. Chapman et al. (17), die intraalveolar eine verminderte Plasminogenaktivität bei Patienten mit Sarkoidose zeigen. Kobayashi et al. (48) konnten an 25 Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen in der BAL eine signifikante TA mittels TAT vs Kontrollen nachweisen und stützen somit unsere Untersuchungen im peripheren Blut.

Bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen sollte demzufolge neben der TA insbesondere PAI von Interesse für künftige Untersuchungen sein.

Tendentuell von Interesse ist, daß in 4 der 5 Patienten mit Sarkoidose eine Aktivierung von Faktor XII nachweisbar war, während dies nur in 2 der 8 Patienten mit Lungenfibrose der Fall war.

4.1.5 Lungenembolie

Die nachgewiesenen pathologisch erhöhten Werte für TAT (in 78,9% d.F.), die deutlich erhöhten Werte für F 1+2 (in 78,9% d.F.) und die erhöhten D-Dimere (in 68,2% d.F.), die jeweils signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe auftreten, sind nicht durch das Akutereignis oder orale Antikoagulation zu erklären, sondern stellen nach den Angaben in der Literatur (14, 29, 66, 79, 40, 53) einen Indikator für eine besondere Risikosituation dieser Patientengruppe dar, erneut an einem thromboembolischen Ereignis zu erkranken. Eine veränderte fibrinolytische Aktivität ließ sich in dieser Gruppe nicht nachweisen.

4.2 Diskussion der Gerinnungsbefunde der Gesamtgruppe der Patienten mit pulmonalen Erkrankungen

Bei mindestens 66% aller Patienten konnten wir eine TA nachweisen (gemessen mit F 1+2). Gemessen mit TAT betrug die beobachtete Wahrscheinlichkeit einer Thrombinaktivierung 74,8% aller Patienten. Der *gleichzeitige* Nachweis der TA mittels *beider Parameter* gelang bei den Patienten signifikant häufiger, als bei den Kontrollen. Dies läßt vermuten, daß spezifisch pulmonale Veränderungen, und weniger krankheitsspezifische Besonderheiten diese Gerinnungsaktivierung bewirken. Die möglichen theoretischen Aspekte sind in den zuvor genannten Arbeiten über pulmonale vaskuläre Endothelzellen bzw. über pulmonale Hypertonie diskutiert worden. Klinische Untersuchungen existieren nur vereinzelt, lassen aber eine besondere Risikosituation von Patienten mit pulmonalen Erkrankungen vermuten (62, 15, 31). Das gehäufte koinzidente Auftreten von pathologisch erhöhtem TAT und deutlich erhöhten F 1+2 (92,6% bzw. 94,6%) läßt systematische Fehler oder äußere Einflüsse sehr unwahrscheinlich erscheinen. Das signifikant häufigere Auftreten erhöhter D-Dimere sowie der Zusammenhang, daß bei 85% aller Patienten mit erhöhten D-Dimeren auch eine TA nachweisbar war, deutet darauf, daß bei Lungenkranken eine intravaskuläre Fibrinbildung durch die Thrombinaktivierung (mit-)bedingt wird, demzufolge die TA einen echten Risikofaktor darstellt. Daneben ist bekannt, daß aktivierte Gerinnungsfaktoren schädigende Einflüsse sowohl auf die mucociliäre Clearance (12) als auch auf die Funktion des Surfactant (26, 34) haben und auf diese Art und Weise direkt pathogenetisch wirksam werden.

Eine Aktivierung des Intrinsic System der plasmatischen Gerinnung und insbesondere ein Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungsparametern und einer Aktivierung von Faktor XII ließ sich für die Gesamtgruppe der Patienten mit pulmonalen Erkrankungen im peripheren Blut nicht darstellen. Inwieweit dies durch Inaktivierung mittels plasmatischer Proteasen verhindert wurde, bleibt offen. Die Literatur ist diesbezüglich nicht aussagekräftig.

Es konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe kein Hinweis auf eine Veränderung des fibrinolytischen Potentials der Gesamtpatientengruppe nachgewiesen werden.

Die genannten Befunde lassen die Schlußfolgerung zu, daß durch das Vorliegen einer (nicht malignen) pulmonalen Erkrankung eine Gerinnungsaktivierung auftritt, die unter

bestimmten Voraussetzungen zu intravaskulärer Fibrinbildung führen kann. Der definitive Mechanismus sowie die Charakterisierung von Kofaktoren kann durch diese Arbeit nicht dargestellt werden. Krankheitsspezifisch differente zu Thrombophilie führende Mechanismen sind für die Asthmagruppen, für die Gruppen mit interstitiellen Lungenkrankheiten und für die Gruppe mit CF wahrscheinlich.

Damit bestätigen unsere Ergebnisse die in der Literatur dargestellten theoretischen Überlegungen bzw. reproduzieren die genannten klinischen Untersuchungen zur Thrombophilie bei pulmonalen Erkrankungen.

In Folgeuntersuchungen sollte der Einfluß der pulmonalen Hypertonie sowie der der Entzündung näher untersucht werden. Zur Beurteilung der Aktivierung des Intrinsic System der plasmatischen Gerinnung sollten andere Parameter diskutiert werden. Eine differenzierte Betrachtung des fibrinolytischen Systems erscheint vor allem in den Gruppen mit interstitiellen Lungenerkrankungen bzw., nach Kenntnis der Literatur, unter Berücksichtigung der pulmonalen Hypertonie, sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Pulmonale (nicht maligne) Erkrankungen sind in Mitteleuropa von großer klinischer, epidemiologischer und sozioökonomischer Bedeutung.

Es gibt in der Literatur sowohl klinische als auch theoretische Daten, die einen Zusammenhang zwischen pulmonalen Erkrankungen und dem Gerinnungssystem wahrscheinlich erscheinen lassen. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Funktion der Vaskulären Endothelzelle.

Aus diesem Grund untersuchten wir ausgewählte Parameter der Hämostase und Fibrinolyse im peripheren Blut von 174 Patienten mit Lungenerkrankungen und 39 gesunden Probanden.

Wir konnten in allen Patientengruppen eine signifikante Gerinnungsaktivierung mittels zwei verschiedener Laborparameter (TAT und F 1+2) nachweisen und zeigen, daß es bei den Patienten mit Thrombinaktivierung häufiger zum Nachweis vermehrter intravaskulärer Fibrinbildung kommt, als bei den Kontrollen. In der Patientengruppe mit allergischem Asthma bronchiale ist die Thrombinaktivierung geringerer ausgeprägt als in allen anderen Krankheitsgruppen, insbesondere auch gegenüber der Gruppe mit nicht allergischem Asthma. Die Ursache dessen ist unklar, und auch nicht durch Literatur belegbar.

Der Nachweis des Zusammenhanges zwischen Entzündung und Gerinnungsaktivierung, insbesondere der Nachweis der Aktivierung des Intrinsic System der plasmatischen Gerinnung mittels der Konzentration an aktiviertem Faktor XII im peripheren Blut gelang nicht. An dieser Stelle können indirekte Untersuchungsverfahren (z.B. bei Patienten mit anderen entzündlichen Erkrankungen, andere Parameter et c.) weitere Informationen erbringen.

Von besonderer Bedeutung scheint die tendentiell gehäuft beobachtete Einschränkung des fibrinolytischen Potentials (gemessen am Anstieg der Aktivität von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1) bei Patienten mit Sarkoidose und idiopathischer Lungenfibrose zu sein.

Die pathophysiologische oder prognostische Bedeutung dieser Resultate muß durch weitere Untersuchungen erhärtet werden. Ein Benefit oraler Antikoagulation einer ausgewählten Patientengruppe mit TA ist denkbar und Daten aus der Literatur belegt.

6 Anhang

6.1 Literaturangaben

- 1 Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP, Cordova C and C.O.B.H. group: Hypercoagulability state in patients with Chronic Obstructive pulmonary disease. *Thromb. Haemost.* 72 (1994) 343-346
- 2 Altman R, Scazzio A, Rouvier J, Gurfinkel E, Favalaro R, Perrone S, Fareed J: Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. *Clin. Cardiol.* 19 (1996) 549-554
- 3 Anders O, Burstein C, Bitter S, Kundt M, Freund M: Aktivierungs- und Umsatzmarker der Hämostase im Verlauf der akuten tiefen Beinvenenthrombose. *Haemost.* 15 (1995) 87-91
- 4 Barthels M, Möller, W, Oestereich C: Thrombin/Antithrombin III Komplex (TAT) Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI): Neue Erkenntnisse zur klinischen Relevanz In: Wisser H: Neue Methoden in der Labordiagnostik. Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1990 S. 121-132
- 5 Barthels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart New York 1993
- 6 Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, Vokonas PS, Rosenberg RD: Ageing-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. *Normative Ageing Study. J. Clin. Invest.* 80 (1987) 1527-1534
- 7 Bounameaux H, Slosmann D, de Moerloose P, Reber G: Laboratory diagnosis of pulmonary embolism: value of increased levels of plasma d-dimer and thrombin-antithrombin III complexes. *Biomed. Pharmacother.* 43 (1989) 385-388
- 8 Brantley ML, Lester DP, Miller BH: Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am. Rev. Resp. Div.* 138 (1988) 327-336
- 9 Bratzel D, Seiler FR: Struktur und Biologie von Interleukinen. *Haemost.* 10 (1990) 52-63
- 10 Brus F, van Oevern W, Okken A, Oetomo SB: Activation of the plasma clotting, fibrinolytic and Kinin-Kallikrein system in preterm infants with severe idiopathic respiratory distress syndrome. *Ped. Res.* 36 (1994) 647-653
- 11 Buhl R, Meyer A, Vogelmeyer C: Oxidant-protease interaction in the lung. *Chest* 110 (1996) Supplement 1
- 12 Camner P: Minireview: How important is mucociliary clearance?. *Exp. Lung. Res.* 14 (1988) 423-429
- 13 CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348 (1996) 1329-1339
- 14 Carmassi F, Morale M, de Negri F, Puccetti R, Pistelli F, Mariani G, Pazzagli M, Palla A, Giuntini C: Thrombin-antithrombin III complexes as an additional diagnostic aid in pulmonary embolism. *Haemostasis* 26 (1996) 16-22
- 15 Carson JL, Terrin ML, Duff A, Kelley MA: Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest* 110 (1996) 1212-1219
- 16 Chan CK, Matthay RA: Pulmonary thromboembolism. In: Stein (Ed): *Internal medicine, Mosby-Year Book, 4th ed., St. Louis, 1994, 1748-1754*
- 17 Chapmann HA, Allen CL, Stone OL: Abnormalities in pathways of alveolar fibrin turnover among patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 133 (1986) 437-443
- 18 Chrispin AR, Norman AP: The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr., Radiol.* 2 (1974) 101-107
- 19 Conway EM, Bauer KA, Barzegar S, Rosenberg RD: Suppression of hemostatic system activation by oral anticoagulants in the blood of patients with thrombotic diatheses. *J. Clin. Invest.* (1987) 1535-44

- 20 Costabel U: Interstitielle Lungenkrankheiten. *Pneumologie* 50 (1996) 611-614
- 21 Dahl R, Venge P: Activation of blood coagulation during inhalation challenge tests. *Allergy* 36 (1981) 129-133
- 22 Demers C, Ginsberg JS, Johnston M, Brill-Edwards P, Panju A: D-Dimer and Thrombin-Antithrombin III complexes in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 67 (1992) 408-412
- 23 Deutsche Atemwegsliga: Vorschläge zur Diagnostik und Therapie des chronischen Cor pulmonale. *Pneumologie* 48 (1994) 287-291
- 24 Dokter G, Lindemann H, Tümmler B, Wunderlich P, Dittrich-Weber P: Mukoviszidose. 2. Aufl., Thieme Stuttgart, New York, 1997
- 25 Frank K, Gurtner HP, Kneussl M, Lang I, Mlczloch J: Aminorexinduzierte plexogene pulmonale Arteriopathie: 25 Jahre danach!. *Z. Kardiol.* 82 (1993) 568-572
- 26 Fuchimukai T, Fujiwara T, Takahashi A, Enhorning G: Artificial pulmonary surfactant inhibited by proteins. *Appl. Physiol.* 62 (1987) 429-437
- 27 Fulmer JD: Interstitial lung disease. In: Stein (Ed): *Internal medicine*, Mosby-Year Book, 4th ed., St. Louis, 1994, 1681-1692
- 28 Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ., Mc Goon MD, Frye RL: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70 (1984) 580-587
- 29 Goldhaber SZ, Vaughan DE, Tumei SS, Loscalzo J : Utility of cross linked fibrin degradation products in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Heart J* 116 (1988) 505-508
- 30 Goldhaber SZ: Strategies for diagnosis In: Goldhaber SZ (Ed.): *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis*. Saunders, Philadelphia 1985 S. 79-97
- 31 Gram J: Coronary artery disease, fibrinolysis and age. in: Tilsner V.(Hrsg.) *Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1994*. Schattauer, Basel, 1995 S. 73-80
- 32 Gresele P, Todisco T, Merante F, Nenci GG: Platelet activation and allergic asthma. *N. Engl. J. Med.* 306 (1982) 549-554
- 33 Griminger F, Walmrath HD, Seeger W, Lasch HG: Granulozyten-Endothel-Interaktion. Mechanismen der Abwehr und Autoaggression. *Haemost.* 14 (1994) 7-15
- 34 Günther A, Kalinowski M, Elssner A, Seeger W: Clot-embedded natural surfactant: kinetics of fibrinolysis and surface activity. *Am. J. Physiol.* 267 (1994) L618-L624
- 35 Hasday JD, Bachwich PR, Lynch JP, Sitrin RG: Procoagulant and plasminogen activator activities of bronchoalveolar fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *Exp. Lung Res.* 14 (1988) 261-278
- 36 Häußinger K, Huber RM: Bronchialkarzinom (Lungenkrebs). *Pneumologie* 50 (1996) 599-603
- 37 Hawinger J, Niewiarowski S, Gurewich V, Thomas DP: Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test. *J. Lab. clin. Med.* 75 (1970) 93-98
- 38 Hawinger J: Adhesive interactions of blood cells and the vascular wall. In: Colmann R.W., Hirsh J., Marder V.J., Salzman E.W.: *Hemostasis and Thrombosis: Basic principles and clinical practice*. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1994, S.: 762-796
- 39 Heimburger N: Entzündungsreaktion und Hämostase. *Haemost.* 14 (1994) 1-6
- 40 Hoek JA, Nurmohamed MT, ten Cate JW, Buller HR, Knipscheer HC, Hamelynck J, Marti RK, Sturk A: Thrombin-antithrombin III complexes in the prediction of deep vein thrombosis following total hip replacement. *Thromb. Haemost.* 62 (1989) 1050-1058
- 41 Hunninghake GE, Crystal RG: Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lung of cigarette smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128 (1983) 833-838
- 4 Ind PW: Platelet and Clotting abnormalities in asthma. *Clin. Exp. All.* 21 (1991) 395-398

- 43 Kienast J M, Leppelmann M, van de Loo J: Hämostasefaktoren und koronare Herzkrankheit. Fibrinogen, Faktor VII und Plasminogenaktivator-Inhibitor. *Haemost.* 11 (1991) 172-180
- 44 Kirsten D: Sarkoidose. In: Konietzko N, Wendel H, Wiesner B (Hrsg.): *Erkrankungen der Lunge*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1995, S 348-356
- 45 Kluft C, Dooijewaard: Faktor XII (Hagemann-Faktor). Seine Rolle bei der Blutgerinnung und Fibrinolyse. *Haemost.* 11 (1988) 11-17
- 46 Kluft C: Insulin resistance and haemostasis risk variables. in: Tilsner V., Mathias F.R.(Hrsg.): *Gefäßsystem und Blutgerinnung*, Schattauer, Basel 1995 S 59-67
- 47 Knauer KA, Lichtenstein LM, Adkinson F, Fish JE: Platelet activation during antigen induced airways reactions in asthmatic subjects. *Engl. J. Med.* 304 (1981) 1404-1407
- 48 Kobayashi H, Gabazza EC, Taguchi O, Wada H, Takeya H, Hishioka J, Yasui H: Protein C anticoagulant system in patients with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157 (1998) 1850-1854
- 49 Konietzko N, Fabel H: Lungenkrankheiten in Deutschland. *Pneumologie* 50 (1996) 574-577
- 50 Konietzko N: Chronische Bronchitis. *Pneumologie* 50 (1996) 582-584
- 51 Konietzko N: Lungenemphysem. *Pneumologie* 50 (1996) 585-587
- 52 Lämmle B, Wuillemin WA, Huber J: Thromboembolism and bleeding tendency in congenital Factor XII deficiency. *Thromb. Haemost.* 65 (1991) 117-123
- 53 Leitha T, Speiser W, Dudczak R: Pulmonary embolism: Efficacy of D-Dimer and thrombin antithrombin III complex determinations before lung scanning. *Chest* 100 (1991) 1536-1541
- 54 Lindemann H: Mucoviscidose / Cystische Fibrose. *Pneumologie* 50 (1996) 588-591
- 55 Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J: Type 1 plasminogen activator inhibitor. *Haemost. Thrombos.* 9 (1989) 87
- 56 Magnussen H: Asthma bronchiale. *Pneumologie* 50 (1996) 578-581
- 57 Matthias FR, Lasch HG: Interpretation gerinnungsanalytischer Befunde. *Med. Welt* 30 (1979) 645
- 58 Metzger WJ, Hunninghake GW, Richerson HB: Late asthmatic responses: injury into mechanisms and significance. *Clin. Rev. Allergy* 3 (1985) 145-165
- 59 Müller-Berghaus G: Hämostatische Funktionen der Endothelzelle. *Haemost.* 17 (1997) 78-85
- 60 Nakanishni M, Takayama M, Ishii H, Ogino H, Kawasaki M, Yoshida M, Yagawa K: Thrombosis inducing activity - A factor which appears in plasma of patients with allergic asthma during attack. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 102 (1993) 414-416
- 61 Nakanishni M, Yagawa K, Hayashi S, Ogino H, Ogata K, Jasunami J, Miygawa Y, Otha M: Plasma thrombosis-inducing activity in 120 patients with primary lung cancer. *Oncology* 48 (1991) 297-300
- 62 Nakstad B, Lyberg T, Skjonsberg OH, Boye N: Local activation of coagulation and fibrinolysis systems in lung disease. *Thrombosis research* 57 (1990) 827-838
- 63 Niiazowa MK, Kapranov NI, Makatsariia AD: Clinical significance of disorders of haemostasis in children with chronic pneumonia and mucoviscidosis. *Pediatrriia* 1 (1998) 27-30
- 64 Page C: The role of platelets in allergic in allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 20 (1990) 339-340
- 65 Pelzer H, Schwarz A, Heimbürger M: Enzyme immunoassay for determination of human thrombin-antithrombin III complex. *Thromb Haemost* 24 (1985) 142-147
- 66 Pelzer H, Schwarz A, Heimbürger N: Determination of human thrombin antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. *Thromb. Haemost.* 59 (1988) 101-118
- 67 Pelzer H, Schwarz A, Stuber W: Determination of human prothrombin activation fragment 1+2 in plasma with an antibody against a synthetic peptide. *Haemost.* 65 (1991) 153-164
- 68 Persson CG: Role of plasma exsudation in asthmatic airways. *Lancet* 2 (1986) 1126-1129

- 69 Prediletto R, Paoletti P, Fornai E, Perissinotto A, Petruzzelli S, Formichi B, Ruschi S, Palla A, Giannella-Neto A, Giuntini C: Natural course of treated pulmonary embolism. Evaluation by perfusion lung scintigraphy, gas exchange and chest roentgenogram. *Chest* 97 (1990) 554-561
- 70 Pueringer RJ, Hunninghake GW: Sarcoidosis. In: Stein (Ed): *Internal medicine*, Mosby-Year Book, 4th ed., St. Louis, 1994, 1692-1697
- 71 Ratnoff OD, Colopy JE: A familial haemorrhagic trait associated with deficiency of clot promoting fraction of plasma. *J. Clin. Invest.* 34 (1955) 602-610
- 72 Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of the high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 327 (1992) 76-81
- 73 Rodeghiero F, Castaman G, Ruggeri M, Tassetto A: Thrombosis in subjects with homozygous and heterozygous factor XII deficiency. *Thromb. Haemost.* 67 (1992) 590-591
- 74 Rodriguez-Roisin R: Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. *Eur. Resp. J.* 10 (1997) 1359-1371
- 75 Rosenberg SA: A study of the etiological basis of primary pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 68 (1964) 484-489
- 76 Rowbotham BJ, Egerton-Vernon J, Whitaker AN, Elms MJ, Bunce IH: Plasma cross-linked fibrin degradation products in pulmonary embolism. *Thorax* 45 (1990) 684-687
- 77 Rubin AE, Smith JL, Patterson R: The bronchoconstrictor properties of platelet activating factor in humans. *Am. Rev. Resp. Dis.* 136 (1987) 1145-1151
- 78 Sandler DA, Martin JF: Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis?. *J R Soc Med* 82 (1989) 203-205
- 79 Seitz R, Egbring R: Diagnostische Erfassung einer Aktivierung des Gerinnungssystems durch Messung der Antithrombinkomplexe In: Bruhn HD (Ed.): 6. Kongreß der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. Schattauer, Stuttgart 1990 S. 109-123
- 80 Shi Q, Ruitz JA, Perez LM: Detection of prothrombin activation with a two-site enzyme immunoassay for the fragment F 1.2. *Thromb. Haemost.* 62 (1989) 165-178
- 81 Shwachman H, Kulczycki LL: Long term study of one hundred and five patients with cystic fibrosis. *Amer. J. Dis. Child.* 96 (1958) 6-15
- 82 Sibille Y, Reynolds HY: Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* 114 (1990) 471-501
- 83 Sill V: Lungenembolie, Lungeninfarkt. In: Konietzko N, Wendel H, Wiesner B (Hrsg.): *Erkrankungen der Lunge*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1995, 598-610
- 84 Tani K, Yasuoka S, Ogura T: Significance of thrombin in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Thromb. Haemost.* 67 (1992) 408-412
- 85 Tani K, Yasuoka S, Ogura T: Significance of thrombin in bleomycin induced pulmonary fibrosis. *Tokushima J. exp. Med.* 37 (1990) 39-48
- 86 The DVTENOX Study Group: Markers of haemostatic system activation in acute deep venous thrombosis-evolution during the first days of heparin treatment.
- 87 Tubbs RR, Levin RD, Shirey EK, Hoffmann GC: Fibrinolysis in familial pulmonary hypertension. *Am J. Clin. Pathol.* 71 (1979) 384-387
- 88 Ullmer WT: Definition: Bronchitis, Asthma, Emphysem, Small airways diseases. In *Bochumer Treff* 1981. Gedon & Reuss, München 1982
- 89 Wagenvoort C A, Mulder P G: Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. *Chest* 103 / 3 (1993) 844-849
- 90 Wagenvoort CA, Wagenvoort N; Primary pulmonary Hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 42 (1970) 1163-1184
- 91 Welsh CH, Hassel KL, Badesh DB, Kressin DC, Marlar RA: Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 110 (1996) 710-717

- 92 Zuborn K.H., Bruhn H.D.: Hämostaseologische Labordiagnostik beim Thrombosepatienten. Haemost. 13 (1993) 125-131
- 93 Zuborn KH, Bruhn H.D: Biochemische Marker der Gerinnungsaktivierung und der Fibrinbildung als Risikoindikatoren. Haemost. 11 (1991) 200-231

6.2 Tabellen und Abbildungen

6.2.2 Athropometrische Daten

1 Allgemeine Merkmale der einzelnen Gruppen

Tabelle 10: Geschlechtsverteilung

Diagnose	Geschlecht				Gesamt
	männlich		weiblich		n
	n	Zeilen%	n	Zeilen%	
intrinsic Asthma	18	43.9%	23	56.1%	41
allergisches Asthma	6	27.3%	16	72.7%	22
Mucoviscidose	22	46.8%	25	53.2%	47
chron. Bronchitis	9	52.9%	8	47.1%	17
Lungenfibrose	10	58.8%	7	41.2%	17
Sarkoidose	2	18.2%	9	81.8%	11
Lungenembolie	11	57.9%	8	42.1%	19
Kontrollgruppe	33	84.6%	6	15.4%	39
Gesamt	111	52.1%	102	47.9%	213

Tabelle 11: Altersverteilung

Diagnose	Alter zum Unt.-zeitpkt					
	n	Median	25. Perzentil	75. Perzentil	Minimum	Maximum
intrinsic Asthma	41	44.5	25.7	59.1	17	75
allergisches Asthma	22	26.6	23.4	38.6	17	58
Mucoviscidose	47	18.5	14.0	22.9	4	35
chron. Bronchitis	17	57.6	44.2	68.3	40	76
Lungenfibrose	17	54.1	40.9	63.8	25	73
Sarkoidose	11	34.5	27.2	43.2	26	65
Lungenembolie	19	55.3	41.0	67.6	18	76
Kontrollgruppe	39	44.3	34.1	51.7	13	75
Gesamt	213	36.5	23.2	54.1	4	76

Tabelle 12: Altersverteilung der Untersuchungsgruppen II

Diagnose	Altersgruppe						Gesamt n
	unter 25		25 bis 65		über 65		
	n	Zeilen%	n	Zeilen%	n	Zeilen%	
intrinsic Asthma	7	17.1%	29	70.7%	5	12.2%	41
allergisches Asthma	9	40.9%	13	59.1%			22
Mucoviscidose	43	91.5%	4	8.5%			47
chron. Bronchitis			11	64.7%	6	35.3%	17
Lungenfibrose			14	82.4%	3	17.6%	17
Sarkoidose			11	100.0%			11
Lungenembolie	2	10.5%	12	63.2%	5	26.3%	19
Kontrollgruppe	1	2.7%	35	94.6%	1	2.7%	37
Gesamt	62	29.4%	129	61.1%	20	9.5%	211

Tabelle 13: Art der Betreuung innerhalb der Patientengruppen

Art der Betreuung

Diagnose			Häufigkeit	Prozent
intrinsic Asthma	Gültig	ambulant	29	70.7
		stationär	12	29.3
	Gesamt		41	100.0
allergisches Asthma	Gültig	ambulant	3	13.6
		stationär	19	86.4
	Gesamt		22	100.0
Mukoviszidose	Gültig	ambulant	46	97.9
		stationär	1	2.1
	Gesamt		47	100.0
chron. Bronchitis	Gültig	ambulant	8	47.1
		stationär	9	52.9
	Gesamt		17	100.0
Lungenfibrose	Gültig	ambulant	14	82.4
		stationär	3	17.6
	Gesamt		17	100.0
Sarkoidose	Gültig	ambulant	11	100.0
	Gesamt		11	100.0
Lungenembolie	Gültig	ambulant	19	100.0
	Gesamt		19	100.0

Tabelle 14: Aktivität der Erkrankung

Klinischer Zustand der Patienten

Diagnose	ZUSTAND						Gesamt
	gut		Z. n. Exacerbat.		Exacerbation		
	n	Zeilen%	n	Zeilen%	n	Zeilen%	n
intrinsic Asthma	30	73,2%	6	14,6%	5	12,2%	41
allergisches Asthma	15	68,2%	6	27,3%	1	4,5%	22
Mucoviscidose	45	95,7%			2	4,3%	47
chron. Bronchitis	6	35,3%	6	35,3%	5	29,4%	17
Lungenfibrose	12	70,6%	4	23,5%	1	5,9%	17
Sarkoidose	11	100,0%					11
Lungenembolie	19	100,0%					19
Gesamt	138	79,3%	22	12,6%	14	8,0%	174

Tabelle 15: Aktivität der Erkrankung (CF)

paraklinische Entzündungszeichen der CF Patienten

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	keine Parameter patholog.	29	61.7
	ein Parameter patholog.	6	12.8
	zwei Parameter patholog.	7	14.9
	drei Parameter patholog.	5	10.6
Gesamt		47	100.0

Tabelle 16: Schweregrad der Erkrankung (CF)

Krankheitszustand der CF Patienten

	N		Median	Minimum	Maximum	Perzentile	
	Gültig	Fehlend				25	75
CN-SCORE	37	10	12.0	4	29	8	16
S-SCORE	24	23	60.0	35	75	50	70
BMI	29	18	18.8	14	23	16	20
LSG	25	22	97.3	76	123	87	108

6.2.3 Gerinnungsanalysen der Patientengruppen

1. Statistische Basiszahlen

Tabelle 17: Statistische Basiszahlen der Parameter D-Dimere, Faktor XII a und PAI

Diagnose		N	Mittelwert	St.abw.
intrinsic Asthma	D - Dimere	32	,7637	,8333
	Faktor XII a	23	4,93	5,84
	PAI	34	3,84	3,07
allergisches Asthma	D - Dimere	21	,47	,28
	Faktor XII a	16	5,72	5,70
	PAI	20	3,43	1,59
Mucoviscidose	D - Dimere	46	,90	,73
	Faktor XII a	39	3,13	3,70
	PAI	42	2,36	1,28
chron. Bronchitis	D - Dimere	15	1,30	1,21
	Faktor XII a	14	3,92	3,86
	PAI	14	3,94	2,40
Lungenfibrose	D - Dimere	12	,96	,99
	Faktor XII a	8	2,45	1,27
	PAI	10	4,71	2,99
Sarkoidose	D - Dimere	10	,85	,49
	Faktor XII a	5	4,98	3,68
	PAI	11	5,65	3,07
Lungenembolie	D - Dimere	19	1,46	1,69
	Faktor XII a	1	4,79	
	PAI	18	3,51	2,16
Kontrollgruppe	D - Dimere	33	,70	1,34
	Faktor XII a	35	4,05	4,28
	PAI	29	3,59	3,96

Normalwerte: TAT: < 4,0 µg/l F1+2: < 1,11 nmol/l D-Dimere: < 0,5 mg/l
 Faktor XII a: <= 3,0 ng/ml PAI: 0,3 U/ml - 3,5 U/ml

2. Häufigkeiten

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung des Auftretens von erhöhtem Faktor XIIa

	Faktor 12 a				Gesamt
	normal		erhöht		
	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl
intrinsic Asthma	13	56.5%	10	43.5%	23
allergisches Asthma	8	50.0%	8	50.0%	16
Mucoviscidose	31	79.5%	8	20.5%	39
chron. Bronchitis	8	57.1%	6	42.9%	14
Lungenfibrose	6	75.0%	2	25.0%	8
Sarkoidose	1	20.0%	4	80.0%	5
Lungenembolie			1	100.0%	1
Kontrollgruppe	19	48.7%	20	51.3%	39
Gesamt	86	59.3%	59	40.7%	145

normal: $\leq 3,0$ ng/ml

Tabelle 19: Koinzidenz zwischen erhöhter TAT Konzentration und Auftreten vermehrter Prothrombinfragmente / alle Patienten

		Prothrombinfragmente F 1 u. 2								Gesamt		
		normal			gering erhöht			deutlich erhöht		n	Spalten%	
		n	Spalten%	Zeilen%	n	Spalten%	Zeilen%	n	Spalten%			Zeilen%
TAT	normal	29	56,9%	76,3%	4	66,7%	10,5%	5	5,3%	13,2%	38	25,2%
	gering erhöht	18	35,3%	85,7%	1	16,7%	4,8%	2	2,1%	9,5%	21	13,9%
	patholog. erhöht	4	7,8%	4,3%	1	16,7%	1,1%	87	92,6%	94,6%	92	60,9%
Gesamt		51	100,0%	33,8%	6	100,0%	4,0%	94	100,0%	62,3%	151	100,0%

TAT normal $> 4,0$ $\mu\text{g/l}$; gering erhöht: $4,0$ $\mu\text{g/l}$ - $25,0$ $\mu\text{g/l}$; pathologisch erhöht: $> 25,0$ $\mu\text{g/l}$

F 1+2 normal: $\leq 1,11$ nmol/l; gering erhöht: $1,11$ nmol/l - $1,5$ nmol/l; deutlich erhöht: $> 1,5$ nmol/l

Tabelle 20: Koinzidenz zwischen erhöhter TAT Konzentration und Auftreten vermehrter Prothrombinfragmente / Kontrollen

		Prothrombinfragmente F 1 u. 2					Gesamt	
		normal			gering erhöht		n	Spalten%
		n	Zeilen%	Spalten%	n	Zeilen%		
TAT	normal	7	77.8%	87.5%	2	22.2%	9	90.0%
	erhöht	1	100.0%	12.5%			1	10.0%
Gesamt		8	80.0%	100.0%	2	20.0%	10	100.0%

Tabelle 21: Koinzidenz erhöhter F 1+2 mit erhöhtem TAT krankheitsbezogene Betrachtungsweise

Diagnose			Prothrombinfragmente F 1 u. 2						Gesamt	
			normal		gering erhöht		deutlich erhöht		n	% aller
			n	% aller	n	% aller	n	% aller		
intrinsic Asthma	TAT	normal	9	23,7%			2	5,3%	11	28,9%
		erhöht	1	2,6%	1	2,6%			2	5,3%
		patholog. erhöht					25	65,8%	25	65,8%
	Gesamt		10	26,3%	1	2,6%	27	71,1%	38	100,0%
allergisches Asthma	TAT	normal	7	33,3%	1	4,8%	2	9,5%	10	47,6%
		erhöht	2	9,5%					2	9,5%
		patholog. erhöht					9	42,9%	9	42,9%
	Gesamt		9	42,9%	1	4,8%	11	52,4%	21	100,0%
Mucoviscidose	TAT	normal	7	18,9%					7	18,9%
		erhöht	8	21,6%					8	21,6%
		patholog. erhöht	3	8,1%	1	2,7%	18	48,6%	22	59,5%
	Gesamt		18	48,6%	1	2,7%	18	48,6%	37	100,0%
chron. Bronchitis	TAT	normal	3	20,0%			1	6,7%	4	26,7%
		erhöht	2	13,3%	1	6,7%			3	20,0%
		patholog. erhöht			1	6,7%	7	46,7%	8	53,3%
	Gesamt		5	33,3%	2	13,3%	8	53,3%	15	100,0%
Lungenfibrose	TAT	normal	1	10,0%					1	10,0%
		erhöht	1	10,0%					1	10,0%
		patholog. erhöht			1	10,0%	7	70,0%	8	80,0%
	Gesamt		2	20,0%	1	10,0%	7	70,0%	10	100,0%
Sarkoidose	TAT	normal	1	9,1%	2	18,2%			3	27,3%
		erhöht	1	9,1%			2	18,2%	3	27,3%
		patholog. erhöht					5	45,5%	5	45,5%
	Gesamt		2	18,2%	2	18,2%	7	63,6%	11	100,0%
Lungen- embolie	TAT	normal	1	5,3%	1	5,3%			2	10,5%
		erhöht	1	5,3%	1	5,3%			2	10,5%
		patholog. erhöht					15	78,9%	15	78,9%
	Gesamt		2	10,5%	2	10,5%	15	78,9%	19	100,0%

Tabelle 22: Koinzidenz zwischen erhöhter TAT Konzentration und Auftreten vermehrter D-Dimere / Patienten

		D-Dimere									Gesamt	
		normal			gering erhöht			deutlich erhöht			n	Spalten%
		n	Zeilen%	Spalten%	n	Zeilen%	Spalten%	n	Zeilen%	Spalten%		
TAT	normal	25	75,8%	29,4%	8	24,2%	16,0%				33	24,1%
	erhöht	10	47,6%	11,8%	11	52,4%	22,0%				21	15,3%
	patholog. erhöht	50	60,2%	58,8%	31	37,3%	62,0%	2	2,4%	100,0%	83	60,6%
Gesamt		85	62,0%	100,0%	50	36,5%	100,0%	2	1,5%	100,0%	137	100,0%

TAT normal: > 4,0 µg/l; erhöht: 4,0 µg/l < TAT < 25,0 µg/l; patholog. erhöht: >= 25,0 µg/l

D-Dimere normal: < 0,5 mg/l; erhöht: 0,5 mg/l < D-Dimere < 4,0 mg/l; deutlich erhöht: >= 4,0 mg/l

Tabelle 23: Koinzidenz zwischen erhöhter TAT Konzentration und Auftreten vermehrter D-Dimere (ohne die Asthma-Gruppen)

		Fibrinspaltprodukte						Gesamt	
		normal		gering erhöht		deutlich erhöht		Anzahl	% aller
		Anzahl	% aller	Anzahl	% aller	Anzahl	% aller		
TAT	normal	11	12,5%	5	5,7%			16	18,2%
	erhöht	7	8,0%	10	11,4%			17	19,3%
	patholog. erhöht	25	28,4%	28	31,8%	2	2,3%	55	62,5%
Gesamt		43	48,9%	43	48,9%	2	2,3%	88	100,0%

TAT normal: > 4,0 µg/l; erhöht: 4,0 µg/l - 25,0 µg/l; patholog. erhöht: >

D-Dimere normal: < 0,5 mg/l; erhöht: 0,5 mg/l - 4,0 mg/l; deutlich erhöht: > 4,0 mg/l

Tabelle 24: Koinzidenz der TA mit dem Auftreten erhöhter D-Dimere / krankheitsbezogene Betrachtungsweise im Vergleich zur Kontrollgruppe

Diagnose			Fibrinspaltprodukte						Gesamt	
			normal		gering erhöht		deutlich erhöht		n	% aller
			n	% aller	n	% aller	n	% aller		
intrinsic Asthma	TAT	normal	6	21%	1	3%			7	24%
		erhöht	1	3%	1	3%			2	7%
		patholog. erhöht	17	59%	3	10%			20	69%
		Gesamt	24	83%	5	17%			29	100%
allergisches Asthma	TAT	normal	8	40%	2	10%			10	50%
		erhöht	2	10%					2	10%
		patholog. erhöht	8	40%					8	40%
		Gesamt	18	90%	2	10%			20	100%
Mucoviscidose	TAT	normal	4	11%	2	6%			6	17%
		erhöht	4	11%	4	11%			8	22%
		patholog. erhöht	12	33%	10	28%			22	61%
		Gesamt	20	56%	16	44%			36	100%
chron. Bronchitis	TAT	normal	2	15%	2	15%			4	31%
		erhöht	1	8%	2	15%			3	23%
		patholog. erhöht	2	15%	3	23%	1	7,7%	6	46%
		Gesamt	5	38%	7	54%	1	7,7%	13	100%
Lungenfibrose	TAT	normal	1	10%					1	10%
		erhöht	1	10%					1	10%
		patholog. erhöht	5	50%	3	30%			8	80%
		Gesamt	7	70%	3	30%			10	100%
Sarkoidose	TAT	normal	3	30%					3	30%
		erhöht			3	30%			3	30%
		patholog. erhöht	2	20%	2	20%			4	40%
		Gesamt	5	50%	5	50%			10	100%
Lungen- embolie	TAT	normal	1	5%	1	5%			2	11%
		erhöht	1	5%	1	5%			2	11%
		patholog. erhöht	4	21%	10	53%	1	5,3%	15	79%
		Gesamt	6	32%	12	63%	1	5,3%	19	100%
Kontrollgruppe	TAT	normal	9	69%	2	15%	1	7,7%	12	92%
		erhöht	1	8%					1	8%
		Gesamt	10	77%	2	15%	1	7,7%	13	100%

Tabelle 25: Koinzidenz zw. erhöhter TAT Konzentration und Auftreten erhöhter Faktor XII a Werte / Pat.

	Faktor 12 a						Gesamt	
	normal			erhöht			n	Spalten%
	n	Zeilen%	Spalten%	n	Zeilen%	Spalten%		
TAT normal	13	56,5%	24,1%	10	43,5%	30,3%	23	26,4%
erhöht	12	100,0%	22,2%				12	13,8%
patholog. erhöht	29	55,8%	53,7%	23	44,2%	69,7%	52	59,8%
Gesamt	54	62,1%	100,0%	33	37,9%	100,0%	87	100,0%

TAT normal: > 4,0 µg/l; erhöht: 4,0 µg/l < TAT < 25,0 µg/l; patholog. erhöht: >=
 Faktor XII a normal <= 3 ng/ml

Tabelle 26: Koinzidenz der TA mit dem Auftreten erhöhter Faktor-XII a-Werte I / krankheitsbezogene Betrachtung

Diagnose			Faktor 12 a				Gesamt	
			normal		erhöht		n	% aller
			n	% aller	n	% aller		
intrinsic Asthma	TAT	normal	3	15%	1	5%	4	20%
		erhöht	2	10%			2	10%
		patholog. erhöht	6	30%	8	40%	14	70%
	Gesamt	11	55%	9	45%	20	100%	
allergisches Asthma	TAT	normal	3	20%	3	20%	6	40%
		erhöht	2	13%			2	13%
		patholog. erhöht	3	20%	4	27%	7	47%
	Gesamt	8	53%	7	47%	15	100%	
Mucoviscidose	TAT	normal	6	21%	1	3%	7	24%
		erhöht	5	17%			5	17%
		patholog. erhöht	13	45%	4	14%	17	59%
	Gesamt	24	83%	5	17%	29	100%	
chron. Bronchitis	TAT	normal	1	8%	3	25%	4	33%
		erhöht	3	25%			3	25%
		patholog. erhöht	3	25%	2	17%	5	42%
	Gesamt	7	58%	5	42%	12	100%	
Lungenfibrose	TAT	patholog. erhöht	3	60%	2	40%	5	100%
	Gesamt	3	60%	2	40%	5	100%	
Sarkoidose	TAT	normal			2	40%	2	40%
		patholog. erhöht	1	20%	2	40%	3	60%
	Gesamt	1	20%	4	80%	5	100%	
Lungenembolie	TAT	patholog. erhöht			1	100%	1	100%
	Gesamt			1	100%	1	100%	

Tabelle 27: : Koinzidenz zwischen erhöhter TAT Konzentration und dem Auftreten veränderter PAI-Werte / Patienten

	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1												Gesamt	
	normal			erniedrigt			gering erhöht			deutlich erhöht			n	S.%
	n	Z.%	S.%	n	Z.%	S.%	n	Z.%	S.%	n	Z.%	S.%		
TAT normal	18	52,9%	24,7%				10	29%	25,0%	6	17,6%	33,3%	34	25,2%
erhöht	14	66,7%	19,2%	1	4,8%	25,0%	3	14%	7,5%	3	14,3%	16,7%	21	15,6%
patholog. erhöht	41	51,3%	56,2%	3	3,8%	75,0%	27	34%	67,5%	9	11,3%	50,0%	80	59,3%
Gesamt	73	54,1%	100%	4	3,0%	100%	40	30%	100%	18	13,3%	100%	135	100%

TAT normal: > 4,0 µg/l; erhöht: 4,0 µg/l < TAT < 25,0 µg/l; patholog. erhöht: >= 25,0µg/l
 PAI Normbereich: 0,3 U/ml - 3,5 U/ml; erhöht: 3,5 U/ml < PAI < 4,5 U/ml; deutl. erhöht: >= 4,5 U/ml

Z.% = Zeilen %; S % = Spalten %

Tabelle 28: orientierende Betrachtung der Koinzidenz zwischen erhöhter TAT Konzentration und veränderter PAI-Aktivität / Kontrollen

	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1			Gesamt
	erniedrigt	gering erhöht	deutlich erhöht	Anzahl
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	
TAT normal	3	1	1	5
erhöht			1	1
Gesamt	3	1	2	6

Tabelle 29: Thrombinaktivierung und Veränderung der Fibrinolyse bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen / krankheitsbezogene Betrachtung

Diagnose			Plasminogenaktivator-Inhibitor-1								Gesamt	
			normal		gering erhöht		deutlich erhöht		erniedrigt		n	% aller
			n	% aller	n	% aller	n	% aller	n	% aller		
intrinsic Asthma	TAT	normal	5	16%	4	13%	1	3%			10	31%
		erhöht	1	3%	1	3%					2	6%
		patholog. erhöht	10	31%	3	9%	7	22%			20	63%
		Gesamt	16	50%	8	25%	8	25%			32	100%
allergisches Asthma	TAT	normal	5	25%	3	15%	2	10%			10	50%
		erhöht	1	5%	1	5%					2	10%
		patholog. erhöht	5	25%	1	5%	2	10%			8	40%
		Gesamt	11	55%	5	25%	4	20%			20	100%
Mucoviscidose	TAT	normal	5	15%			1	3%			6	18%
		erhöht	7	21%					1	3%	8	24%
		patholog. erhöht	14	42%	4	12%	1	3%			19	58%
		Gesamt	26	79%	4	12%	2	6%	1	3%	33	100%
chron. Bronchitis	TAT	normal	1	8%			1	8%			2	17%
		erhöht	2	17%			1	8%			3	25%
		patholog. erhöht	1	8%	2	17%	3	25%	1	8%	7	58%
		Gesamt	4	33%	2	17%	5	42%	1	8%	12	100%
Lungenfibrose	TAT	normal	1	11%							1	11%
		erhöht	1	11%							1	11%
		patholog. erhöht	2	22%	1	11%	4	44%			7	78%
		Gesamt	4	44%	1	11%	4	44%			9	100%
Sarkoidose	TAT	normal					3	27%			3	27%
		erhöht	2	18%			1	9%			3	27%
		patholog. erhöht	1	9%	1	9%	3	27%			5	45%
		Gesamt	3	27%	1	9%	7	64%			11	100%
Lungen- embolie	TAT	normal	1	6%			1	6%			2	11%
		erhöht			1	6%	1	6%			2	11%
		patholog. erhöht	10	56%	1	6%	3	17%			14	78%
		Gesamt	11	61%	2	11%	5	28%			18	100%

Tabelle 30: Veränderung der Fibrinbildung und Fibrinolyse bei pulmonalen Erkrankungen

Koinzidenz zwischen erhöhtem PAI und erhöhten D-Dimeren bezogen auf alle Patienten

		Fibrinolyseprodukte						Gesamt	
		normal		gering erhöht		deutlich erhöht		Anzahl	Tabellen%
		Anzahl	Tabellen%	Anzahl	Tabellen%	Anzahl	Tabellen%		
PAI	normal	42	29,8%	37	26,2%	2	1,4%	81	57,4%
	erniedrigt	3	2,1%					3	2,1%
	gering erhöht	27	19,1%	13	9,2%			40	28,4%
	deutlich erhöht	13	9,2%	4	2,8%			17	12,1%
Gesamt		85	60,3%	54	38,3%	2	1,4%	141	100,0%

PAI normal: 0,3 U/ml - 3,5 U/ml; erhöht: 3,5 - 4,5 U/ml; deutlich erhöht: > 4,5 U/ml
D-Dimere normal: < 0,5 mg/l; erhöht: 0,5 - 4,0 mg/l; deutlich erhöht: > 4,0 mg/l

6.2.4 Tabellen für die Fehlerdiskussion

1. Alle Patienten

Tabelle 31: Einfluß krankheitsabhängiger und krankheitsunabhängiger Faktoren auf die Thrombinaktivierung bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen

Einfluß der Merkmale Geschlecht, Alter, Zustand auf TAT / Häufigkeitsverteilung

		TAT						Ges.
		normal		erhöht		patholog. erhöht		
		Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl
ZUSTAND	gut (amb. Kontr.)	29	24,2%	17	14,2%	74	61,7%	120
	Z. n. Exacerbat. Exacerbation	8	40,0%	1	5,0%	11	55,0%	20
	Exacerbation	1	9,1%	3	27,3%	7	63,6%	11
Gesamt		38	25,2%	21	13,9%	92	60,9%	151
Altersgruppe	unter 25	11	22,0%	8	16,0%	31	62,0%	50
	25 bis 65	25	28,4%	10	11,4%	53	60,2%	88
	über 65	2	15,4%	3	23,1%	8	61,5%	13
Gesamt		38	25,2%	21	13,9%	92	60,9%	151
Geschlecht	männlich	17	25,0%	11	16,2%	40	58,8%	68
	weiblich	21	25,3%	10	12,0%	52	62,7%	83
Gesamt		38	25,2%	21	13,9%	92	60,9%	151

Tabelle 32: Einfluß krankheitsabhängiger und krankheitsunabhängiger Faktoren auf den Fibrinumsatz bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen

Einfluß der Merkmale Geschlecht, Alter, Zustand auf D-Dimere / Häufigkeitsverteilung

		Fibrinspaltprodukte						Ges.
		normal		gering erhöht		deutlich erhöht		
		Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl	Zeilen%	Anzahl
ZUSTAND	gut (amb. Kontr.)	81	65,3%	41	33,1%	2	1,6%	124
	Z. n. Exacerbat. Exacerbation	10	55,6%	8	44,4%			18
	Exacerbation	5	38,5%	8	61,5%			13
Gesamt		96	61,9%	57	36,8%	2	1,3%	155
Altersgruppe	unter 25	38	65,5%	20	34,5%			58
	25 bis 65	52	65,8%	26	32,9%	1	1,3%	79
	über 65	6	33,3%	11	61,1%	1	5,6%	18
Gesamt		96	61,9%	57	36,8%	2	1,3%	155
Geschlecht	männlich	44	62,9%	25	35,7%	1	1,4%	70
	weiblich	52	61,2%	32	37,6%	1	1,2%	85
Gesamt		96	61,9%	57	36,8%	2	1,3%	155

2. Mukoviszidose- Gruppe / exemplarisch

Tabelle 33: Analyse des Einflusses des Geschlechts auf Gerinnungsparameter I

Einfluß des Geschlechts auf die mittleren (medianen) Werte am Beispiel der CF Gruppe

	N	Mittelwert	Median	St.abw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
							Anzahl	25
männlich								
Alter	22		16,2		4	35	12	21
BMI	14		17,6		14	21	16	20
CN-SCORE	18		15,5		5	20	9	20
S-SCORE	11		60,0		35	70	50	70
TAT	16		60,00		2,00	60,00	8,30	60,00
F1+2	16		5,30		,43	10,00	,69	10,00
Faktor XII a	19	3,95		4,25	,96	15,10		
D - Dimere	22	,77		,56	,50	2,30		
PAI	20	2,25		,97	,80	4,20		
weiblich								
Alter	25		19,3		6	29	15	24
BMI	15		19,1		15	23	16	21
CN-SCORE	19		8,0		4	29	8	16
S-SCORE	13		60,0		40	75	48	73
TAT	21		32,00		2,00	60,00	10,30	60,00
F1+2	21		1,07		,33	10,00	,67	6,48
Faktor XII a	20	2,36		2,99	,50	14,44		
D - Dimere	24	1,02		,84	,50	3,60		
PAI	22	2,45		1,53	,20	6,40		

Tabelle 34: Analyse des Einflusses des Geschlechts auf Gerinnungsparameter II

Einfluß des Geschlechts auf die Häufigkeit des Auftretens erhöhter TAT- Werte am Beispiel der CF Gruppe

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent
männlich	keine Thromb. Aktiv.	3	13,6
	Thromb. Aktiv. darstellb.	3	13,6
	deutl. Thromb. Aktiv.	10	45,5
	Gesamt	16	72,7
weiblich	keine Thromb. Aktiv.	4	16,0
	Thromb. Aktiv. darstellb.	5	20,0
	deutl. Thromb. Aktiv.	12	48,0
	Gesamt	21	84,0

Tabelle 35: Analyse des Einflusses des Geschlechts auf Gerinnungsparameter III

Einfluß des Geschlechts auf die Häufigkeit des Auftretens erhöhter F 1+2- Werte am Beispiel der CF Gruppe

Geschlecht		Häufigkeit	Prozent
männlich	normal	7	31,8
	deutlich erhöht	9	40,9
	Gesamt	16	72,7
weiblich	normal	11	44,0
	deutlich erhöht	10	40,0
	Gesamt	21	84,0

Tabelle 36: Analyse des Einflusses unterschiedlicher pulmonaler Beeinträchtigung auf Gerinnungsparameter

Einfluß der Ausprägung pulmonaler Veränderungen auf die mittleren (medianen) Werte am Beispiel der CF Gruppe

CN Score		Anzahl	Mittelwert	Median	St.abw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
								25	75
<= 12	Alter	19		16,1		6,01	34,57	14,2	22,9
	BMI	17		18,3		13,85	22,76	16,3	20,5
	S-SCORE	13		70,0		60	75	60,00	72,50
	TAT	17		60,00		2,00	60,00	12,70	60,00
	F1+2	17		3,25		,43	10,00	,71	8,75
	Faktor XII a	15	5,04		5,34	,96	15,10		
	D - Dimere	19	1,01		,75	,50	3,00		
	PAI	18	2,31		1,03	,20	4,50		
> 12	Alter	18		19,6		6,11	23,40	12,0	21,5
	BMI	11		19,6		15,40	21,50	16,5	20,8
	S-SCORE	10		20,2		35	60	40,00	52,50
	TAT	14		47,50		2,00	60,00	2,00	60,00
	F1+2	14		39,35		,33	10,00	,67	7,10
	Faktor XII a	17	1,79		1,11	,50	5,72		
	D - Dimere	17	,69		,45	,50	2,00		
	PAI	15	2,51		1,67	,80	6,40		

Tabelle 37: exemplarische Analyse des Einflusses unterschiedlicher klinisch beurteilter Leistungsfähigkeit auf Gerinnungsparameter

Einfluß des klinischen Zustandes auf die mittleren (medianen) Werte am Beispiel der CF Gruppe

Shwachmann score		Anzahl	Mittelwert	Median	St.abw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
								25	75
gut bis sehr gut	Alter	3		20,0		18,6	24,6	18,6	,
	BMI	3		17,8		16,2	20,5	16,2	,
	CN-SCORE	3		6,0		4,0	8,0	4,0	,
	TAT	3		60,00		12,60	60,00	12,60	,
	F1+2	3		5,46		,72	10,00	,72	,
	Faktor XII a	1	1,86			1,86	1,86	,	,
	D - Dimere	3	1,37			,78	,50	2,00	,
	PAI	3	2,63	240	1,76	1,00	4,50		,
leicht krank	Alter	13		16,6		6,0	34,6	13,5	23,6
	BMI	13		17,0		13,9	22,8	16,4	20,2
	CN-SCORE	12		8,0		6,0	15,0	6,3	10,0
	TAT	11		60,00		2,00	60,00	12,80	60,00
	F1+2	11		3,25		,43	10,00	,70	10,00
	Faktor XII a	13	3,95		4,90	,96	15,10		
	D - Dimere	13	1,02		,80	,50	3,00		
	PAI	12	2,52	2,	,92	1,10	4,20		
mittelschwer bis schwerkrank	Alter	8		19,6		8,7	23,3	11,1	22,6
	BMI	8		20,3		15,4	21,5	16,3	21,2
	CN-SCORE	8		20,0		16,0	29,0	16,3	20,0
	TAT	7		30,10		2,00	60,00	2,00	60,00
	F1+2	7		1,50		,49	10,00	,60	4,42
	Faktor XII a	8	1,55		,32	1,16	2,21		
	D - Dimere	7	,70		,45	,50	1,70		
	PAI	6	2,05		1,03	,90	3,80		

Thesen

1. Pulmonale Erkrankungen gehören in Mitteleuropa zu den großen Volkskrankheiten. Etwa 10% der Todesursachen sind auf Erkrankungen der Atmungsorgane zurückzuführen.
2. Der Zusammenhang zwischen pulmonalen Erkrankungen und dem Gerinnungssystem ist an ausgewählten Krankheitsbildern experimentell untersucht worden.
3. Klinische Bedeutung hat der Zusammenhang zwischen Gerinnungsaktivierung und Lungenerkrankungen bei primärer pulmonaler Hypertonie mit Cor pulmonale, wo eine Gerinnungsaktivierung ein prognoseverschlechternder Faktor ist.
4. Ziel dieser Arbeit ist es, Aussagen zum Ausmaß der Thrombinaktivierung bei den verschiedenen nichtmalignen Lungenerkrankungen zu treffen und mögliche Zusammenhänge zwischen Entzündung und Hämostase bzw. Fibrinolyse darzustellen.
5. Aus diesem Grunde untersuchten wir 174 Patienten mit pulmonalen Erkrankungen und 39 Kontrollpersonen, die in der Zeit vom 28. Februar 1995 bis 11. Dezember 1997 in der Abteilung Pneumologie der Klinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bzw. in der Klinik für Innere Medizin II des Städtischen Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau behandelt wurden.
6. Es wurden die Konzentrationen von Thrombin-Antithrombin III-Komplex, Prothrombin-fragment 1 und 2, D-Dimeren, Faktor XII a sowie die Aktivität von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 im peripheren Blut von Patienten mit Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis, Lungenemphysem, Mukoviszidose und mit interstitiellen Lungenerkrankungen untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen.
7. Wir konnten bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen eine Gerinnungsaktivierung gleichzeitig mittels zwei verschiedener Laborparameter (TAT und F 1+2) nachweisen.
8. Bei den Patienten kommt es häufiger zum Nachweis intravaskulärer Fibrinbildung, als bei den Kontrollen.
9. Die vermehrte Fibrinbildung ist bei Patienten mit Lungenerkrankungen eng assoziiert mit dem Nachweis einer Thrombinaktivierung.

10. In der Gruppe mit allergischem Asthma bronchiale ist die Thrombinaktivierung deutlich geringer ausgeprägt als in allen anderen Krankheitsgruppen. Dies trennt diese Krankheitsgruppe von der Gruppe der anderen pulmonalen Erkrankungen.

11. Der Nachweis des Zusammenhanges zwischen Entzündung und Gerinnungsaktivierung, insbesondere der Nachweis der entzündungsbedingten Aktivierung des Intrinsic System der plasmatischen Gerinnung, gelang im peripheren Blut nicht.

12. Eine Einschränkung des fibrinolytischen Potentials konnten wir nur bei Patienten mit Sarkoidose und idiopathischer Lungenfibrose nachweisen.

13. Die pathophysiologische bzw. prognostische Bedeutung dieser Resultate sollte durch Untersuchungen bei anderen entzündlichen Erkrankungen, bzw. durch Untersuchungen zur Prävalenz von thrombotischen Ereignissen bei paraklinischem Nachweis einer Thrombophilie belegt werden.

Biographie

Name: Thomas Blankenburg

Geburtsdatum: 20.08.1966

Geburtsort: Groß-Schönebeck

Schulbildung:

1973-1983 Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule Zerpenschleuse

1983-1985 Erweiterte Oberschule Bernau

Juli 1985 Abitur

Studium:

1986-1993 Studium der Medizin
Universität Leipzig

27.Okt. 1993 Kolloquium (Drittes Ärztliches Examen)

Okt. 1993-.1994 Intensivvorbereitung Englisch
Universität Leipzig
Abschluß: Cambridge First Certificate (Grade: C)

Arzt im Praktikum:

Febr. 1994-Aug. 1994 Junior House Officer (Traumatologie)
Leicester Royal Infirmary (Mittelengland)

Sept. 1994- Jan. 1995 Junior House Officer (Innere Medizin)
Solihull Hospital (Birmingham)

März 1995-Okt. 1995 AiP(Innere Medizin)
Kreis Krankenhaus Querfurt

24. Oktober 1995 Erteilung der Approbation als Arzt

Assistenzarzt:

- Nov. 1995 - Dez. 1996 internistischer Assistenzarzt
Klinik für Innere Medizin II (Abt Pneumologie) der
Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg
- seit 1. März 1996 Studienkoordinierender Arzt der HALLUCA -
Studie am Tumorzentrum der Medizinischen
Fakultät der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg
- seit 1. Jan. 1997 internistischer Assistenzarzt
Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-
Dölau gGmbH Klinik für Innere Medizin II

Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Außerdem erkläre ich, daß ich zu keinem Zeitpunkt diese Arbeit oder eine Arbeit zu einem anderen Thema an einer Medizinischen Fakultät zur Promotion eingereicht habe.

Halle/Saale,

Danksagung

Als erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. med. B.Osten für die Ermöglichung der Promotion sowie die wissenschaftliche Beratung an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg danken.

Weiterhin danke ich Herrn Chefarzt Dr. med. W. Schütte, sowohl für die Übertragung des Promotionsthemas als auch für die wissenschaftliche Unterstützung sowie die wertvollen Anregungen und die gute Zusammenarbeit nicht nur im Rahmen dieser Arbeit.

Für die Hinweise bezüglich der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Haerting und bei Frau Dr. Lautenschläger aus dem Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrie und medizinische Informatik bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dipl. Chem. Frühauf aus dem hämostaseologischen Labor der Klinik für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für ihre Unterstützung bei den Analysen.