

Institut für Anaesthesiologie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

Die Entwicklung der Thrombelastographie  
als Messverfahren (1948-1965)

Hubert Straßner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. R. Hipp
2. Univ.-Prof. Dr. B. Gänsbacher

Die Dissertation wurde am 11.11.2002 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.05.2003  
angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
2. Zielsetzung .....	2
3. Material und Methoden .....	3
3.1 Literaturauswahl .....	3
3.2 Literaturrecherche.....	3
3.3 Bezugsquellen .....	3
3.4 Literaturgliederung .....	4
4. Ergebnisse .....	5
4.1 Methoden der Gerinnungsbestimmung zur Zeit der Einführung der Thrombelastographie.....	5
4.1.1 Blutungszeit nach Duke.....	5
4.1.2 Rekalzifizierungszeit nach Howell.....	5
4.1.3 Venenblutgerinnungszeit nach Lee-White .....	5
4.1.4 Thromboplastinzeit nach Quick .....	6
4.1.5 Optische Verfahren.....	6
4.1.6 Elektrische Verfahren.....	6
4.1.7 Verfahren zur Erfassung der Fibrinolyse.....	7
4.2 Aufbau, Durchführung und Auswertung der Thrombelastographie.....	7
4.2.1 Die Apparatur .....	7
4.2.2 Die Durchführung der Methode .....	10
4.2.3 Fehlermöglichkeiten bei der Durchführung der Thrombelastographie .....	10
4.2.4 Auswertung der Thrombelastographie. ....	11
4.2.4.1 Die von Hartert definierten Konstanten .....	11
4.2.4.2 Andere Konstanten .....	12
4.2.5 Die Blutentnahme und ihre Fehlerquellen.....	15
4.2.6 Vollblut oder Plasma als Substrat .....	16
4.2.7 Die Normalwerte der Thrombelastographie.....	17
4.2.8 Die Reinigung der Küvetten.....	19
4.3 Das Thrombelastogramm bei verschiedenen Gerinnungsstörungen .....	20
4.3.1 Das Thrombelastogramm bei Thrombopenie und Thrombopathie .....	20
4.3.2 Das Thrombelastogramm bei Hämophilie .....	20

4.3.3 Das Thrombelastogramm bei thrombophilen Zuständen .....	22
4.3.3.1 Thrombo-Embolie: Früherkennung mit der Thrombelastographie? .....	22
4.3.3.2 Kontrolle der Cumarin-Therapie mit der Thrombelastographie .....	24
4.3.3.3 Kontrolle der Heparin-Therapie mit der Thrombelastographie.....	26
4.3.4 Das Thrombelastogramm bei Fibrinolyse .....	26
4.3.5 Besondere Phänomene der Thrombelastographie .....	28
4.3.5.1 Das Stufenphänomen.....	28
4.3.5.2 Das Schattenband .....	29
4.3.6 Modifikationen der Thrombelastographie.....	30
4.3.6.1 Der Heparin-Toleranz-Test mit der Thrombelastographie.....	30
4.3.6.2 Die Stauungs-Thrombelastographie .....	31
4.3.6.3 Die Rotations-Thrombelastographie .....	31
4.3.6.4 Die Vibrations-Thrombelastographie.....	32
5. Diskussion .....	32
5.1 Formale Kritikpunkte .....	32
5.2 Standardisierung des Versuchsablaufs und der verwendeten Bezeichnungen .....	33
5.3 Thrombelastographie -Auswertung und Zeitbedarf .....	35
5.4 Einzuhaltende Versuchsbedingungen.....	36
5.4.1 Die Blutentnahme.....	36
5.4.2 Die Handhabung des Geräts und der einzusetzenden Küvetten.....	37
5.5 Der Nutzen der Thrombelastographie bei der Abgrenzung von Gerinnungsdefekten ...	38
6. Zusammenfassung .....	40
7. Literaturverzeichnis.....	41
8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	52
9. Danksagung .....	52
10. Lebenslauf .....	53

## 1. Einleitung

In der Geschichte der Medizin gab es schon immer den Wunsch, die Blutgerinnung instrumentell zu erfassen. 1683 war es Malphigi, der erkannte, dass sich nach dem Auswaschen eines Blutgerinnsels eine „faserige Masse“ ergibt. Diese wurde später von Chaptal als „Fibrin“ bezeichnet. Seither versuchte man mehr über die Entstehung, die Beschaffenheit und die Auflösung dieses Fibrins zu erfahren. So wurden gerade vom Ende des 19. Jahrhunderts an eine Vielzahl an Verfahren entwickelt, die zum Ziel hatten, mehr über die Gerinnung aussagen zu können.

Vierordt war 1878 der erste, als er ein Pferdehaar durch ein mit Blut gefülltes Glasröhrchen zog und die Zeit bis zum ersten Erscheinen eines Fibrinstrangs maß. Die meisten Verfahren dieser Zeit beruhen auf diesem Grundprinzip. Die Gerinnungszeit wurde dabei als die Zeit bestimmt, bei einer gewissen Menge an Fibrin gebildet war, bzw. Eine gewisse Viskosität erreicht war. So war also keines dieser Verfahren frei von der subjektiven Einschätzung des Beobachters.

Mit der Einführung der Thrombelastographie durch Hartert 1948 eröffneten sich völlig neue Möglichkeiten. Mit dieser neuen Methode konnte nicht nur die Gerinnungszeit bestimmt werden, sondern die Gerinnung einschließlich der Fibrinolyse in ihrer Dynamik beobachtet werden, sowie Aussage über die Stabilität des Gerinnsels getroffen werden. [91 S. 218, 85 S. 1218]

## 2. Zielsetzung

Wie im Folgenden beschrieben, bot die neue Methode der Thrombelastographie gerade im Vergleich zu den damals vorhandenen Verfahren völlig neuartige Möglichkeiten für die Gerinnungsuntersuchung. Ziel dieser Arbeit soll es sein, die Thrombelastographie unter Berücksichtigung der damaligen Zeit und den vorhandenen Möglichkeiten anhand der Literatur von 1948-1965 kritisch zu betrachten und Vor- und Nachteile dieses neuen Verfahrens zu besprechen. Es soll auch Antwort auf die Frage gefunden werden, warum sich die Thrombelastographie trotz der vielen Vorteile, die sie bot, in den ersten Jahren nach ihrer Einführung nur zögerlich als Standardmethode durchsetzte.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Literatúrauswahl

In dieser Arbeit wird die gesamte relevante Literatur aus medizinischen Fachzeitschriften, Monographien und Dissertationen berücksichtigt, die sich mit der Thrombelastographie befasst. Erfasst werden alle Artikel von 1948 bis 1965, also der Anfangszeit der Thrombelastographie seit ihrer Erstbeschreibung durch Hellmut Hartert. Einzelne ältere Artikel befassen sich mit anderen Verfahren zur Gerinnungsbestimmung, die zum Vergleich mit in dieser Arbeit besprochen werden. Das Hauptinteresse gilt dem deutsch- und englischsprachigen Raum, auch einige Veröffentlichungen aus Frankreich, Italien, und Skandinavien werden berücksichtigt.

#### 3.2 Literaturrecherche

Ein Großteil der Literatursuche wurde „von Hand“ durchgeführt, da sich die Medline-Recherche für diesen Zeitraum als unzureichend herausstellte. Es wurde so vorgegangen, dass in den entsprechenden Jahrgängen des „Index Medicus“ nach dem Stichwort „Thrombelastographie“ gesucht wurde. Außerdem wurden mithilfe des „Science Citation Index“ alle Veröffentlichungen von Hellmut Hartert dieser Zeit auf Relevanz überprüft. Daraufhin wurde die Suche verfeinert, indem man aus den Quellenverzeichnissen der bereits gesichteten Arbeiten alle weiteren geeigneten Veröffentlichungen auswählte.

#### 3.3 Bezugsquellen

Die verwendeten Veröffentlichungen wurden aus folgenden wissenschaftlichen Bibliotheken beschafft:

Bayerische Staatsbibliothek

Ludwigstr. 16

80539 München

Universitätsbibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität  
Geschwister-Scholl-Platz 1  
80539 München

Bibliothek des Klinikums Rechts der Isar  
der Fakultät für Medizin  
Nigerstr. 3  
81675 München

Medizinische Lesehalle  
Teilbibliothek der Universitätsbibliothek München  
Beethovenplatz 1  
80336 München

Wissenschaftliche Bibliothek des Klinikums  
der Universität München-Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München

Deutsche Zentralbibliothek für Medizin  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50931 Köln

### 3.4 Literaturgliederung

Nach dem Studium der Artikel wurden von allen kurze Abstracts verfasst und nach Relevanz einzelnen Themenschwerpunkten zugeordnet. Es entstand also für jeden Gliederungspunkt eine Liste aller dafür relevanten Artikel. Diese Artikel wurden dann für die Abhandlung der entsprechenden Punkte verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Methoden der Gerinnungsbestimmung zur Zeit der Einführung der Thrombelastographie

Um zu zeigen auf welchem Stand sich die Gerinnungsdiagnostik zur Zeit der Einführung der Thrombelastographie befand, sollen hier einige der wichtigsten Verfahren kurz beschrieben werden. Auch Kritik an den einzelnen Verfahren, wie sie damals von einigen Autoren geäußert wurde, soll erwähnt werden, um später Vor- und Nachteile im Vergleich mit der Thrombelastographie zu besprechen.

#### 4.1.1 Blutungszeit nach Duke

Die ältesten damals noch verwendeten Methoden stammen aus den ersten Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts. Die Methode der Blutungszeitbestimmung nach Duke ist ein in vivo Verfahren. Dabei wird mit einer Lanzette eine kleine scharfrandige Wunde gesetzt und das Blut alle 30 Sekunden mit einem Filterpapier abgetupft bis die Blutung steht. Diese Methode gibt Auskunft über Gefäßkontraktion und Plättchenfunktion, kann aber bei unkomplizierten Koagulopathien normale Werte zeigen, da stets Gewebsthrombokinase beigemischt wird. [48 S. 97].

#### 4.1.2 Rekalzifizierungszeit nach Howell

Als sogenannte Globalmethode ermöglicht die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit nach Howell, den Eintritt der Gerinnung zu ermitteln. Dabei wird Plasma mit Natriumzitrat bzw. -oxalat entkalzifiziert und anschließend mittels Kalziumchlorid rekalzifiziert. Man ermittelt die Zeitspanne zwischen Rekalzifizierung und dem Ausbilden eines Gerinnsels. [71 S. 90-91]

#### 4.1.3 Venenblutgerinnungszeit nach Lee-White

Vor allem in der anglo-amerikanischen Literatur findet die Venenblutgerinnungszeit nach Lee-White häufige Verwendung. Bei diesem Verfahren wird Nativblut ohne Zusätze in Glasröhrchen gegeben und diese alle 15-30 Minuten gekippt, bis der Eintritt der Gerinnung mit dem bloßen Auge festgestellt wird.

All diese Methoden können zwar das Vorhandensein einer Gerinnungsstörung aufdecken, eine Aussage darüber, in welcher Phase die Gerinnung betroffen ist, lassen sie jedoch nicht zu. Auch ist der sichere Ausschluss einer Blutungsstörung mit diesen nicht möglich. [48 S. 97]

#### 4.1.4 Thromboplastinzeit nach Quick

Die Thromboplastin-Zeit nach Quick (damals Prothrombinzeit) misst die Plasmagerinnungszeit nach Zugabe von Kalzium und Thromboplastin. Neben dem Prothrombin werden aber auch die Faktoren I, V, VII, sowie Antithrombine erfasst und nur durch zusätzliche Reagenzien ist eine weitere Differenzierung möglich. [48 S. 98] In Bezug auf die Manipulationen am zu untersuchenden Substrat beim Quick-Test und den Einzelfaktorenbestimmungen, die ohne Zweifel unphysiologische Verhältnisse hervorrufen, meint Hartert: „Das Kriterium der biologischen Gerinnungsmethoden ist die Reaktionsgeschwindigkeit unphysiologischer Gerinnungssysteme.“ [37 S. 577] Auf das Selbe abzielend die Kritik, dass Quick weniger die Prothrombinwirkung als die Aktivität der jeweils zugesetzten Thrombokinase misst. [56 S. 1537]

#### 4.1.5 Optische Verfahren

Auf der Messung der Lichtdurchlässigkeit und der Tyndall-Streuung beruhen Verfahren wie das von Elias und Klinke. [91 S. 220] Dabei wird das Gerinnungssubstrat in einer Photometerküvette angesetzt und die Zunahme der Trübung photometrisch beobachtet. Der Endpunkt wird als der Zeitpunkt registriert, an dem keine weitere Trübungszunahme erfasst wird. Da die korpuskulären Elemente diese Verfahren behindern, können sie nicht mit Vollblut ausgeführt werden, was nach Hartert wieder zu einer Messung im unphysiologischen System führt.

#### 4.1.6 Elektrische Verfahren

Richardson und Bishop's Methode misst die Unterschiede in der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes während der Gerinnung. Wenn sich die Leitfähigkeit bedingt durch die komplette Ausbildung des Gerinnsels nicht mehr ändert ist der Endpunkt der Gerinnung erreicht. [91 S. 234] Dabei wird nach Meinung mehrerer Autoren am System ein elektrisches Trauma verursacht, was eine Registrierung unter physiologischen Bedingungen unmöglich macht. [89 S. 362, 37 S. 577]

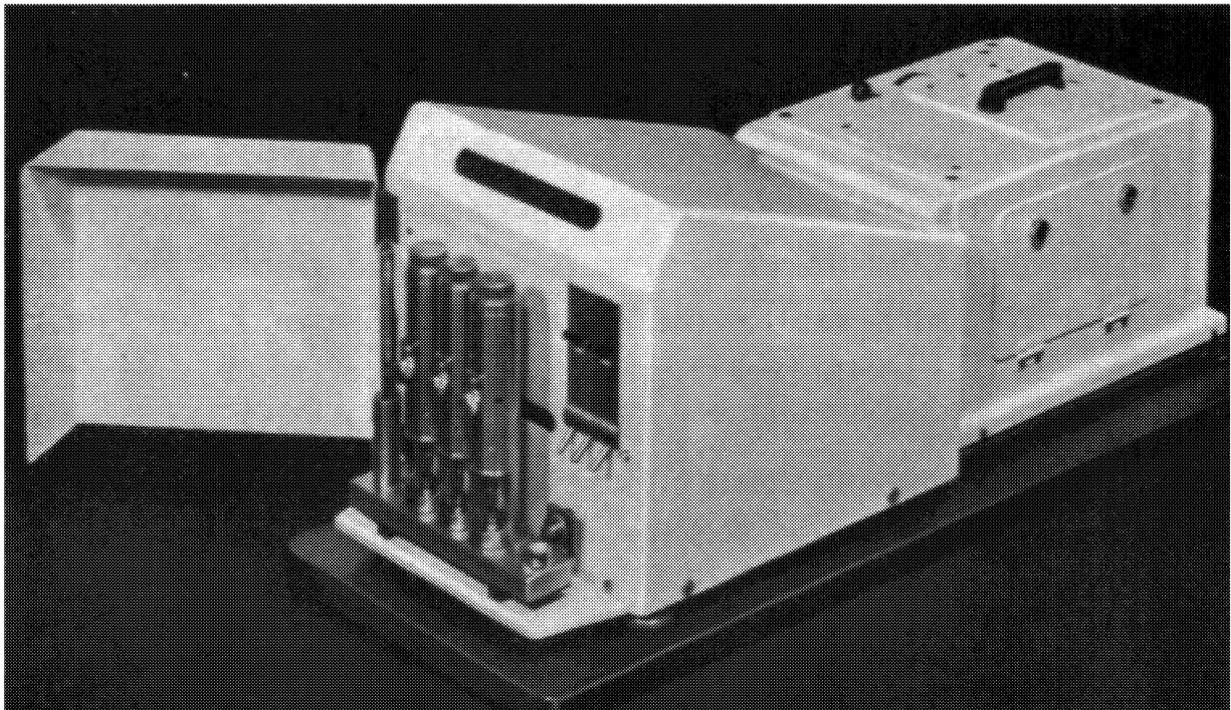
#### 4.1.7 Verfahren zur Erfassung der Fibrinolyse

Beschränkt waren die Möglichkeiten, die Vorgänge der Retraktion und der Fibrinolyse zu beobachten. Die Verfahren zur Erfassung der Fibrinolyse beruhten darauf, den Zeitpunkt der Auflösung des Gerinnsels visuell zu beobachten, mit dem Nachteil, dass das Gerinnsel für unbestimmte Zeit, manchmal sehr lange, im Auge behalten werden musste. Später wurde die Beobachtung durch photographisches Festhalten ersetzt. [91 S. 237]

#### 4.2 Aufbau, Durchführung und Auswertung der Thrombelastographie

##### 4.2.1 Die Apparatur

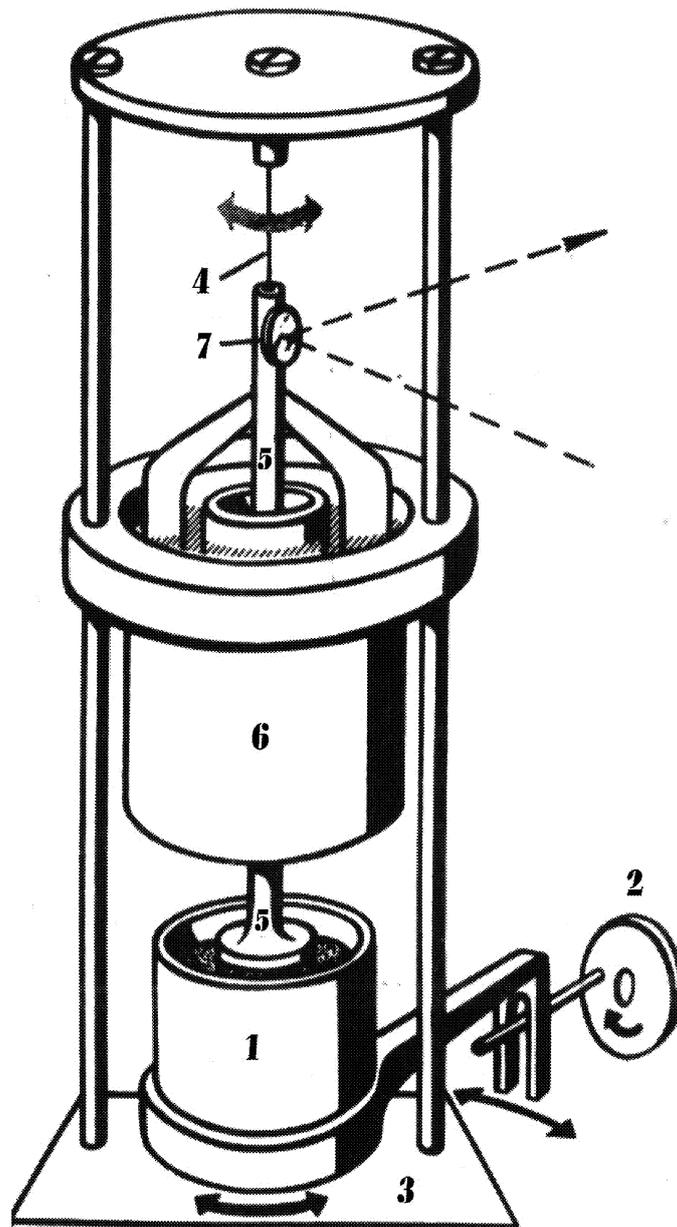
Im Folgenden will ich auf das Prinzip der Thrombelastographie eingehen, so wie dieses Hartert 1948 in seiner Veröffentlichung „Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse der Blutgerinnung.“ vorstellt. (Auf Einzelheiten, die mir in Bezug auf das Aufzeigen von Vor- und Nachteilen des Thrombelastographen unwichtig erschienen, soll hier verzichtet werden.)



*Abb. 1:* Dreifach Thrombelastograph der Firma Hellige

Der Apparat ist in zwei Einheiten geteilt: Den Thrombelastographen selbst und den Kymographen.(Abb.1) Beide sind in einem lichtdichten Gehäuse untergebracht und auf einer Unterlage montiert, die fest mit der Laboratoriumswand verbunden wird. Eine eingebaute

Wasserwaage soll den absolut waagerechten Stand des Geräts garantieren. Im Thrombelastographen selbst sind drei stählerne Küvettenhalterungen auf einer Platte montiert, die mittels Thermostat auf einer Temperatur von 37°C gehalten wird. Die Küvetten bestehen aus poliertem, unbenetzbarem V2A-Stahl, der das Anheften des Blutgerinnsels jedoch ermöglicht. Ein an einem Torsionsdraht frei schwebender zylindrischer Stift, ebenfalls aus V2A.-Stahl, taucht in die zylindrische Küvette so ein, dass er vom Boden und den Seitenwänden gleich weit entfernt ist. An diesen Torsionsdraht sind vier kleine Flügel befestigt, die in eine Ölwanne ragen, um als Dämpfung des Drehsystems zu wirken. Am oberen Ende dieses Stiftes ist ein Spiegel befestigt, der von einem Lichtstrahl angeleuchtet wird, und diesen auf eine von außen sichtbare Skala, sowie auf Photopapier, das sich mit 2mm pro Sekunde bewegt, reflektiert. Der Metallsockel mit der Küvette wird in Drehpendelbewegungen um die senkrechte Achse mit einer Amplitude von 4° 45' und einer Periodendauer von 9 Sekunden bewegt. (Abb.2) [41 S. 192-195, 80 S. 2-3, 21 S. 6-11, 20 S. 52, 32 S. 111]



1. Küvette mit Schwenkvorrichtung
2. Antrieb
3. Heizplatte mit Temperaturregulierung
4. Torsionsdraht
5. Tauchstift
6. Dämpfungsvorrichtung
7. Spiegel für optische Anzeige

Abb. 2: Schematischer Aufbau des Thrombelastographen.

#### 4.2.2 Die Durchführung der Methode

Zur Anfertigung eines Thrombelastogramms wird die Küvette mit sorgfältig entnommenem (siehe 4.2.5) Venenblut oder Plasma gefüllt, der Stift in die Küvette gesenkt, das verdrängte Blut entfernt und die Küvettenfüllung mit Paraffin überschichtet, um das Blut vor Austrocknung zu schützen. Bilden sich nun zwischen Küvettenwand und Stift im Verlaufe der Gerinnung Fibrinfäden aus, so folgt der Stift, je nach Festigkeit der Verbindung, also je nach Stärke des Gerinnsels, den Bewegungen der Küvette. Über die Spiegelvorrichtung wird auf dem Film eine Kurve der folgenden Form registriert:

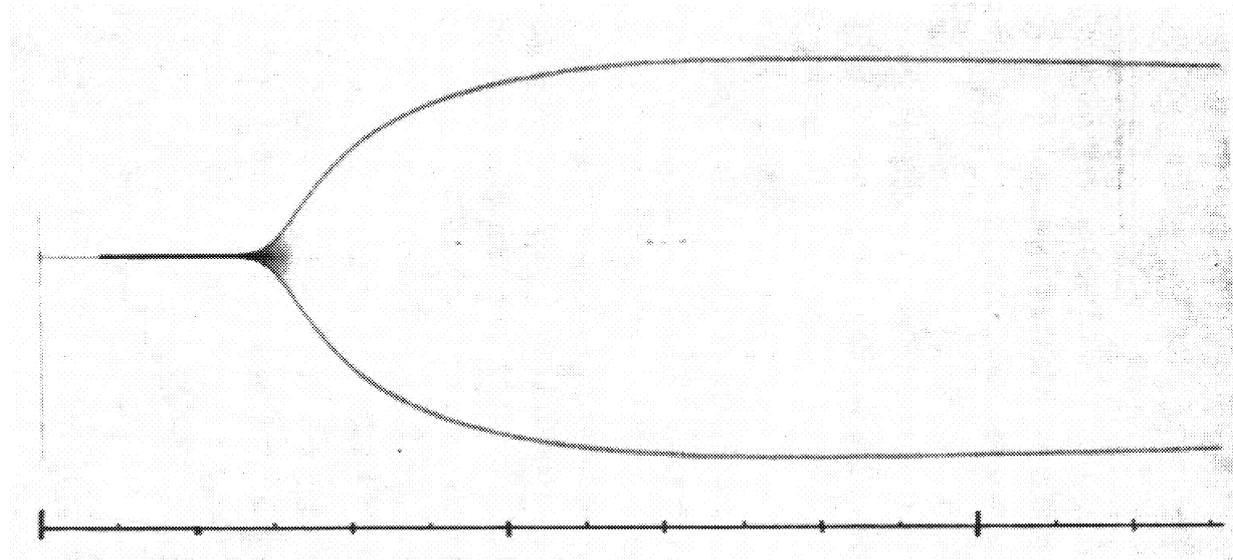


Abb 3: Normalbefund eines Thrombelastogramms.

#### 4.2.3 Fehlermöglichkeiten bei der Durchführung der Thrombelastographie

In den durchgesehenen Arbeiten wurde die neue Methode der Thrombelastographie häufig als störanfällig beschrieben. Nur bei äußerst sorgfältiger Handhabung soll sie verlässliche und vergleichbare Ergebnisse liefern. [54 S. 1224] Fehlerquellen ergaben sich bei der Blutabnahme und dem Umgang mit dem Blut, aber auch schon bei der Bedienung und Wartung des Geräts selbst wurden Fehlermöglichkeiten beschrieben, die hier zuerst behandelt werden sollen.

Der Thrombelastograph ist sehr empfindlich gegenüber Erschütterungen und Vibrationen von außen. Deshalb sollte nach dem Einsetzen der Küvetten jegliche Berührung mit dem Gerät vermieden werden. [29 S. 5] So stellte Holzknacht fest, dass Messungen, während deren Erhebung die Labortür zugeschlagen wurde, unbrauchbare Ergebnisse lieferten. [49 S. 427]

Durch nicht gleichmäßig gefüllte Ölwannen ergeben sich Unterschiede in der Dämpfung und dadurch erhöhte Anfälligkeit gegenüber Vibration. [68 S. 10, 71 S. 90]

Keller stellte fest, dass die erhaltenen Werte auch von den äußeren klimatischen Bedingungen beeinflusst werden. [58 S. 9] Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten wird von vielen Autoren, u. a. Hartert und Perlick gefordert, Blut nur in auf 37°C vorgewärmte Küvetten zu geben. [41 S. 196, 71 S. 80] Damit die Temperatur auch bei längeren Transportwegen, wie sie in Kliniken durchaus mit dem Blut zurückzulegen sind, konstant gehalten werden kann, konstruierten Petersen et al. [72 S. 329] einen transportablen Wärmespeicher. Daran konnte man sehen wie aufwendig es damals war, die Thrombelastographie zu betreiben.

#### 4.2.4 Auswertung der Thrombelastographie.

##### 4.2.4.1 Die von Hartert definierten Konstanten

Um das Thrombelastogramm interpretieren zu können, werden charakteristische Abschnitte des Thrombelastogramms unterschieden. Dabei werden in der Literatur unterschiedliche Bezeichnungen für die einzelnen Konstanten verwendet, worauf weiter unten eingegangen werden soll. Hier die Original- Konstanten nach Hartert [41 S. 196] (Abb.4):

Als Reaktionszeit  $r$  wird der Abschnitt vom Starten der Uhr bis zu dem Zeitpunkt bezeichnet, an dem die beiden Schenkel des Thrombelastographen 1mm Abstand erreicht haben. Die Uhr wird gestartet, wenn der erste Tropfen Blut in die Küvette fällt. Bei Verwendung von Plasma gilt der Zeitpunkt der Rekalzifizierung als Startpunkt. Die Gerinnselbildungszeit  $k$  erstreckt sich vom Ende der Reaktionszeit bis zu dem Zeitpunkt, da die Schenkel bis auf 20mm auseinanderweichen. Die maximale Amplitude  $a$  wird an der Stelle des Graphen abgegriffen, an der die Schenkel des Thrombelastogramms am weitesten auseinanderweichen. Da sich die Breitenzunahme des Thrombelastogramms und die Gesamtelastizität des Gerinnsels nicht linear verhalten, erhält man die maximale Elastizität  $m\epsilon$  indem man sie aus  $a$  durch folgende Formel berechnet:

$$m\epsilon = \frac{(100 \times a)}{(100 - a)} \quad [41 \text{ S. } 198]$$

#### 4.2.4.2 Andere Konstanten

Wie bereits erwähnt, gab es keine einheitliche Bezeichnung der verschiedenen Abschnitte des Thrombelastogramms. So wurden außer den ursprünglich von Hartert eingeführten Konstanten bald zusätzliche Bezeichnungen vorgeschlagen, die unterschiedliche Verwendung fanden. Auch Harterts  $r$ ,  $k$  und  $m\epsilon$  wurden nicht einheitlich nach dessen Nomenklatur gebraucht. So bezeichneten Marchal et al. die Reaktionszeit  $r$  in deren Veröffentlichungen als Thromboplastinkonstante. Die Thrombusbildungszeit  $k$  wurde mit dem Namen Thrombinkonstante, sowie  $m\epsilon$  nicht als maximale Elastizität, sondern als maximale Dynamik bezeichnet. [68 S. 31]

Die in der Literatur am häufigsten gebrauchte neue Konstante ist der von Della Santa eingeführte Wert  $r+k$ . Auch dessen Thrombelastographie-Index I fand einige Verwendung. Dabei wurde vom Nullpunkt von  $r$  die Tangente an einen der beiden Kurvenschenkel gezogen. Der Tangens des Winkels  $\alpha$ , der sich zwischen der Horizontalen und der Tangente aufspannt, ergibt mit einem Koeffizienten multipliziert den Index I. [4 S. 113] Eine andere Definition des Index schlug Cappelletti vor, der durch die Formel  $\frac{(r+k)}{m\epsilon}$  mit einer einzigen Zahl Information über den Gerinnungsstatus geben wollte. [19 S. 138] Nach Durchsicht der mir vorliegenden Literatur fand dieser Index jedoch keine Verwendung.

Keine einheitliche Nomenklatur findet sich auch bei weiteren Konstanten. Die Zeit vom Beginn des Auseinanderweichens der Schenkel bis zum Erreichen von  $m\epsilon$  wird einerseits als  $S$  [68 S. 33], an anderer Stelle als  $T$  [16 S. 20], als  $k_2$  [4 S. 113], als  $t_{\epsilon_{\max}}$  [10 S. 159] oder als  $t_{m\epsilon}$  [92 S. 652] bezeichnet. Um den weiteren Verlauf des TEG besonders bezüglich der Retraktion besser beschreiben zu können, wurden weitere Konstanten eingeführt.  $B^{30}$ ,  $B^{60}$ ,  $B^{90}$ ,... bezeichnete die Breite des Thrombelastogramms nach der verstrichenen Zeit in Minuten [4 S. 113], genauso wie  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$ ,  $\epsilon_4$ ,... dieselbe nach Stunden. [92 S. 652] Die gesamte Zeitspanne der Retraktion von  $m\epsilon$  bis zum völligen Parallellaufen der beiden Schenkel wird von Marchal et al.  $R_c$  genannt. [68 S. 34]

Auch zur Abschätzung der Fibrinolyse wurden neue, teilweise irreführende Bezeichnungen eingeführt. Die Zeitspanne zwischen  $m\epsilon$  und dem Punkt der kompletten Lyse wurde nach de Nicola  $F$  genannt [16 S. 21], während diese bei Bierstedt  $tF_z$  (Fibrinzerfallszeit) hieß. Die Zeit

von der Gerinnungsauslösung bis zur Lyse bezeichnete Bierstedt mit tF (Fibrinolysezeit). [10 S. 159] Häufiger verwendet wurde auch der Wert f, der bei der Erfassung der Fibrinolyse die Zeit von dem Punkt, an dem die Schenkel noch 10mm Abstand aufweisen, bis zum Punkt der kompletten Lyse angibt. [16 S. 21] Einen neuen Wert, der vor allem die Betrachtung der Fibrinolyse bei nur geringer lytischer Aktivität erleichtern soll, führte Stacher ein. Er bestimmt die Halbwertszeit  $L_{A/2}$  der Amplitude  $m_{\epsilon}$  als Maß für die Aktivität der Fibrinolyse. Dabei trägt er die  $m_{\epsilon}$ -Werte des Thrombelastogramms auf einachsig logarithmisches Papier ( $m_{\epsilon}$  logarithmisch auf die Ordinate, die Zeit linear auf die Abszisse) und beobachtete, dass sich spätestens ab der dritten Stunde nach Beginn der Thrombusbildung eine Gerade ergibt. Aus dieser lässt sich rechnerisch oder zeichnerisch die Halbwertszeit  $L_{A/2}$  ermitteln. Bei einer mittleren  $L_{A/2}$  von 12h deuten darunter liegende Werte eine erhöhte, und darüber liegende eine verminderte fibrinolytische Aktivität an. [82 S. 259]

Um Überblick über die Vielzahl an verwendeten unterschiedlichen Bezeichnungen zu bekommen, wurde ein Großteil dieser in Abb.4 dargestellt.

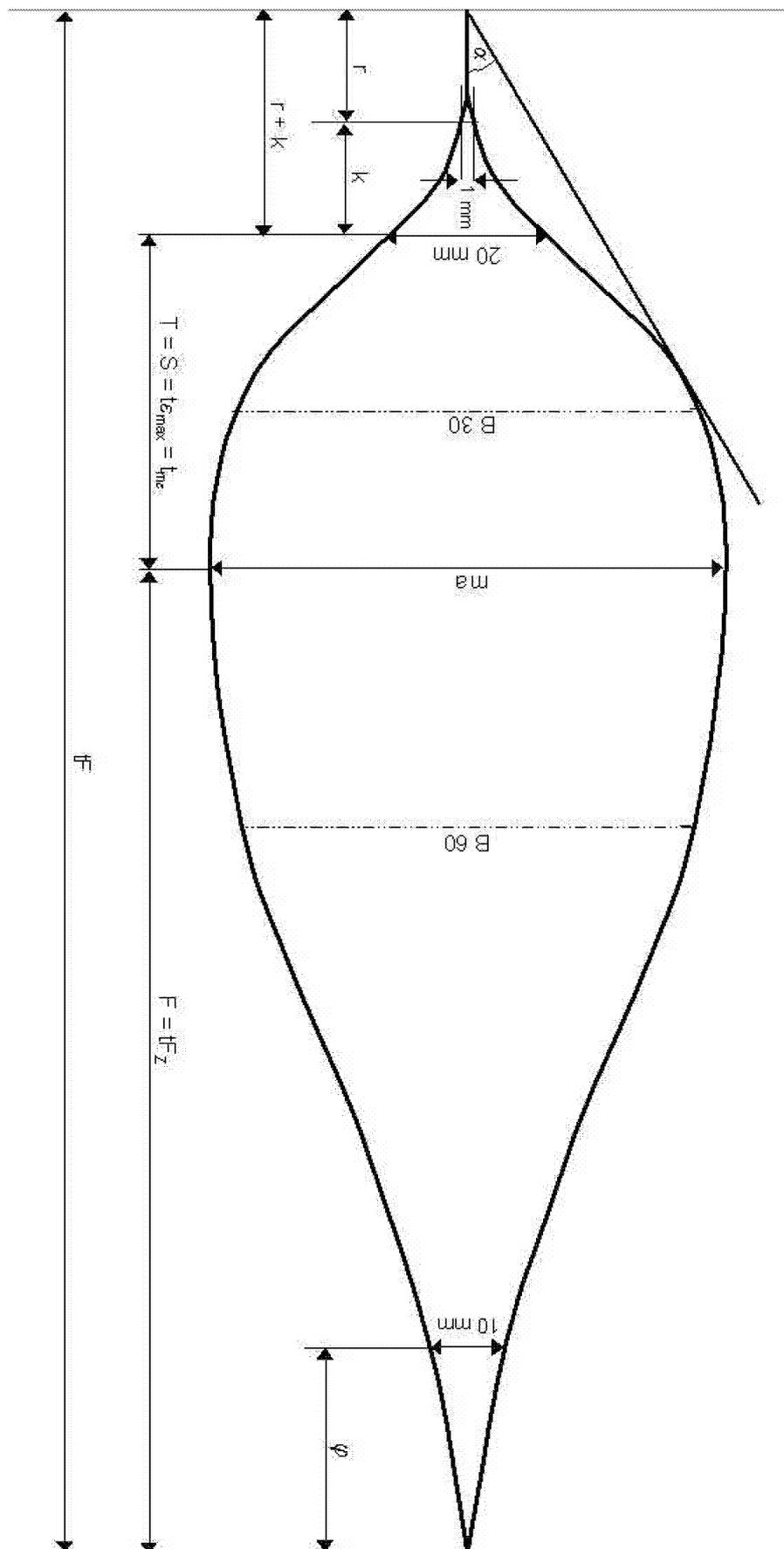


Abb: 4: Die Konstanten des Thrombelastogramms.

#### 4.2.5 Die Blutentnahme und ihre Fehlerquellen.

Fast ausnahmslos wird in den durchgesehenen Arbeiten darauf hingewiesen, wie enorm wichtig die Technik der Blutentnahme für die Präzision und Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist. Auch die evtl. Verarbeitung (Zitrierung, Rekalzifizierung) und der weitere Umgang (Einfüllen, Abdecken mit Paraffinöl) sollte nach vergleichbaren Schemata ablaufen. Wichtig ist es, darauf zu achten, dass bei der Entnahme die Beimengung von Gewebsthrombokinase vermieden wird. [42 S. 328] So führen Hämatombildung [41 S. 196], Abnahme bei schwierigen Venenverhältnissen [86 S. 91] und mehrere Abnahmeversuche mit einer Nadel [23 S. 489] zu unbrauchbaren Proben. Ebenso ist ein zweiter Punktionsversuch in die selbe Vene zu vermeiden [71 S. 79], sowie bei weiteren Einstichversuchen darauf zu achten, dass die Entnahme nur distal der vorhergehenden erfolgt. [102 S. 5] Die ersten Tropfen einer Blutentnahme sind immer zu verwerfen.

Um Aktivierung von Gerinnungsfaktoren zu vermeiden, wird es in Übereinstimmung für wichtig gehalten, dass Blut von der Abnahme bis zum Einsetzen in das Gerät nur mit unbenetzbaren Oberflächen in Berührung kommt. So hat man darauf zu achten, dass Nadeln, Röhrchen, Pipetten, Küvetten, usw. aus unbenetzbarem Material (V2A-Stahl) bestehen, oder durch entsprechende Behandlung (Silikonieren) unbenetzbar gemacht werden. Dies bedarf einigen Aufwands, wenn man bedenkt, dass bereits kleinste Beschädigungen der Gefäßwände, wie sie z.B. beim Reinigen (siehe 4.2.8) entstehen, zu artifiziellen Störungen des Thrombelastogramms führen können. Bei Benutzung von gewöhnlichen Kanülen kann es zu einer Schädigung der Plättchen kommen, weshalb konuslose Spezialkanülen verwendet werden müssen. [44 S. 291]

Unterschiedliche Ansichten gab es darüber, inwiefern die Technik des Blutstaus, sowie die Stauungszeit Einfluss auf die Ergebnisse haben. Nachdem von Hartert darüber keine besonderen Vorschriften gemacht werden, sollte nach Marchal et al. [68 S. 14] die Abbindung nicht zu stramm sein und Dunstone et al. [26 S. 228] verwenden gar keinen Stauschlauch um optimale Ergebnisse zu erzielen. Durch zu langen Blutstau werden nach Kirchmayer et al. Veränderungen in den Konstanten  $r$ ,  $k$  und  $m_e$  verursacht [59 S. 318] und Ergebnisse somit verfälscht, wohingegen nach Untersuchungen von Suschke die Stauzeit keinen Einfluss auf die Werte hat. [84 S. 22]

Um all diese technischen und methodischen Anforderungen zu erfüllen, ist viel Zeit- und Arbeitsaufwand von Nöten. Knopp konstruierte zur Vereinfachung der Blutentnahmetechnik zur Thrombelastographie eine Halteklemme. Er stellte fest dass „...im Betriebe einer Klinik die Blutentnahmetechnik zur Thrombelastographie im größeren Umfange in der bisherigen Weise zu umständlich und zeitraubend erschien, im übrigen nur von zwei Personen mit Genauigkeit und ohne Verschmutzung des Patientenbettes durchgeführt werden konnte...“. [60 S. 707] Bei vielen Autoren konnte in diesem Sinne nachgelesen werden, dass die Verfälschung der Resultate durch nicht einwandfreie Technik der Blutentnahme als großer Nachteil der Thrombelastographie empfunden wurde. [65 S. 445] Einigen Autoren zufolge spielt auch der Zeitpunkt der Blutentnahme eine Rolle. So sollte nach Keller [58 S. 811] die Blutentnahme immer morgens früh, außerdem nüchtern und bevor der Patient sich körperlich betätigt hat, ausgeführt werden.

Übereinstimmend sind die Ansichten darüber, dass Kapillarblut, wegen der starken Beimengung von Gewebsthrombokinasen für Untersuchungen unbrauchbar ist, obwohl Hartert anfangs noch beschrieb, dass die Verwendung von Kapillarblut in Ausnahmefällen möglich sei [41 S. 196], eine Meinung, die er später selbst revidierte. [45 S. 406] Nach der Abnahme wird, im Falle der Verwendung von Vollblut, die Küvette zu zwei Drittel gefüllt. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass sich keine Blasen bilden, die ein Stufenphänomen (siehe 4.3.5.1) vortäuschen können. [21 S. 12] Um das Substrat vor Austrocknung zu schützen, wird darauf eine Schicht Paraffinöl gegeben. Bei Vergessen der Übersichtung mit Paraffinöl kommt es zu artifiziellen Veränderungen.

#### 4.2.6 Vollblut oder Plasma als Substrat

Als einen der größten Vorteile der Thrombelastographie strich Hartert die Tatsache heraus, dass unverändertes Vollblut für die Untersuchungen verwendet wird, im Gegensatz zu den bisherigen Verfahren, die fast ausschließlich mit Oxalatplasma durchgeführt wurden. [37 S. 578] Auch für andere Autoren gibt Vollblut ein physiologisches Bild [5 S. 327], da dort die Gerinnung ohne jeglichen künstlichen Zusatz im natürlichen, unverdünnten Milieu abläuft. [94 S. 328] Nachteilig an der Zitratplasma-Methode ist, dass alle Manipulationen, die bei der Zitrierung und Rekalzifizierung vorgenommen werden müssen, Oberflächenberührungen zur Folge haben und damit die Physiologie des Gerinnungssystems stören. [72 S. 328] Die Verwendung von Natriumzitrat in unterschiedlichen Konzentrationen führt dazu, dass die

Werte schlecht vergleichbar sind. So gibt Hartert einen Zusatz von 2:10 an, während andere Autoren Konzentrationen von 1:10 verwenden. [4 S. 113] Außerdem werden kalziumunabhängige Reaktionen, die schon vor der Rekalzifizierung ablaufen, nicht erfasst [94 S. 343], und je nachdem aus welcher Tiefe des Plasmas die zu prüfende Portion heraus pipettiert wird, ergeben sich unterschiedliche Thrombozytenzahlen, was typische Veränderungen im Thrombelastogramm hervorruft. [49 S. 427, 4 S. 113]

Aber auch die Vollblutmethode erfuhr Kritik. Der Hämatokrit beeinflusst den mε-Wert. Deshalb wurde von deMatteis et al. [15 S. 74] folgende Formel zur Berichtigung vorgeschlagen, welche aber in der überblickten Literatur keine Verwendung fand:

$$\text{Korrigierte m}\epsilon = \frac{(\text{beobachtete m}\epsilon \times 100)}{(100 - \text{Hämatokrit})}$$

Stufenphänomene (siehe 4.3.5.1), die das Auswerten von Thrombelastogrammen erschweren können, sind in Vollblut viel stärker ausgeprägt als in Zitratplasma, wo sie häufig ganz fehlen. Auch die Verunreinigung mit Gewebsthrombokinase wirkt sich auf das Vollblut-Thrombelastogramm in größerem Maße aus. Durch Gebrauch von Zitratplasma könnten diese Fehlermöglichkeiten also eingeschränkt werden. [101 S. 105, 51 S. 19] Oxalatblut sollte nicht verwendet werden, da sich bei der Rekalzifizierung unlösliches Kalziumoxalat bilden kann, was als „innere Oberfläche“ Einfluss auf das Thrombelastogramm hat. [78 S. 37]

Der augenscheinlichste Nachteil der Verwendung von Vollblut, welches ja unmittelbar nach der Abnahme in den Apparat eingesetzt werden muss, ist die Tatsache, dass sich das Gerät in unmittelbarer Nähe der Patienten befinden muss, um möglichst wenig Zeit bis zum Einsetzen der Probe zu verlieren. Das ist der Grund, warum in der Praxis häufig Zitratplasma bzw. -blut verwendet wird.

#### 4.2.7 Die Normalwerte der Thrombelastographie

Die Vielzahl an unterschiedlichen Methoden bezüglich der vorangegangenen Kapitel bedingt auch eine große Variation in der Angabe von Normalwerten für die einzelnen Messgrößen der Thrombelastographie. Da die Unterschiede in der Verfahrensweise damals nicht zu standardisieren schienen, wurde von Toledo et al. vorgeschlagen, dass jedes Labor seine eigenen Normwerte aufstelle und die gefundenen Werte darauf beziehe. [86 S. 98] Natürlich unterscheiden sich die Normwerte bei Verwendung von Vollblut zu denen von Zitratblut oder Zitratplasma.

Um die Unterschiede in den Normwerten der einzelnen Autoren deutlich zu machen, sind sie in Tab.1 gegenübergestellt. Dabei habe ich Zusammenstellungen von Hartert et al. [36 S. 38] und Schneider et al. [78 S. 36] verwendet und diese durch von mit in der Literatur gefundene Werte ergänzt. Alle Angaben für r und k sind in Minuten umgerechnet, sowie alle a-Werte gemäß Harterts Umrechnungstabelle [41 S. 199] in Werte für mε.

Tab.1: Normwerte bei Verwendung von Vollblut

	<b>r (min)</b>	<b>k (min)</b>	<b>mε</b>
Hartert [47 S. 424]	8,7±0,3	3,3±0,33	122±6,2
Fuchsig, Benzer [32 S. 111]	8,7 ) <sup>2</sup>	4,3 ) <sup>2</sup>	) <sup>1</sup>
Toledo, Milanes-Lopez [86 S. 90]	5,0-9,0	2,0-4,0	100-257
Von Kaulla [91 S. 226]	8,0-9,0	3,5 ) <sup>2</sup>	117-163
Della Santa [47 S. 424]	8,8±0,57	3,7±0,42	) <sup>1</sup>
Marchal et al. [68 S. 31]	7,5-10,75	2,25-4,25	100-167
Beller, Koch , Mammen [4 S. 120]	4,0-6,5	1,0-2,5	150-350

Tab.2: Normwerte bei Verwendung von Zitratplasma

	<b>r (min)</b>	<b>k (min)</b>	<b>mε</b>
Hartert [41 S. 201]	8,0±0,14	6,0±0,54	100±0,9
Walther, Volhard [92 S. 652]	12,3±2,6	6,1±1,2	105±17
Beller, Koch, Mammen [4 S.115]	9,0-14,0	5,0-8,0	80-180
Schneider, Rodemund, Egle [78 S. 38]	12,4±1,6	5,9±1,0	108±17,7
Breddin, Röttger [13 S. 811]	10,5-14,5	4,0-6,0	90-150

Tab.3: Normwerte bei Verwendung von Zitratblut

	<b>r (min)</b>	<b>k (min)</b>	<b>mε</b>
Hartert [36 S. 38]	4,0 ) <sup>2</sup>	2,0 ) <sup>2</sup>	100 ) <sup>2</sup>
Schneider et al. [78 S. 40]	8,4±1,0	4,1±0,8	109±17,3
Berghoff, Glatzel [9 S. 145]	6,8±0,2	3,9±0,7	95±2,1

)<sup>1</sup> bei den Autoren keine Angabe für mε;

)<sup>2</sup> bei den Autoren keine Angabe für die Abweichungsbreite;

Leichte Unterschiede in den Normwerten sind auch bezüglich verschiedener Altersgruppen festzustellen. So nimmt nach Untersuchungen von Walther et al. vom jugendlichen Alter bis zu etwa 60 Jahren die mittels der Thrombelastographie ermittelte Gerinnungsneigung zu und im höheren Alter wieder ab. Das Geschlecht spielt auch eine Rolle: Frauen haben gegenüber Männern leicht erniedrigte r- und k-Werte und höhere m $\epsilon$ -Werte. [92 S. 653]

#### 4.2.8 Die Reinigung der Küvetten

Übereinstimmend weisen viele Autoren darauf hin, dass eine sorgfältige Reinigung Grundvoraussetzung für exakte Messergebnisse ist. Ungenügendes Säubern oder Verletzen der Oberflächen beim Reinigungsvorgang können erhebliche Auswirkung auf das Thrombelastogramm haben. Suschke unternahm Versuche, bei denen Wattepartikel bzw. Fibrinreste in der Küvette verblieben. Dabei stellte er fest, dass die Konstanten erheblich in Richtung Hyperkoagulabilität beeinflusst werden. [84 S. 13] Nachdem Hartert ursprünglich nur kaltes Wasser, Watte und Fettlöser verwendete [41 S. 200], gebrauchten andere zusätzlich Rei (Waschmittel) und Bariumsulfat. [71 S. 82] Genau diese beiden werden an anderer Stelle angeschuldigt, die Oberflächen der Gefäße zu stark anzugreifen und zu zerkratzen. [84 S. 10] Astrup et al. zogen es vor, die Küvetten eine Stunde in Seifenlauge zu kochen.

Es wurden also verschiedenste Methoden zur Reinigung verwendet, weshalb Loeliger et al. kritisierten, dass das Reinigungsverfahren nicht standardisiert wurde, wo doch nach ihren Untersuchungen die r-Werte zwischen 12 und 24 Minuten schwankten, je nach welcher Methode die Instrumente gesäubert werden. Ein weiterer Nachteil war nach deren Meinung, dass der Prozess der Reinigung zu viel Zeit beansprucht (für eine Küvette 5min). [66 S. 570]

Der Zeitaufwand für die Erstellung eines Thrombelastogramms wurde auch an anderer Stelle bemängelt: Bedingt durch die zu kleine Kapazität können nur drei Bestimmungen gleichzeitig laufen. Bis zum Einsetzen der nächsten Probe vergeht durch den technischen Aufwand weitere Zeit. Besonders bei der Analyse des fibrinolytischen Systems dauert es oft bis zu 24 Stunden bis ein endgültiges Resultat vorliegt. Einige Autoren fordern, dass jeweils Dreifachbestimmungen einer Probe durchgeführt werden sollen, um zuverlässige Resultate zu erhalten. Bei Berücksichtigung dessen ist der Aufwand für eine Bestimmung schon erheblich. [58 S. 811, 65 S. 441, 24 S. 113, 23 S. 499]

### 4.3 Das Thrombelastogramm bei verschiedenen Gerinnungsstörungen

Nachdem die Methodik der Thrombelastographie, sowie deren Unterschiede und Probleme besprochen sind, wenden wir uns nun der Bedeutung der Thrombelastographie für das Studium der Blutgerinnung zu. Nach übereinstimmender Meinung kann die Thrombelastographie zwar die spezifischen Methoden für die quantitative Bestimmung der einzelnen Gerinnungsfaktoren nicht ersetzen, jedoch kann die Thrombelastographie als globale Methode der Blutgerinnungsanalyse Auskunft über den Zustand der Gerinnbarkeit geben und durch charakteristische Bilder auf spezifische Gerinnungsdefekte hinweisen.

Allgemein zeigt sich eine Herabsetzung der Gerinnbarkeit in einer Verlängerung von  $r$  und  $k$ , sowie einer Abnahme von  $m\epsilon$ . Eine Erhöhung der Gerinnbarkeit drückt sich durch Verkürzung von  $r$  und  $k$  sowie einer Zunahme von  $m\epsilon$  aus. Im Folgenden sollen einige häufig behandelte Gerinnungsstörungen und die Auswirkungen auf das Thrombelastogramm besprochen werden. [61 S. 26, 75 S. 565, 19 S. 138]

#### 4.3.1 Das Thrombelastogramm bei Thrombopenie und Thrombopathie

Ein charakteristisches Bild ergibt sich bei Thrombopenien bzw. Thrombopathien mit normaler Thrombozytenzahl. Am deutlichsten ist die Erniedrigung der  $m\epsilon$ -Werte,  $k$  erfährt eine Verlängerung und  $r$  bleibt konstant. Diese Veränderungen wurden von den meisten festgestellt. [34 S. 313, 44 S. 288, 55 S. 1250] Andere bemerken zumindest bei extremen Thrombopenien eine Verlängerung auch von  $r$ . [68, S. 77, 21 S. 37] Allerdings lässt sich eine Thrombopenie bzw. -pathie bei  $m\epsilon$  im Normbereich nach deNicola nicht ausschließen. [21 S. 40] In diesem Sinne auch die Beobachtungen von Sommer, der befand, dass die  $m\epsilon$ -Werte im allgemeinen erst bei einer Verminderung der Plättchenzahl unter die Hälfte der Norm pathologisch ausfallen. [80 S. 22] Besonders schwere Thrombopenien führen nach Marchal et al. Zur Ausbildung eines Schattens in der Mitte des Diagramms in Verlängerung von  $r$  (siehe 4.3.5.2).

#### 4.3.2 Das Thrombelastogramm bei Hämophilie

Eines der Krankheitsbilder, das in der von mir überblickten Literatur am häufigsten in Zusammenhang mit der Thrombelastographie untersucht wurde, ist die Hämophilie, die auf einem x-chromosomal rezessiv vererbten Mangel an Faktor VIII (Typ A) bzw. Faktor IX

(Typ B) beruht. Dabei wurde gerade die Thromboplastinzeit nach Quick für nicht geeignet gehalten, spezifische Aussagen bezüglich der Diagnose machen zu können. [14 S. 463]

Auch die Eignung der Thrombelastographie zur Aufdeckung von Gerinnungsdefekten, die auf dem Mangel eines oder mehrerer Faktoren der Gerinnung beruhen, war umstritten. So stellten Beller et al. fest, dass „...das Thrombelastogramm keine Differentialdiagnose eines plasmatischen Gerinnungsübels zulässt“. [3 S. 142] Anderen zufolge ergibt im Thrombelastogramm der Mangel an Faktor VIII bzw. IX ein charakteristisches Bild, mit dem sich die Diagnose „Hämophilie in überzeugender Weise objektivieren lässt“. [13 S. 810]

Übereinstimmend berichten alle Autoren von einer auffälligen Verlängerung der Reaktionszeit  $r$  und der Gerinnselfbildungsgeschwindigkeit  $k$ . [17 S. 948, 37 S. 582] Die Werte der Maximalelastizität  $m\epsilon$  bleiben nach Meinung einiger unverändert, [37 S. 582, 45 S. 406, 17 S. 448] während andere oft sogar eine  $m\epsilon$ -Erhöhung feststellen. [19 S. 139, 68, 101] Ein weiteres für die Hämophilie typisches Merkmal ist das Fehlen der sonst auftretenden postmaximalen Thrombuserschaffung. [45 S. 406, 17 S. 448, 21 S. 28] Das heißt, die Schenkel des Thrombelastogramms laufen nach Erreichen der Maximalelastizität parallel weiter, ohne das sonst typische retraktionsbedingte „Sich-Annähern“ zu zeigen. Nicht alle Autoren konnten jedoch dieses Phänomen feststellen. So berichten Beller et al., dass sich bei ihren Untersuchungen von Hämophilie-Patienten die postmaximale Thrombuserschaffung immer nachweisen ließ, bis auf einen sehr schweren Fall. [4 S. 115] Nach diesen Autoren ist damit auch eine Differenzierung von der Hypoprothrombinämie, welche sich nach Hartert [45 S. 410] genau auf dieses Phänomen stützt, nicht möglich.

Als Vorteil gegenüber den bisherigen Methoden erweist sich, dass durch graduelle Unterschiede in der Verlängerung von  $r$  und  $k$  nach Meinung von einigen die Schwere des Krankheitsbilds abgestuft werden kann. [21 S. 28, 4 S. 114] Jedoch ist die Diagnose von milden Formen der Hämophilie mit der Thrombelastographie schwierig bzw. unmöglich. [87 S. 597, 4 S. 114, 19 S. 139] Nach anderer Meinung werden gerade solche unterentwickelten Hämophilien durch die Thrombelastographie schon aufgedeckt, wenn die Gerinnungszeit noch unverändert ist. [68 S. 102] Eine Typisierung der Hämophilie direkt aus dem Kurvenverlauf findet man bei Sommer [80 S. 16]: Während die Hämophilie B nur submaximale  $m\epsilon$ -Werte erreicht, überschreitet das  $m\epsilon$  der Hämophilie A die Norm, um sich

später wieder an diese anzunähern. Alle anderen Arbeiten, die sich mit diesem Thema beschäftigten, schließen jedoch eine Differenzierung der Hämophilie-Typen mittels des Thrombelastogramms aus. [4 S. 114, 19 S. 139, 21 S. 22]

#### 4.3.3 Das Thrombelastogramm bei thrombophilen Zuständen

##### 4.3.3.1 Thrombo-Embolie: Früherkennung mit der Thrombelastographie?

Kein Thema wurde bezüglich der Thrombelastographie so kontrovers diskutiert, wie das der Thrombo-Embolie-Früherkennung und -Prophylaxe. Die postoperative Thrombo-Embolie war im überschaubaren Zeitraum per se Gegenstand vieler Arbeiten. Zum einen war es weitgehend gelungen, andere postoperative Probleme, wie Infektionen, Blutverluste oder Kreislaufkomplikationen in Griff zu bekommen, die Thrombo-Embolie jedoch wurde weit weniger beherrscht und war in manchen Gegenden zur häufigsten postoperativen Todesursache geworden. Zum anderen gab es durch die medikamentöse Antikoagulation eine neue, noch wenig erforschte Methode der Prophylaxe und Therapie, die im Begriff war, die damals noch häufig gebrauchte Anwendung von Blutegeln und Elastoplastverbänden zu ersetzen. Auch andere Methoden, wie die perkutane Prophylaxe mit Hirudoidsalbe wurden damals erprobt.

Eine generelle Antikoagulantien-Prophylaxe bei allen Operierten wurde wegen Nebenwirkungen bzw. im Falle von Heparin auch aus wirtschaftlichen Gründen nicht durchgeführt. So wurde die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe teils nach klinischen teils nach gerinnungsphysiologischen Kriterien gestellt. Es gab jedoch keinen Gerinnungstest, der in der Lage war, zuverlässig Thrombo-Embolien vorherzusagen. Der Quick-Test, sowie auch die Bestimmung von Einzelfaktoren können nach breiter Meinung diese Vorhersage nicht (zuverlässig) leisten. [97 S. 1063, 43 S. 1108, 19 S. 140, 40 S. 799] Es interessierte, ob die Thrombelastographie in dieser Frage Hilfestellung geben kann. Das Urteil darüber reichte von „bisher sicherstes Zeichen für eine drohende Thrombose“ [103 S. 606] bis dahin, dass eine Thrombose „durch die Thrombelastographie allein nicht voraussehbar ist“. [31 S. 605]

Das thrombophile Bild hat im Thrombelastogramm folgendes Aussehen: Verkürzte Werte für  $r$  und  $k$  (bzw.  $r+k$ ) und erhöhte für  $m\epsilon$ . [34 S. 313, 21 S. 68, 17 S. 452, 18 S. 300, 35 S. 854, 25 S. 436] (Abb.5) Nach den Untersuchungen von Runge et al. geht der Manifestation einer

Thrombo-Embolie stets eine Verkürzung im r-Wert, den diese für den empfindlichsten halten, voraus, [76 S. 388] während der Quick-Wert unbeeinflusst bleibt. Bei Zacherl wird dieses Ergebnis bestätigt. Schon Tage vor dem Manifestwerden zeigt sich das charakteristische Thrombelastogramm. [103 S. 606] Schließlich meint auch Hartert, eine gefährliche Gerinnungsneigung mittels der Thrombelastographie in fast allen Fällen zu erkennen [43 S. 1108] und auch nach Sheeny et al. geht einer Thrombose in über 80% das typische thrombelastographische Bild voraus. [79 S.928]

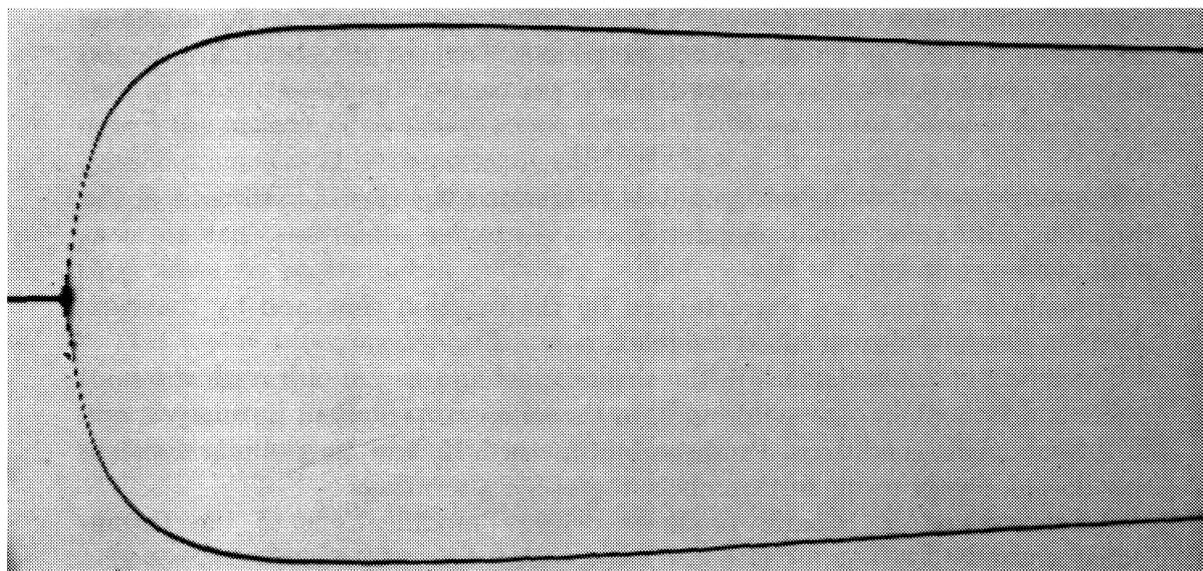


Abb.5: Das Thrombelastogramm bei Thrombophilie.

Konkrete Werte, bei welchen eine Prophylaxe begonnen werden sollte, findet man jedoch selten. Hartert fordert, Antikoagulantien einzusetzen, wenn der r-Wert unter 90% (bzw. 85%) der Norm fällt. [43 S. 1108] Nach Oeri ist es jedoch trotz peinlichster Sorgfalt nicht möglich, die Normalstreuung unter 15% zu drücken. Somit kann ein Absinken der Reaktionszeit auf 85% auch nicht als pathologisch gewertet werden. [70 S. 48] Negativ gegenüber einer Verwendung der Thrombelastographie zur Thrombo-Embolie-Früherkennung äußert sich Holzknicht, der 27 Patienten untersuchte, die wegen eines thromboembolischen Geschehens in der Klinik lagen. Dort konnte er nur bei zwei Patienten Veränderungen im Thrombelastogramm feststellen. [49 S. 427] Ebenso befinden Beller et al. und Fischer et al. die Thrombelastographie für nicht geeignet, eine Thromboseneigung frühzeitig zu erfassen. [4 S. 112, 31 S. 605]

Roemer weist darauf hin, dass die Werte des Thrombelastogramms während der ersten 14 postoperativen Tage für gewöhnlich generell verkürzt seien, und zwar in unterschiedlicher

Ausprägung, je nach Krankheitsbild, Anästhesie- oder Operationsverfahren. Deshalb müssten für jedes Krankheitsbild, jedes Anästhesie- und Operationsverfahren dementsprechend eigene Normwerte festgestellt werden, bevor Abweichungen von diesen als pathologisch gewertet werden können. [74 S. 910] Zacherl schlägt vor, dass wegen des großen Aufwandes von 2-3-tägigen Kontrollen, wie sie von Runge et al. gefordert werden, nur solche Patienten untersucht werden, die klinische Risikofaktoren zeigen oder an welchen ein sehr großer Eingriff durchgeführt wird. [103 S. 606] 2-3-tägige Bestimmungen genügen nach anderer Meinung nicht, um eine lückenlose Kontrolle zu haben. Der dafür notwendige Aufwand einer täglichen Bestimmung führe dazu, „dass der praktische Wert der Thrombelastographie für die Thromboseprophylaxe nicht sehr groß ist.“ [70 S.48] Eine Meinung, die auch Biggs teilte, welche das Thrombelastogramm sehr wohl für verlässlich in dieser Frage hielt, es sei jedoch für einfache Labors zu aufwendig zu betreiben. [11 S. 780]

#### 4.3.3.2 Kontrolle der Cumarin-Therapie mit der Thrombelastographie

Die Thrombo-Embolie-Prophylaxe bzw. -Therapie wurde durch Heparin bzw. Vitamin K-Antagonisten revolutioniert. Gerade bei der Verwendung von Antikoagulantien vom Cumarintyp konnte man damals noch nicht auf lange Erfahrung zurückblicken. Einigkeit bestand aber über die unbedingte Notwendigkeit der Gerinnungskontrolle unter laufender Therapie. Bislang erfolgte diese hauptsächlich mit dem Quick-Test und blieb auch nach Einführung der Thrombelastographie für einige Autoren die Methode der Wahl zur Kontrolle der Cumarin-Therapie. [7 S. 1160, 77 S. 1243] Andere kritisierten, dass die Gesamt-Gerinnungssituation nicht durch Bestimmung einzelner Faktoren beurteilt werden kann, wie es durch den Quick-Test geschieht, sondern dass nur globale Methoden wie die Thrombelastographie dazu in der Lage sind. [52 S. 1077, 90 S. 308, 98 S. 901] Außerdem beeinflusst die Cumarin-Therapie außer den Faktoren II und VII, die der Quick-Test in der Lage ist zu erfassen, auch weitere Faktoren wie z.B. IX und XII, welche Quick kaum erfasst. [42 S. 328]

Ob das Thrombelastogramm seinerseits die Cumarin-Therapie überwachen kann, wurde kontrovers diskutiert. Die Parameter zur Kontrolle sind r und k, welche unter Cumarin-Therapie eine Verlängerung erfahren. [38 S. 831, 37 S. 582, 63 S.3]  $\text{m}\epsilon$  hingegen ändert sich nach Auffassung der meisten gar nicht, [37 S. 582] ist nach anderer Meinung vermindert [8 S. 82] oder sogar leicht erhöht. [28 S. 407] Auch Hartert selbst berichtet von einer leichten  $\text{m}\epsilon$ -

Erniedrigung, [42 S. 340] obwohl er vormals eine Minderung von  $m\epsilon$  verneinte. [37 S. 582] Er gibt als aussagekräftigsten Wert  $r+k$  an. [47 S. 424, 42 S. 340] Andere finden die Werte  $r$  und  $k$  unterschiedlich beeinflusst, abhängig davon welches Cumarin (Dicumarol, Marcumar, Coumadin) verwendet wird. [28 S. 407]

Nur in wenigen Arbeiten findet man Angaben über den therapeutischen Bereich, in dem die Werte des TEG unter einer Cumarin-Therapie liegen sollten. Loeliger betrachtet den  $r$ -Wert und erzielt mit  $r$ -Verlängerungen von vorher 7-14 min auf nachher 16-20 min gute Resultate. Hartert betrachtet  $r+k$  und stimmt die Dosierung des Cumarins so ab, dass die  $r+k$ -Werte zwischen 150% und 250% der Norm erhöht sind. [65 S. 445] Auch Marchal et al. erhalten ähnliche Ergebnisse. Sie erhöhen den  $r+k$ -Wert bei Normwerten von 10-14,5 min auf Werte zwischen 18 und 28 min., [68 S. 133] legen aber zusätzlichen Wert darauf, dass der  $m\epsilon$ -Wert im Normbereich ist.

Nach Hartert ist die Thrombelastographie durchaus in der Lage anstelle des Quick-Tests als alleinige Kontrollmethode für die Cumarin-Therapie eingesetzt zu werden. Gegenüber dem Quick-Test erweist sich das Thrombelastogramm in vielen Fällen als zuverlässiger, in denen es trotz Quick-Wertes im therapeutischen Bereich einerseits Cumarin-Resistenz im Sinne von Hyperkoagulabilität andererseits hämorrhagische Zustände infolge Überdosierung aufdecken kann. [40 S. 802] Auch andere bevorzugen die Thrombelastographie, da der Quick-Test nicht imstande ist, den wirklichen Grad der Antikoagulation anzuzeigen. [27 S. 1213, 52 S. 1079, 65 S. 457]

Doch trotz seiner Befürworter hat sich das Thrombelastogramm in der Überwachung der Cumarin-Therapie nicht einheitlich durchgesetzt. Viele Autoren halten die Veränderungen, die das Thrombelastogramm auf Cumarin-Einfluss zeigt, für zu gering, so dass sie den Quick-Test weiterhin als Methode der Wahl anwenden. [28 S. 410, 7 S. 1160, 77 S. 1243, 8 S. 82] Bei dieser Vielzahl an teilweise völlig unterschiedlichen Meinungen zu diesem Thema bleibt sicher unbestritten, dass sich Thrombelastographie und Quick nicht immer gleichsinnig im Verlaufe einer Therapie verhalten. Gerade aus dieser Diskrepanz zwischen den beiden Tests kann schließlich Nutzen gezogen werden, indem man bei gleichzeitiger Anwendung aus dem Gesichtswinkel verschiedener Faktorengruppen eine differenzierte Auskunft über den Effekt der Prophylaxe erhält, wie Hartert schließlich vorschlägt. [42 S. 341]

#### 4.3.3.3 Kontrolle der Heparin-Therapie mit der Thrombelastographie

Bei den Vitamin K-Antagonisten war man sich einig, dass eine lückenlose Kontrolle der Gerinnung unerlässlich ist. Heparin war damals, vor allem wegen hoher Kosten, noch nicht generell nutzbar und vorerst nur Notfällen vorbehalten. Obwohl einige eine ständige Kontrolle unter Heparintherapie nicht für nötig hielten, [97 S. 1059] glaubten andere, dass die Überwachung zumindest bei längerer Behandlung unentbehrlich sei. [40 S. 801, 7 S. 1060]

Die Heparin-bedingten thrombelastographischen Veränderungen bestehen in einer teilweise extremen r und k-Verlängerung. [42 S. 331, 57 S. 331] Im Gegensatz zu den Cumarinen senkt Heparin auch den m $\epsilon$ -Wert deutlich. [21 S. 76] Hartert schließt daraus, dass unter Heparin anders als unter Cumarinen der Gerinnungsthrombus nicht nur verlangsamt gebildet wird sondern auch eine verminderte Festigkeit aufweist. [38 S. 832] Nur an einzelnen Stellen wird der Thrombelastographie die Fähigkeit zur Kontrolle der Heparintherapie abgesprochen. Nach Merz weist die Thrombelastographie bei höheren Heparin-Dosen einen zu großen Fehler auf und macht somit eine Therapieüberwachung unmöglich. [69 S. 243] Von den meisten jedoch wird die Thrombelastographie für äußerst geeignet gehalten, die Heparin-Wirkung anzuzeigen. [6 S. 243]

Eine interessante Besonderheit der Heparinwirkung wird mittels Thrombelastographie-Kontrolle offenbar. Bei kleinsten Heparin-Dosen ist die r-Zeit deutlich unter die Norm verkürzt. [37 S. 582, 38 S. 832, 42 S. 333] Das heißt, vor allem gegen Ende der Therapie, wo die Heparinspiegel in diesen Bereich abfallen können, ist u.U. mit einer Hyperkoagulabilität zu rechnen. Um also der Gefahr der Unterdosierung entgegenzutreten, sind Thrombelastographie-Kontrollen unerlässlich. [7 S. 1159]

#### 4.3.4 Das Thrombelastogramm bei Fibrinolyse

Die Fibrinolyse als spontanes Ereignis und vor allem die pharmakologisch induzierte Fibrinolyse waren im überschauten Zeitraum Gegenstand vieler Forschungen. So war man damals im Begriff, neben der medikamentösen Antikoagulation auch eine fibrinolytische Therapie zu entwickeln. Substrate wie Streptokinase und Urokinase wurden auf Wirksamkeit überprüft. Dabei war eine Methode zur Überwachung des gesamten Fibrinolyse-Prozesses von Nöten. Wie schon angesprochen waren die Möglichkeiten bis zur Einführung der Thrombelastographie sehr begrenzt. (siehe 4.1.7) Die bisherigen Methoden gaben keine

Information über die Qualität des Gerinnsels oder die Art des Auflösungsprozesses. Die einzige Information war die Zeit, die benötigt wird, um das Gerinnsel aufzulösen [89 S. 362] und selbst die Bestimmung dieses Endpunktes war nicht frei von subjektiven Einflüssen, [26 S. 227] da sie meist mit dem bloßen Auge erfolgte.

Mit Einführung der Thrombelastographie entfiel die damit verbundene lange Beobachtungszeit und die Methode erwies sich gerade für die Bestimmung der Fibrinolyse als äußerst wertvoll und präzise [73 S. 22, 19 S. 140]: Das neue Verfahren konnte erstens objektiv die Lysezeit bestimmen, zweitens aber gleichzeitig den Verlauf der Fibrinolyse und die verschiedenen Muster, nach denen diese abläuft betrachten. Auch zur Dosisfindung der Fibrinolytika wurde die Thrombelastographie verwendet. [81 S. 1144] So verläuft die Fibrinolyse je nach angewandtem Fibrinolytikum nach charakteristischem Muster. [1 S. 84, 89 S. 368] Bei den vielen Studien zur Nutzbarmachung der verschiedenen Fibrinolytika und deren Vergleich, wurde die Thrombelastographie wegen ihrer Eignung dafür sehr häufig gebraucht. Gerade im Bezug auf die Fibrinolyse wird der Wert der Thrombelastographie übereinstimmend betont. [22 S. 588, 91 S. 237, 12 S. 91, 29 S. 7, 62 S. 1236, 30 S. 550]

Die Wirkung der Fibrinolyse auf das Thrombelastogramm zeigt sich vor allem in der postmaximalen Abnahme von  $m\epsilon$ , bis sich schließlich die Schenkel des Thrombelastogramms wieder berühren. Nur von Imhof et al. wird diese übereinstimmende Ansicht nicht geteilt. Er fand, dass die Fibrinolyse nicht unbedingt mit einer Abnahme von  $m\epsilon$  einhergehen muss. [53 S. 737] Ein häufiger gefundener Nachteil der Thrombelastographie bei der Betrachtung der Fibrinolyse ist nach Meinung einiger Autoren, dass nur komplette, nicht aber partielle Lysen vom Thrombelastogramm erkannt werden. [88 S. 106, 5 S. 334, 73 S. 22] Von Kaulla hingegen hält das Thrombelastogramm sehr wohl für fähig, auch partielle Fibrinolysen zu erfassen. [90 S. 312] Derselbe gibt allerdings an, dass bei sehr stark aktivierter Fibrinolyse keine quantitative Differenzierung mehr möglich ist, da die Fibrinolyse schon beginnt, bevor  $m\epsilon$  erreicht ist. Diese Kritik findet man auch bei Fischbacher. [29 S. 8] Bemängelt wurde außerdem, dass das Thrombelastogramm in Gegenwart von Heparin keinen Aufschluß über die Fibrinolyse gibt. [88 S. 106, 100 S. 334] und keine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Fibrinolyse und Fibrinogenolyse zulässt. [29 S. 9]

## 4.3.5 Besondere Phänomene der Thrombelastographie

### 4.3.5.1 Das Stufenphänomen

Nicht zu verwechseln mit echter Fibrinolyse ist folgendes Bild des Thrombelastogramms, bei dem es in anderer Form zu einer Annäherung der Kurvenschenkel kommt. Bei bestimmten Krankheitsbildern wird als Folge einer zunehmenden Ablösung des Gerinnsels von der Küvettenwand im Thrombelastogramm eine stufenförmige Annäherung beider Kurvenschenkel beobachtet. Die Schenkel zeigen nach Erreichen einer unterschiedlichen Breite wieder einen Parallelverlauf oder aber vereinigen sich vollständig. (Abb.6) Diese Veränderung wird von Winkelmann als „Stufenphänomen“ bezeichnet. [99 S. 262] An anderen Stellen findet man das Synonym „Pseudofibrinolyse“. [5 S. 329] Das Phänomen ist am ausgeprägtesten bei Verwendung von Vollblut zu erkennen. [101 S. 103] Bei Untersuchungen von Marchal et al. und Baumgartner et al. [2 S. 67] mit Plasma wird dieselbe Erscheinung als „Flaschenhalsphänomen“ gedeutet. [68 S. 55] Diese führen die Erscheinung auf die Hyperretraktilität zurück und machen vor allem Thrombozyten für die Erscheinung verantwortlich, während andere eine erhöhte Retraktilität ausschließen und qualitativ veränderte Leukozyten als ursächlich betrachten. [50 S. 114, 91 S. 230, 101 S. 103]

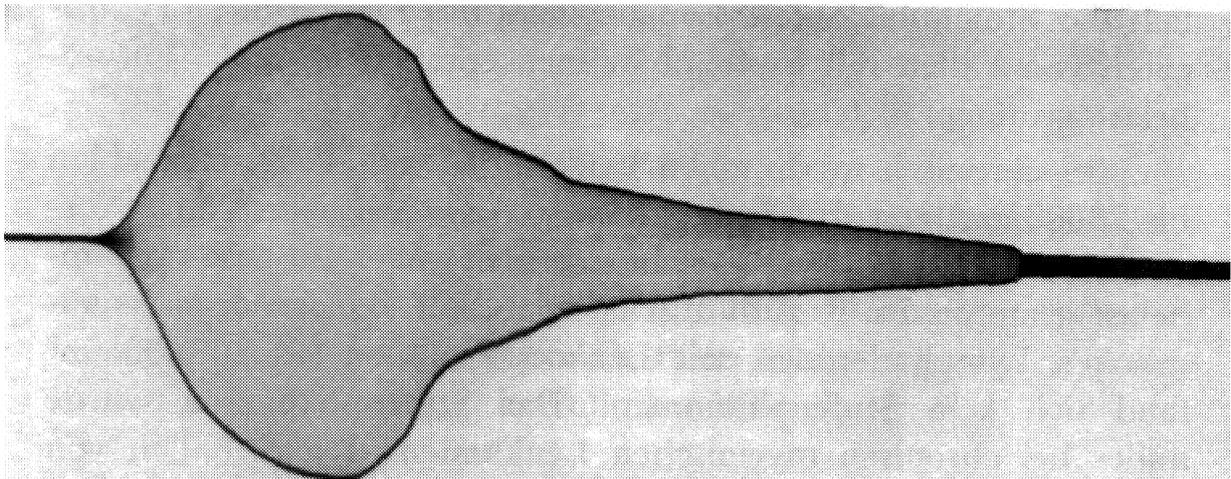


Abb.6: Stufenphänomen bei CML

Die chronisch myeloische Leukämie war das Krankheitsbild, bei dem am häufigsten das Stufenphänomen beobachtet wurde. [93 S. 326, 49 S. 427] Laut Untersuchungen von Hörder et al. treten bei 80% der Fälle typische Veränderungen auf. Weiss stellte fest, dass die Thrombelastographie die erste Methode ist, die mit dem Stufenphänomen einen Gerinnungsdefekt bei der CML nachweisen konnte. Es zeigt damit nach seiner Meinung die

Blutungstendenz der CML-Patienten an, die mit den bisherigen Tests nicht aufgedeckt werden konnte. [93 S. 326] Aber auch bei Urämie [50 S. 114, 91 S. 230] und reaktiven Leukozytosen [99 S. 263] wurde das Stufenphänomen gesehen. Wille konnte es besonders bei Gerinnungsuntersuchungen während Operationen feststellen [96 S. 227, 94 S. 346] und Escudero et al. beobachteten es nach toxischen Dosen von Cumarinen. [28 S. 408]

Ein Nachteil des Stufenphänomens liegt darin, dass damit in vielen Fällen eine echte Fibrinolyse vorgetäuscht werden kann. [101 S. 103, 5 S. 330] Außerdem kann die Beurteilung von thrombozytären Störungen mittels des Thrombelastogramms durch das Auftreten dieser Veränderung erschwert werden, denn teilweise beginnt die stufenweise Näherung der Kurvenschenkel schon bevor der  $m\epsilon$ -Wert erreicht ist. Damit wird eine exakte Auswertung von  $m\epsilon$  unmöglich und das Thrombelastogramm in dieser Fragestellung unbrauchbar. [94 S. 346, 101 S. 105] Auch schlecht gewaschene, bzw. noch nasse Küvetten können dem Stufenphänomen ähnliche Bilder hervorrufen. [68 S. 55]

#### 4.3.5.2 Das Schattenband

Ein anderes besonderes Phänomen der Thrombelastographie wurde 1960 erstmals beschrieben: Bei bestimmten Formen von Thrombopathien bildet sich in Verlängerung der x-Achse ein sogenanntes „Schattenband“ aus (Abb.7).

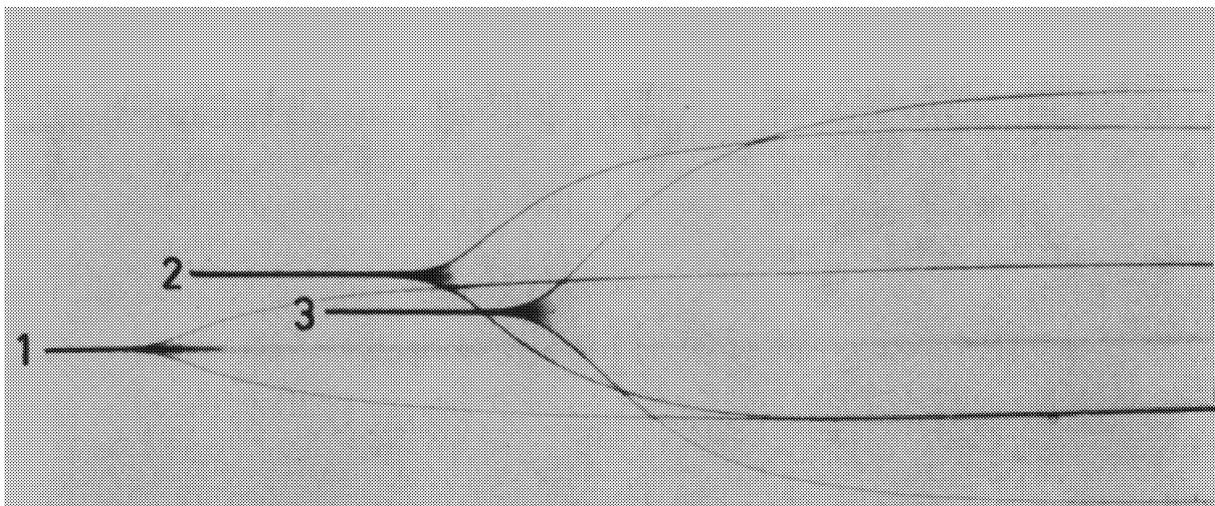


Abb.7: 1: Thrombelastogramm mit Schattenband. 2 u. 3: Normales Thrombelastogramm

Es entsteht dadurch, dass sich die Pendelbewegung des Lichtstrahls in der Mitte der Auslenkung für einige Zeit verlangsamt, der Stift also in dieser Phase den Auslenkbewegungen der Küvette weniger folgt. (Abb.9) Marchal et al. beobachteten diese Erscheinung bei schweren Thrombopenien, [68 S. 74] Labendzinski et Bielski sahen das Schattenband auch bei Thrombelastogrammen von normaler Thrombozytenzahl und führten diese Erscheinung daher auf eine Funktionsschwäche der Thrombozyten zurück. [64 S. 141]

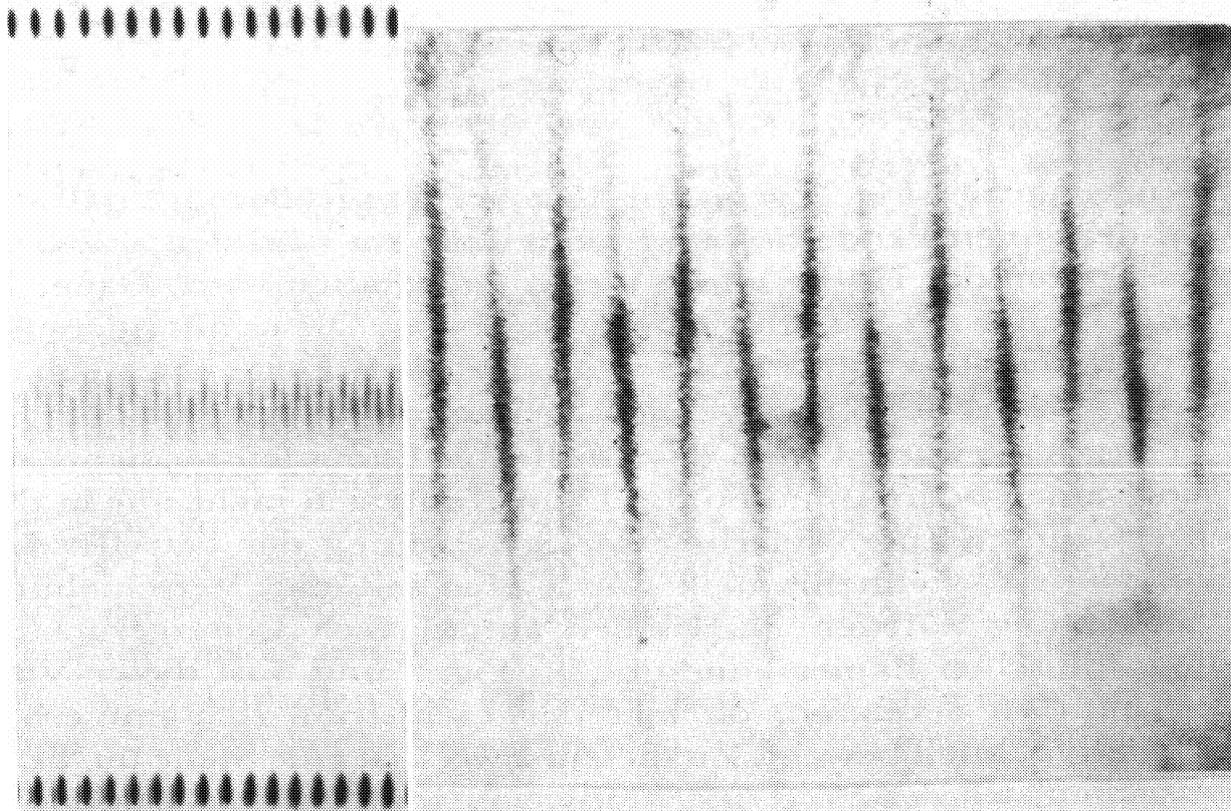


Abb.8: Schattenband in 7-facher und 35-facher Vergrößerung

#### 4.3.6 Modifikationen der Thrombelastographie

##### 4.3.6.1 Der Heparin-Toleranz-Test mit der Thrombelastographie

Seit Harterts Erstbeschreibung der Thrombelastographie 1948 wurden von anderen verschiedene abgewandelte Methoden entwickelt, die zum Ziel hatten, dieses Verfahren noch empfindlicher oder spezifischer zu gestalten. Strobel griff dabei auf ein bekanntes Verfahren zurück, den Heparin-Toleranztest. Dieser beruht auf der Messung der Gerinnungszeit nach Zusatz bestimmter Heparinmengen. Man erreicht dadurch eine deutliche Verlängerung der Gerinnungszeit und kann Veränderungen im Gerinnungsstatus mit weitaus größerer

Genauigkeit erkennen. Die Messungen, die bis dahin mittels der Rekalzifizierungszeit erfolgten, nahm Strobel jetzt mit der Thrombelastographie vor. Der Nachteil der bisherigen Methode, dass die Erfassung des Gerinnungseintritts durch die subjektive Festlegung der Rekalzifizierungszeit an den Untersucher gebunden war, konnte durch die Thrombelastographie ausgeschaltet werden. So wurden die Vorteile der beiden Methoden in diesem Test vereint. [83 S. 384]

#### 4.3.6.2 Die Stauungs-Thrombelastographie

Eine weitere Modifikation der Thrombelastographie geht auf Stacher zurück. Er wollte durch seine Methode der „Stauungsthrombelastographie“ vor allem die Erfassung der Fibrinolyse bei nur leichter fibrinolytischer Aktivität erleichtern, für deren Bestimmung das Thrombelastogramm ja auch von anderen als kaum brauchbar bezeichnet wurde (siehe 4.3.4).

Dabei geht er von der Beobachtung aus, dass nach Anlegen einer Venenstauung von 80mm Hg für 30min die lytische Aktivität zunimmt. Um vergleichbare Größen zu haben, verglich er die Halbwertszeit LA/2 (siehe 4.2.4.2) vor der Stauung mit derselben nach der Stauung, indem er die Werte der ersten gleich 100% setzte und die Abnahme des zweiten in Prozenten des ersten Werts ausdrückte. Als normal fand er eine Abnahme um 50%. Eine Abnahme über 75% bedeutet eine erhöhte, eine unter 20% eine verminderte fibrinolytische Potenz. Stacher setzte das Stauungsthrombelastogramm zur Erkennung fibrinolytischer Blutungen ein. [82 S. 264]

#### 4.3.6.3 Die Rotations-Thrombelastographie

Von Jürgens stammt die Methode der Rotations-Thrombelastographie. Dabei wird durch Rotation von Zitratblut in nicht silikonierten Gefäßen erreicht, dass die Thrombozyten teilweise an der Gefäßwand anheften, andererseits agglomerieren und teilweise zerfallen. Dadurch werden gerinnungsaktive Thrombozytenfaktoren freigesetzt und nach Rekalzifizierung verkürzt sich im Vergleich zu nicht rotiertem Blut die Reaktionszeit sowie die Gerinnselbildungszeit, wohingegen sich die maximale Thrombusfestigkeit erhöht.

So gibt dieses Verfahren vor allem Information über die Thrombozytenfunktion. Auf Thrombasthenien und Thrombopathien, die im nativen Thrombelastogramm ein normales Bild ergeben, reagiert die Rotations-Thrombelastographie viel empfindlicher und trägt zu deren Aufdeckung bei. [96 S. 225] Ein großer Nachteil dieser Methode ist nach Vinazzer die

Notwendigkeit, das Blut zu zitrieren und anschließend zu rekalkifizieren, was wegen des 8-minütigen Rotierens erfolgen muss, um eine Spontangerinnung währenddessen zu vermeiden. Er verbesserte das Verfahren in diesem Punkt und stellte eine modifizierte Form dieser Methode vor:

#### 4.3.6.4 Die Vibrations-Thrombelastographie

Bei Vinazzers Methode der Vibrations-Thrombelastographie ersetzte ein Vibrator, der 100 Schwingungen pro Sekunde erzeugt, die von Jürgens durchgeführte Rotation. Die für die Vibration benötigte Zeit beträgt nur eine Minute, wodurch die Zitrierung überflüssig wird. Die Wirkung auf die Thrombozyten entspricht der der Rotations-Thrombelastographie von Jürgens.

Insbesondere Thrombopathien mit Mangel an Faktor III und Fälle von M. Glanzmann, die im Nativ-Thrombelastogramm unveränderte Kurven ergeben, erfahren nach Vibration typische Veränderungen gegenüber der Norm des Vibrations-Thrombelastogramms. Milde Formen der Hämophilie, die wie bereits diskutiert oft keine Auswirkungen auf das Nativ-Thrombelastogramm zeigen, werden durch die Vibrations-Thrombelastographie aufgedeckt. Außerdem werden Veränderungen der Faktoren IX, XI und XII empfindlich erfasst und die Durchführung erweist sich gegenüber der Rotationsmethode als instrumentell einfacher und rascher. [87 S. 598]

## 5. Diskussion

### 5.1 Formale Kritikpunkte

Zur Zeit ihrer Einführung bot die Thrombelastographie ohne Zweifel völlig neuartige Möglichkeiten bezüglich der Gerinnungsuntersuchung. War es bis dahin nur möglich, Auskunft über Zeitpunkt des Gerinnungseintritts zu erhalten, bekam man mit Hilfe der Thrombelastographie auch Information über die Stabilität des Gerinnungsprodukts, konnte den gesamten Vorgang der Gerinnung lückenlos beobachten und aufzeichnen, sowie Aussagen über Zeit und Verlauf der Fibrinolyse treffen.

Dabei liegt der Vorteil der Thrombelastographie mehr darin, ein Gesamtbild der Gerinnung abzugeben, weniger einzelne spezifische Gerinnungsdefekte bzw. Faktorenmangel

aufzudecken. In der Anfangszeit der Thrombelastographie wurde allerdings immer wieder versucht, die Thrombelastographie auch in gerade diesen Teilbereichen einzusetzen, für die sie nur bedingt geeignet ist, was teilweise zu enttäuschenden Ergebnissen führte. Die Thrombelastographie erfuhr also viel Kritik zu Unrecht, weil man sie mit falscher Indikation einsetzte bzw. falsche Erwartungen in die Ergebnisse setzte.

Des Weiteren war die Thrombelastographie selbst von Hartert nie als alleiniges Instrument der Gerinnungsuntersuchung gedacht, das an Stelle der etablierten Tests treten sollte. Viele Arbeiten zielten aber gerade auf einen Vergleich zwischen Thrombelastographie und den traditionellen Verfahren ab, bei denen Vorteile und Nachteile der Thrombelastographie gegenüber anderen Tests aufgezeigt wurden. Zweckmäßig ist jedoch eine Kombination der Thrombelastographie mit den etablierten Methoden, wobei die Thrombelastographie oft als erste Orientierung dient und in einigen Fragestellungen auf die Kombination mit einem anderen Test angewiesen ist. Auch hier wurde die Thrombelastographie oft zu Unrecht kritisiert, da sie in einigen Punkten den anderen Verfahren als alleinige Methode offensichtlich unterlegen ist, aber gerade in der Verknüpfung mit einer geeigneten Zusatzuntersuchung wertvolle Ergebnisse liefern kann.

## 5.2 Standardisierung des Versuchsablaufs und der verwendeten Bezeichnungen

Was den Nutzen der Thrombelastographie gerade für die Wissenschaft erheblich minderte, war die Tatsache, dass man es versäumt hatte, frühzeitig Versuchsbedingungen und Versuchsauswertung zu standardisieren. Unterschiedliche Versuchsbedingungen, unterschiedliche Vorgehensweisen der Laboranten, Verwendung anderer Materialien oder Typen des Thrombelastographen (bis 1965 gab es vier verschiedene Typen des von Hellige vertriebenen Thrombelastographie-Gerätes) bewirkten Variationen der Normwerte von Labor zu Labor. Deshalb wurde damals schon die Notwendigkeit der Vergleichbarkeit der Ergebnisse gesehen und folglich eine internationale Standardisierung der Technik gewünscht.

Die unterschiedlichen Verfahren bei der Blutentnahme, dem Umgang und der Verarbeitung des Blutes und der Reinigung des Materials hatten zur Folge, dass Ergebnisse untereinander nicht eindeutig vergleichbar waren. Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander setzt natürlich voraus, dass die Untersuchungen am selben Substrat unternommen werden. In den damals durchgeführten Studien wurde jedoch teils Vollblut, teils aber auch Zitratblut bzw.

Zitratplasma verwendet. So fanden verschiedene Autoren bei derselben Fragestellung völlig unterschiedliche Ergebnisse je nachdem ob Vollblut oder Zitratplasma verwendet wurde. (siehe Gormsen [33 S. 470] und Wille [94 S. 339]) Unterschiedliche Konzentrationen an Natriumzitrat (siehe oben) ließen auch die vergleichende Beurteilung von Zitratblut/-plasma Werten untereinander nicht ohne weiteres zu. Da sich die Verwendung der Zitratblut/-plasma Methode wegen ihrer einfacheren technischen Durchführung gerade für die Klinik anbot, bekam sie dort auch meistens den Vorzug. Auch Hartert verwendete später wohl aus diesem Grunde meist Zitratblut, obwohl gerade von ihm die Möglichkeit der Verwendung von Vollblut und damit die Untersuchung am physiologischen System einen der revolutionären Vorteile der Thrombelastographie darstellte.

Erschwerend für die wissenschaftliche Kommunikation wirkten sich die uneinheitlichen Bezeichnungen für die einzelnen Konstanten und Abschnitte des Thrombelastogramms aus. (siehe oben) Selbst für das Verfahren an sich gab es verschiedene Bezeichnungen. So wurde die Thrombelastographie in einigen Arbeiten auch als Thrombodynamographie [68 S. 1] oder Koagulographie [91 S. 231] bezeichnet.

Somit waren es bisher hauptsächlich formale Punkte, die an der Thrombelastographie kritisiert wurden. Sicherlich war viel dieser Kritik auch bedingt durch die Tatsache, dass in dieser Phase, wenige Jahre nach Veröffentlichung der Thrombelastographie durch Hartert, die Methodik noch nicht völlig ausgereift war und Schritt für Schritt auch von anderen noch Verbesserungen erfuhr.

Besonders deutlich wird dies an der Tatsache, dass teils Jahre nach Einführung der Thrombelastographie Phänomene erst gedeutet werden konnten oder gar erst entdeckt wurden, wie es für das Schattenband zutrifft. Dieses wurde erst zwölf Jahre nach Einführung der Thrombelastographie erstmals beschrieben. (siehe 4.3.5.2) Man stellte fest, dass sich auch in Thrombelastogrammen früherer Arbeiten bereits oftmals ein Schattenband zeigte, ohne damals als spezifisches Zeichen gedeutet zu werden. Darin zeigt sich, dass sich auch Jahre nach der Einführung der Thrombelastographie noch völlig neue Aspekte in der Interpretation ergaben. Es war also durchaus anzunehmen, dass sich mit der Zeit noch neue Möglichkeiten mit der Thrombelastographie eröffneten.

### 5.3 Thrombelastographie -Auswertung und Zeitbedarf

Sicherlich war es für die Durchsetzung des neuen Verfahrens der Thrombelastographie nicht von Vorteil, dass der Benutzer erst lernen musste, mit dem Gerät umzugehen und das Ergebnis richtig zu interpretieren. Von bisherigen Meßmethoden war man gewohnt, einen Wert geliefert zu bekommen (z.B. Zeitpunkt des Gerinnungseintritts) der frei von jeglicher Interpretation das Ergebnis der Messung lieferte und auch von Hilfskräften erhoben werden konnte.

Bei der Thrombelastographie ist es mit dem Ablesen der einzelnen Werte ( $r$ ,  $m\epsilon$ , ...) sicherlich nicht getan, denn manchmal ist erst aus einer speziellen Form des Thrombelastogramms auf einen Gerinnungsdefekt zu schließen. Zur richtigen Interpretation ist jedoch viel Wissen und Erfahrung notwendig, weshalb die Auswertung des Thrombelastogramms mehr Zeit beansprucht und auch nur von Fachpersonal vorgenommen werden kann. Die Interpretation der verschiedenen Kurvenbilder, sowie das Zuordnen zu den einzelnen Gerinnungsdefekten und die Unterscheidung pathologischer von artifiziell veränderten Kurvenbildern war nur nach einiger Erfahrung mit der Methode möglich. Auch der Geübte wird allerdings zur vollständigen Interpretation eines Kurvenbildes mit Ausmessung der verschiedenen Konstanten (die damals „von Hand“ geschah) länger brauchen, als nur zur Kontrolle, ob beispielsweise ein Quick-Wert im Normbereich liegt.

Unbestritten sind auch die exakte Blutentnahme und die sorgfältige Reinigung der Küvetten Prozesse, die eines großen Zeit- und Personalaufwands bedürfen. Die Thrombelastographie ist also eine zeit-, personal- und damit auch kostenintensive Methode, was ihre Einführung gerade in der damaligen Zeit zumindest in kleineren Laboratorien unattraktiv machte.

Dabei wurde jedoch niemals angesprochen, dass durch die Thrombelastographie auch Zeit und Kosten eingespart werden konnten. Genau nämlich auf dem Punkt des „Nicht-gebunden-Seins“ an einen festen Wert, sondern der Möglichkeit der Interpretation des Thrombelastogramms, beruhte der Fortschritt, den die Thrombelastographie möglich machte: Es konnte anhand des Messergebnisses nicht nur festgestellt werden, ob die Gerinnung bezüglich des Normbereiches verlängert oder verkürzt ist, sondern durch Interpretation des Kurvenbildes auch Rückschluss darauf gezogen werden, auf welcher Ebene des Gerinnungssystems der Defekt zu suchen ist. Dies war bisher oft nur durch kombinierte

Anwendung mehrerer verschiedener Testverfahren möglich, weshalb die Thrombelastographie in diesem Punkt eine Zeit- und Kosteneinsparung brachte.

#### 5.4 Einzuhaltende Versuchsbedingungen

In vielen Arbeiten dieser Zeit wird das Problem angesprochen, dass die Thrombelastographie nur vergleichbare Ergebnisse liefert, wenn die Versuchsbedingungen peinlich genau eingehalten werden. Aus diesem Grund war die Thrombelastographie für Mandel et al. [67 S. 441] als Routinemethode nicht verwendbar während andere die Thrombelastographie schon längst als Routinemethode gebrauchten und damit sehr gute Erfahrungen machten. [9 S. 145]

Fehlermöglichkeiten ergeben sich diesbezüglich bei der Blutentnahme, der Verarbeitung des entnommenen Blutes, der Handhabung und Wartung des Apparates und der Reinigung des gebrauchten Materials. Selbst nur kleinste Variationen bezüglich dieser Punkte führen in der Summe zu Abweichungen bei den Ergebnissen. Es wurde daher von Keller gefordert, dass die Bestimmungen immer von der selben Person ausgeführt werden sollen und jeweils Dreifachbestimmungen verglichen werden. Dies war bei dem ohnehin schon großen Zeitaufwand kaum zu befolgen. [58 S. 811] Da sich ein großer Teil der Kritik an der Thrombelastographie auf die für die Blutentnahme und die Messung einzuhaltenden Bedingungen bezog, soll hier noch einmal genau auf diese Punkte eingegangen werden. Keineswegs nämlich existierten übereinstimmende Ansichten darüber, welche Versuchsbedingungen eingehalten werden müssen und in welchem Maße sie sich auf die Ergebnisse auswirken. Waren also diese Punkte so entscheidend?

##### 5.4.1 Die Blutentnahme

Die Blutentnahme und die Reinigung der Küvetten betreffend, gibt es eine Reihe von Vorschriften (siehe 4.2.5 bzw. 4.2.8), die vom Untersucher geauetens befolgt werden müssen, um exakte Ergebnisse zu erhalten. Über einige dieser Punkte war man sich in der durchgesehenen Literatur einig, was deren genaue Befolgung betraf: So hielt man es übereinstimmend für nötig, bei der Abnahme die Beimengung von Gewebsthrombokinase zu vermeiden und unbenetzbare Materialien zu verwenden. Andere Bedingungen, wie das Einhalten bestimmter Tageszeiten für die Abnahme oder die Nüchternheit des zu Untersuchenden werden nur von einzelnen Autoren gefordert und in der Literatur nicht weiter

behandelt. Wieder andere, wie der Einfluss der Blutstauzeit auf die Werte werden in verschiedenen Arbeiten unterschiedlich bewertet.

Da die Problematik der Blutentnahme bezüglich der Thrombelastographie ein vielbehandeltes Thema war, muss natürlich bemerkt werden, dass schließlich bei allen anderen Verfahren ebenfalls Blut entnommen werden musste. Zur Frage, warum speziell die Thrombelastographie immer wieder diesbezüglich Kritik erfuhr, stellten Marchal et al. fest: „Die Irrtümer, die sich aus einer schlechten Blutentnahme, einer zu langen Aufbewahrung oder lückenhaften Zubereitung der Probeentnahme ergeben, sind allen Techniken der Gerinnungsprüfung gemein. Die Thrombelastographie ist ihnen auf Grund ihrer großen Empfindlichkeit in besonderem Maße ausgeliefert, ohne dass die Diagramme immer bezeichnende Spuren zu ihrer Aufdeckung tragen. Man kann wohl behaupten, dass die Untersuchungen nur dann Wert haben, wenn alle nötigen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten worden sind.“ [68 S. 22]

#### 5.4.2 Die Handhabung des Geräts und der einzusetzenden Küvetten

Auch im Umgang mit dem Gerät und den Küvetten gab es Kritikpunkte. Erst ab 1963 hatte man die Möglichkeit Einweg-Kunststoff-Küvetten für die Messungen zu verwenden. Bis dahin war die ordnungsgemäße Reinigung der Mehrweg-Küvetten ein oft diskutiertes Problem. Bezüglich der Reinigung bestand keine Einigkeit darüber, welche Mittel die geeignetsten sind, um zwar eine sorgfältige Säuberung zu erreichen, aber das Material nicht zu beschädigen. Auch hier wurde eine Standardisierung gefordert, denn unterschiedliche Methoden der Reinigung wirkten sich nachweislich auf die Ergebnisse aus. [66 S. 570]

Ein weiterer Punkt im Verfahren, in dem man sich uneinig war, war das Vorwärmen der Küvetten vor dem Einfüllen des Blutes (siehe 4.2.3), das nicht von allen für notwendig gehalten wurde. Im Gegensatz zu Harterts Original-Methode, die das Vorwärmen der Küvetten auf 37°C forderte, [41 S. 192] ergaben Untersuchungen von Suschke, dass vorgewärmte und nicht vorgewärmte Küvetten dieselben Ergebnisse im Thrombelastogramm liefern [84 S. 15] und auch Beller füllt Blut in kalte Küvetten. [4 S. 114] Damit würde auch das aufwendige Warmhalten des Blutes vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Einsetzen ins Gerät entfallen, wofür von Petersen et al. eigens transportable Wärmespeicher konstruiert worden waren. [72 S. 328] Erschütterungen des Geräts wirken sich nach Ansicht von Marchal

et al. [68 S. 22] zwar sehr wohl auf des Kurvenbild aus, ergeben aber Artefakte, die leicht als solche erkannt und nicht mit pathologischen Phänomenen verwechselt werden können.

So wurde das unbedingt notwendige genaue Einhalten der Versuchsbedingungen von einigen wohl als zu entscheidend für den Testablauf gehalten. Bezüglich der Versuchsbedingungen, die einen der am häufigsten kritisierten Punkte an der Thrombelastographie in der von mir überschauten Literatur darstellten, wurde also einiges an Kritik relativiert.

#### 5.5 Der Nutzen der Thrombelastographie bei der Abgrenzung von Gerinnungsdefekten

Im überschauten Zeitraum war es üblich, die Methoden zur Blutgerinnungsbestimmung in zwei Gruppen einzuteilen. Erstens die Verfahren für die quantitative Bestimmung der einzelnen Gerinnungsfaktoren, zweitens die globalen Methoden, die Veränderungen der verschiedenen Faktoren und des Gerinnungsmechanismus im Zusammenhang betrachten. Die Thrombelastographie gehört zur zweiten Gruppe, denn spezifische Methoden für die quantitative Erfassung der einzelnen Gerinnungsfaktoren kann sie nicht ersetzen. [19 S. 138, 95 S. 1196] Wohl aber kann mit der Thrombelastographie Aussage über eine Herabsetzung bzw. Erhöhung der Gerinnbarkeit getroffen werden.

Nach Hartert ermöglicht die Thrombelastographie erstens eine Abgrenzung aller rein vaskulären Blutungsdefekte von hämatogenen hämorrhagischen Diathesen. Diese Differenzierung wird dadurch erreicht, dass ein normales Thrombelastogramm das Vorhandensein einer hämatogenen Ursache ausschließt. [44 S. 289] Diese Unterscheidung scheint aber nicht ohne weiteres gesichert, denn einige Gerinnungsfaktoren haben nach Meinung verschiedener Autoren keinen oder kaum Einfluss auf das Thrombelastogramm. Vor allem Verminderungen der Faktoren II, V und VII könnten so ein falsch-normales Thrombelastogramm bedingen und fälschlicherweise zur Diagnose „nicht-hämatogener Gerinnungsdefekt“ führen. [75 S. 565, 73 S. 22, 46 S. 414]

Zweitens sollte nach Hartert eine Unterscheidung thrombozytärer von plasmatischen Diathesen möglich sein, da der Defekt einzelner plasmatischer Gerinnungsfaktoren nur einen reaktionsverlängernden Einfluss auf das Thrombelastogramm hat, während sich thrombozytäre Defekte in einer Verminderung von  $m\epsilon$  bemerkbar machen. Wie schon an anderer Stelle erwähnt (siehe 4.3.1 bzw. 4.3.2) bestand aber auch hier keine eindeutige

Meinung. So wurden z.B. bei der Hämophilie durchaus  $m\epsilon$ -Veränderungen festgestellt. [19 S. 139, 21 S. 28, 68 S. 101, 39 S. 320] und das Thrombelastogramm zeigte erst bei einer Verringerung der Thrombozyten um 50% der Norm sicher pathologische Veränderungen. [80 S. 22] Auch Hypoprothrombinämie und Hämophilie ergeben nach Meinung einiger ähnliche Bilder und lassen eine Unterscheidung kaum zu. [17 S. 450] Außerdem kann das gleichzeitige Vorliegen eines Fibrinogen-Überschusses und eines Plättchenmangels und umgekehrt, sich gegenseitig kompensieren und zu normalen Thrombelastogrammen führen. [68 S. 50]

Es ist also ersichtlich, dass bei den verschiedensten Krankheitsbildern das Thrombelastogramm keine eindeutige Diagnose zulässt. Zwar ist mittels des Thrombelastogramms eine tendentielle Beurteilung des Gerinnungsstatus möglich und es kann die Diagnose in eine Richtung lenken, jedoch sind oft zusätzlich speziellere Verfahren nötig, um die endgültige Diagnose zu stellen. Dies wirkte sich möglicherweise mit darauf aus, dass sich die Thrombelastographie nur langsam durchsetzte. Man darf dabei aber auch nicht vergessen, dass auch andere damals verfügbare Methoden keineswegs immer ohne speziellere Nachuntersuchungen (z.B. Faktorenanalyse) auskamen.

## 6. Zusammenfassung

Zum Schluss möchte ich nochmals auf die eingangs gestellte Frage zurückkommen: Warum setzte sich die Thrombelastographie trotz der revolutionär neuen Möglichkeiten, die sie zur damaligen Zeit unbestritten bot, nicht in dem Maße in den Laboratorien durch, wie man es eigentlich erwarten konnte?

Dabei muss man sicherlich alle im vorigen behandelten Punkte auch im Bezug zur damaligen Zeit betrachten. Zum einen lag es sicherlich daran, dass mit dem Verfahren der Thrombelastographie abgesehen von der Anschaffung des Geräts erhebliche Kosten verbunden waren, was gerade in der Nachkriegszeit eine erhebliche Rolle gespielt haben dürfte. Auch war es ein gewisses „Risiko“, die Thrombelastographie einzuführen bevor sie wirklich etabliert war, da sie als „neue Methode“ offensichtlich nach und nach noch Verbesserungen erfuhr. Schließlich war es gerade für die Vergleichbarkeit von wissenschaftlichen Arbeiten von Nachteil, dass keine eindeutige Standardisierung erreicht wurde, was den damals ohnehin schwierigen internationalen wissenschaftlichen Austausch erschwerte.

Die ständig wachsende Anzahl an Arbeiten, die sich mit der Thrombelastographie beschäftigten und die fortwährenden Versuche, die Methodik zu verbessern bzw. aufgetretene Probleme zu lösen, zeigen aber, dass der Wert der Thrombelastographie und die neuartigen Möglichkeiten, die damit verbunden waren, sehr wohl erkannt und geschätzt wurden. Man war sich sicherlich auch bewusst, dass die Thrombelastographie nicht für alle Abschnitte der Gerinnungsuntersuchung geeignet ist und bei einigen Fragestellungen erst durch Zusatzuntersuchungen aussagekräftig wird. Diese für den Einsatz und die Indikation der Thrombelastographie sehr wichtigen Fragen werden im überblickten Zeitraum noch sehr kontrovers diskutiert.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Astrup, T., Egeblad, K.: Thrombelastographic patterns produced by fibrinolytic agents incorporated in fibrin. *Am J Physiol* 209 (1965) 84-94
2. Baumgartner, W., Vuille, J.C.: Zur Frage der Thrombocythaemia haemorrhagica. Thrombelastogramm und Retraktion des Blutgerinnsels bei Anreicherung normaler Plättchen in vitro. *Helv Med Acta* 27 (1960) 1-17
3. Beller, F.K., Koch, E.: Mangel an antihämophilem Globulin bei einer Frau mit haemorrhagischer Diathese. *Folia haemat* 1 (1956) 132-146
4. Beller, F.K., Koch, F., Mammen, E.: Thrombelastographische Untersuchungen bei isolierten Störungen der Vor- und 1. Phase der Gerinnung. *Blut* 2 (1956) 112-124
5. Beller, F.K., Mammen, E.: Der Angriffspunkt der seltenen Erden Neodym im Gerinnungssystem. *Archiv für Gynäk* 187 (1956) 319-336
6. Beller, F.K.: Der Einfluss des Regulationssystems ACTH-Heparin auf die Gerinnungsvorgänge. *Ärztl Forsch* 8 (1954) 243-249
7. Beller, F.K.: Eine Methode zur Trennung der Heparin- und Cumarinwirkung. *Ärztl Wschr* 9 (1954) 1159-1163
8. Beller, F.K.: Untersuchungen über ein neues Kurzzeitcumarin, Sintrom. *Ärztl Wschr* 11 (1956) 78-84
9. Berghoff, A., Glatzel, H.: Experimentelle Beiträge zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit gerinnungsphysiologischer Untersuchungsmethoden. I. Thrombozytenzählung. Thromboplastinbildungstest. Thrombelastographie. *Thromb Diath Haemorrh* 9 (1962) 132-150

10. Bierstedt, P.: Die Beziehung des fermentativen Fibrinabbaues zur Fibrinreifung. Hoppe-Seyler Z Physiol Chem 305 (1956) 158-163
11. Biggs, R.: The laboratory control of anticoagulant therapy. In: Thrombose und Embolie. Koller, T., Merz, W.R. (Hrsg.), Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954, 774-783
12. Blatt, W.F., Gray, J.L., Jensen, H.: Mechanism of human plasminogen activation by streptokinase and human plasmin. Thromb Diath Haemorrh 11 (1964) 85-93
13. Breddin, K., Röttger, K.: Über die Wirkung des antihämophilen Globulins bei der Hämophilie. Klin Wschr 32 (1954) 810-811
14. Brüster, H.: Gerinnungsphysiologische und papierchromatographische Untersuchungen der bei der Hämophilie wirksamen Erdnussfraktion. Z Kinderheilk 86 (1962) 462-468
15. de Matteis, F., Vulpis, N.: The influence of blood corpuscles in clot firmness: Thrombelastographic observations. Thromb Diath Haemorrh 4 (1959) 71-82
16. de Nicola, P., Mazzetti, G.M.: Analysis of the streptokinase activated fibrinolysis by means of thrombelastography. Blut 3 (1957) 20-26
17. de Nicola, P., Mazzetti, G.M.: Evaluation of thrombelastography. Am J Clin Pathol 25 (1955) 447-452
18. de Nicola, P., Mazzetti, G.M.: Experimenteller und klinischer Beitrag zur Charakterisierung der thrombophilen Zustände. Dtsch Arch Klin Med 203 (1956) 300-311
19. de Nicola, P.: Der diagnostische Wert der Thrombelastographie. Triangel 4 (1960) 136-142

20. de Nicola, P.: Die Differentialdiagnose der Gerinnungsstörungen. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 6 (1955) 1-75
21. de Nicola, P.: *Thrombelastography*. Charles C. Thomas (Hrsg.), Springfield, Illinois, 1957
22. Deutsch, E., Elsner, P., Kratochwil, A.: Über die Wirkung bakterieller Pyrogene unter besonderer Berücksichtigung der Fibrinolyse. *Wien Klin Wschr* 71 (1959) 586-589
23. Deutsch, E., Fischer, M.: Die Wirkung intravenös applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung. *Thromb Diath Haemorrh* 4 (1960) 482-506
24. Deutsch, E., Martiny, K.: The influence of serotonin on clot retraction and the thrombelastogramm. *Thromb Diath Haemorrh* 2 (1958) 111-124
25. Deutsch, E.: Veränderungen und Wechsel der Gerinnungswerte bei Auftreten einer thrombotischen Erkrankung. In: *Thrombose und Embolie*. Koller, T., Merz, W.R. (Hrsg.), Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954, 433-440
26. Dunstone, G.H., Fleming, L.B., Porter, I.A., Walder, D.N.: Experimental in vitro studies on the lysis of blood-clot. *Br J Surg* 51 (1964) 227-234
27. Eliot, R.S., von Kaulla, K.N., Blount, S.G.: Thrombelastographic studies with a twenty-four-hour schedule for subcutaneous heparin. A comparison of its efficiency with prothrombin-depressing agents. *Circulation* 24 (1961) 1206-1214
28. Escudero, J., McDevitt, E., Wright, I.S.: Dicumarol, Coumadin, Marcumar and Tromexan. Comparative study of their action on the clot as registered by the thrombelastogram. *Circulation* 20 (1959) 405-412
29. Fischbacher, W.: *Beitrag zur Fibrinolyse*. Diss., Zürich, 1960

30. Fischbacher, W.: Beitrag zur fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase und Fibrinolysin. *Thromb Diath Haemorrh* 6 (1961) 547-572
31. Fischer, R., Moghissi, K.: Thrombelastographie et thromboses post-operatoires. In: *Thrombose und Embolie*. Koller, T., Merz, W.R. (Hrsg.), Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954, 597-605
32. Fuchsig, P., Benzer, H.: Veränderungen des Gerinnungspotentials bei Transfusionsempfängern. *Anaesthesist* 7 (1958) 110-113
33. Gormsen, J.: Thrombelastographic findings in surgery. *Acta Chir Scand* 122 (1961) 466-470
34. Gormsen, J.: Thrombelastography and hypercoagulability. *Acta Med Scand* 170 (1961) 313-318
35. Hartert, H., Hartert, I.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen hochwirksamen Dicumarolderivat. *Klin Wschr* 31 (1953) 852-855
36. Hartert, H., Schaeder, J.A.: The physical and biological constants of thrombelastography. *Biorheology* 1 (1962) 31-39
37. Hartert, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. Einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wschr* 26 (1948) 577-583
38. Hartert, H.: Die Beziehung zwischen Antikoagulantienwirkung und Thrombosehemmung. *Schweiz Med Wschr* 84 (1954) 831-833
39. Hartert, H.: Die Thrombelastographie in der Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen. *Schweiz Med Wschr* 79 (1949) 318-323

40. Hartert, H.: Die Thrombelastographie in der Indikation und Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe und –behandlung. In: Thrombose und Embolie. Koller, T., Merz, W.R. (Hrsg.), Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954, 799-803
41. Hartert, H.: Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges. Z Ges Exp Med 117 (1951) 189-203
42. Hartert, H.: Einfluss der Antikoagulantien auf das Thrombelastogramm. Chemotherapia 3 (1961) 328-343
43. Hartert, H.: Indikation der Thromboembolieprophylaxe durch das Thrombelastogramm. Münch Med Wschr 95 (1953) 1108-1109
44. Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. I. Physiologische und methodische Grundlagen der Thrombelastographie. Deutsch Arch Klin Med 199 (1952) 284-292
45. Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. III. Plasmatische Gerinnungsdefekte. Deutsches Arch Klin Med 199 (1952) 402-413
46. Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. IV. Vaskuläre hämorrhagische Diathesen; Blutungen ohne hämorrhagische Diathesen; Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen. Deutsch Arch Klin Med 199 (1952) 414-422
47. Hartert, H.: Zur thrombelastographischen Kontrolle der Thromboembolieprophylaxe und –therapie. Z Klin Med 153 (1955) 423-437
48. Heinrich, H.G.: Klinische Untersuchungsverfahren zur Diagnostik hämorrhagischer Diathesen. Z Ges Inn Med 12 (1957) 97-100

49. Holzknicht, F.: Die Auswertung des Thrombelastogramms. In: Proceedings of the Eighth Congress of the European Society of Haematology, S. Karger (Hrsg.), Basel-New York, 1962, S. 427
50. Hörder, M.H., Pileggi, J.: Beeinflussung der Haftfähigkeit des Thrombus durch Leukozyten der chronisch leukämischen Myelose. Acta Haemat 17 (1957) 111-115
51. Huke, W.: Studien zur Blutgerinnung und Fibrinolyse sub partu. Diss., München, 1966
52. Imdahl, H.: Blutungen unter Cumarin-Derivaten. Ärztl Wschr 11 (1956) 1077-1083
53. Imhof, P., Imhof, M., Eichenberger, E., Lauener, H.: Über die Aktivierung der Fibrinolyse durch Verabreichung von Nikotinsäure. Schweiz Med Wschr 89 (1959) 736-737
54. Jorpes, J.E.: Panel-Dicussion. In: Thrombose und Embolie. Koller, T., Merz, W.R. (Hrsg.), Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954, 1212-1265
55. Jürgens, R., Forsius, H.: Untersuchungen über die konstitutionelle Thrombopathie v. Willebrand-Jürgens auf den Alandsinseln. Schweiz Med Wschr 81 (1951) 1248-1253
56. Kautzsch, E.: Gibt es eine perkutane Thromboseprophylaxe? Bemerkungen zur Arbeit von H. Hartert und E. Walch. Deutsch Med Wschr 76 (1951) 1537-1538
57. Keller, C., Spang, K., Hartert, H.: Über die „kardiale“ Gerinnungsstörung und ihre Beeinflussung durch die Therapie. Dtsch Arch Klin Med 199 (1952) 169-191
58. Keller, M.: Serienuntersuchungen bei gynäkologischen und puerperalen Fällen mit chemisch-physikalischen und gerinnungsphysiologischen Methoden. Schweiz Med Wschr 29 (1954) 810-812

59. Kirchmayer, S., Urasinski, I., Struzik, T., Glowacka, A.: Über den Einfluss der Hämolyse auf das Blutgerinnungssystem bei der nächtlichen paroxysmalen Hämoglobinurie aus der Sicht thrombelastographischer Studien. *Folia haemat* 81 (1964) 315-327
60. Knopp, K.: Eine Vereinfachung der Blutentnahmetechnik zur Thrombelastographie. *Münch Med Wschr* 97 (1955) 707
61. Koch, F., Schultze, H.E., Schwick, G.: Über eine hereditäre hämorrhagische Diathese mit verlängerter Blutungszeit, partiellem Mangel an antihämophilem Globulin A und einer funktionellen Störung einzelner Thrombozytenfaktoren. *Blut* 4 (1958) 19-31
62. Koller, F.: Fibrinolyse. *Schweiz Med Wschr* 90 (1960) 1233-1238
63. Koller, F.: Wert und Grenzen der Antikoagulantientherapie. In: *Thrombose und Embolie. II. Hamburger Symposium 1957.* Beckermann, F., Jürgens, R., Schubert, G. (Hrsg.), Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1958, 3-14
64. Labendzinski, F., Bielski, J.: Thrombelastogramm-Probleme bei Thrombopathien. *Acta Haemat* 23 (1960) 140-145
65. Loeliger, A.: Methoden zur Kontrolle der Antikoagulantienwirkung. *Thromb Diath Haemorrh* 2 (1958) 441-461
66. Loeliger, E.A., Veltkamp, J.J., Mieke, J., Mattern, J., Hooij, H.J.: Disposable plastic cuvettes for thrombelastography. *Thromb Diath Haemorrh* 9 (1963) 570-74
67. Mandel, E.E., Maurizi, C.P., Katz, E.M., Lazerson, J., Lieberman, A.D.: Lipemia-induced acceleration of intravascular clotting. III. Correlation with thrombelastography. *Angiology* 13 (1962) 435-443
68. Marchal, G., Leroux, M.E., Samama, M.: *Atlas der Thrombelastographie*, Paris, 1962

69. Merz, W.R.: Kontrolle der therapeutischen Heparinwirkung im Blut bei Thromboseerkrankung. Schweiz Med Wschr 5 (1953) 910-911
70. Oeri, J.: Thrombelastographie. In: Thrombose und Embolie. Hamburger Symposium 1954, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1954, 46-52
71. Perlick, E., Bergmann, A.: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1971, 2. Auflage
72. Petersen, H., Breddin, K., Röttger, K.: Über die Ausführung der Thrombelastographie bei klinischen Untersuchungen. Klin Wschr 32 (1954) 328-329
73. Roemer, H., Beller, F.K.: Die Störung der Blutgerinnung bei vorzeitiger Plazentalösung. Geburtsh Frauenheilk 16 (1956) 8-27
74. Roemer, H.: Diskussion der Thromboseprophylaxe auf Grund postoperativer Gerinnungsuntersuchungen. In: Thrombose und Embolie. Koller, T., Merz, W.R. (Hrsg.), Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954, 909-915
75. Rogner, G.: Thrombelastographische Studien bei Frühgeborenen im ersten Lebensmonat. Z Kinderheilk 86 (1961) 565-578
76. Runge, H., Hartert, I.: Thrombelastographische Untersuchungen. Klin Wschr 30 (1952) 385-389
77. Sartori, C.: Praxis der Antikoagulantien-Therapie. Bemerkungen zur Frage der Steuerbarkeit von Cumarin-Präparaten. Medizinische 24 (1955) 1243-1246
78. Schneider, W., Rodermund, O.E., Egli, H.: Das normale Thrombelastogramm. Thromb Diath Haemorrh 7 (1962) 35-47

79. Analysis by thrombelastography and silicone clotting time. *Circulation* 17 (1958) 927-935
80. Sommer, W.: Untersuchungen über den Aussagewert der Komponente me (maximale Scherelastizität) im Thrombelastogramm. Diss., München, 1958
81. Stacher, A., Böhnel, J.: Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Streptokinaseresistenztest und einem thrombelastographischen Streptokinasetoleranztest. *Schweiz Med Wschr* 91 (1961) 1143-1145
82. Stacher, A.: Das Stauungsthrombelastogramm. *Thromb Diath Haemorrh* 13 (1965) 275-291
83. Strobel, E.: Messung der Heparintoleranz mit dem Thrombelastographen. *Z ges exp Med* 130 (1958) 381-384
84. Suschke, H.J.: Thrombelastographische Untersuchungen bei Kindern. Diss., München, 1964
85. Szirmaj, E.: Die instrumentelle Registrierung der Blutgerinnung. *Zentralbl Chir* 81 (1956) 1218-1223
86. Toledo, F.B., Milanes-Lopez, B.: Thrombelastography. *Angiology* 9 (1958) 88-98
87. Vinazzer, H.: Die Vibrationsthrombelastographie. Eine verfeinerte Methode der thrombelastographischen Technik. *Thromb Diath Haemorrh* 14 (1965) 592-599
88. von Kaulla, K.N., Schultz, R.L.: Methods for the evaluation of human fibrinolysis. Studies with two combined technics. *Am J Clin Pathol* 29 (1958) 104-112
89. von Kaulla, K.N., Weiner, M.: Studies of coagulation and fibrinolysis by new technique of continuous recording. *Blood* 10 (1955) 362-369

90. von Kaulla, K.N.: Continuous automatic recording of fibrin formation and fibrinolysis: A valuable tool for coagulation research. *J Lab Clin Med* 49 (1957) 304-312
91. von Kaulla, K.N.: Quantitative Methods for Recording Blood Coagulation: Theoretical and Practical Aspects. *Prog Hematol* 3 (1962) 218-243
92. Walther, G., Volhard, E.: Die Normalwerte der Thrombelastographie im Vollblut. *Medizinische* 27 (1955) 651-653
93. Weiss, H.J.: Increased urea solubility of the blood clot in chronic granulocytic leukemia and its relation to the abnormal thrombelastogram. *Acta Haemat* 30 (1963) 326-333
94. Wille, P.: Der Einfluss von Operation und Narkose auf den Gerinnungsablauf. *Folia haemat* 3 (1959) 339-350
95. Wille, P.: Über den Einfluss von Magnesium auf die Gerinnungsfunktionen während und nach der Operation. *Münch Med Wschr* 102 (1960) 1195-1197
96. Wille, P.: Untersuchungen über den Einfluss von Operation und Narkose auf die Thrombozytenfunktion. *Z Geburtsh Gynäk* 155 (1960) 224-227
97. Wimhöfer, H., Hartert, I.: Ergebnisse systematischer Vorbeugung und Behandlung der Thrombo-Embolie mit Antikoagulantien. *Geburtsh Frauenh* 11 (1951) 1059-1067
98. Wimhöfer, H.: Prophylaxe und Therapie der postoperativen Thromboembolie. *Medizinische* 26 (1957) 900-903
99. Winckelmann, G., Hörder, M.H.: Veränderung der Gerinnselfähigkeit durch Leukocyten der myeloischen Reihe. Thrombelastographische Untersuchungen bei chronischen myeloischen Leukämien, akuten Urämien and reaktiven Leukocytosen. *Acta Haemat* 18 (1957) 261-271

100. Winckelmann, G., Overbeck, W.: Blutgerinnungsprobleme beim extrakorporalen Kreislauf. *Klin Wschr* 39 (1961) 333-338
101. Winckelmann, G.: Fehlermöglichkeiten bei der Beurteilung von Thrombelastogrammen. *Folia haemat* 2 (1958) 102-106
102. Wulf, K.F.: Thrombelastographische Untersuchungen der Blutgerinnung nach chirurgischen Operationen. Diss., Marburg, 1964
103. Zacherl, H.: Unsere Erfahrungen mit der Thrombelastographie auf dem Gebiet der Thromboembolie. In: *Thrombose und Embolie*. Koller, T., Merz, W.R. (Hrsg.), Benno Schwabe-Verlag, Basel, 1954, 606-608

## 8. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

*Abb.1:* Dreifach Thrombelastograph der Firma Hellige. [51 S. 291]

*Abb.2:* Schematischer Aufbau des Thrombelastographen. [91 S. 3]

*Abb.3:* Normalbefund eines Thrombelastogramms. [36 S. 7]

*Abb.4:* Die Konstanten des Thrombelastogramms.

*Abb.5:* Das Thrombelastogramm bei Thrombophilie. [24 S. 451]

*Abb.6:* Stufenphänomen bei CML. [57 S. 113]

*Abb.7:* Thrombelastogramm mit Schattenband. 2 u. 3: Normales Thrombelastogramm.  
[71 S. 141]

*Abb.8:* Schattenband in 7-facher und 35-facher Vergrößerung. [71 S. 141]

*Tab.1:* Normwerte bei Verwendung von Vollblut.

*Tab.2:* Normwerte bei Verwendung von Zitratplasma.

*Tab.3:* Normwerte bei Verwendung von Zitratblut.

## 9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Rudolf Hipp, der mir mit fachlichen Ratschlägen, geduldiger Beratung und freundlicher Ermunterung bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite stand.

## 10. Lebenslauf

Name	Straßner
Vorname	Hubert
Geboren am	23.08.1971
Geboren in	Bad Aibling
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Vater	Siegfried Straßner, Volksschullehrer
Mutter	Elke Straßner, Grundschullehrerin
1978-1991	Schul Ausbildung und Erlangen der allgemeinen Hochschulreife am Gymnasium Bad Aibling
1991-1993	Zivildienst an der Orthopädischen Klinik in Bad Aibling/Harthausen
1993-1994	Mathematik/Physik – Studium an der LMU – München
1994-2000	Studium der Humanmedizin an der LMU – München
seit 2001	Arzt im Praktikum an der Herzog-Carl-Theodor Augenklinik in München