

# Vergleichende Untersuchung zur Auswirkung der intermittierenden, pneumatischen Kompression und der Fahrradergometerbelastung auf die Hämostase

M. Köhler

Institut für Hämostaseologie

Universitätsklinik Homburg

6650 Homburg/Saar

Mehrere klinische Studien haben die Anwendbarkeit der intermittierenden, pneumatischen Kompression (IPK) zur Thrombose-Prophylaxe im chirurgischen (1,2) und orthopädischen (3,4) Krankengut aufgezeigt. Auch andere physikalische Methoden, wie z. B. das Bettfahrrad (5) können zur nichtmedikamentösen Thrombose-Prophylaxe verwendet werden. Bei der intermittierenden, pneumatischen Kompression wurde eine Aktivierung des körpereigenen fibrinolytischen Systems (Verkürzung der Euglobulinlysezeit) bei Patienten, die auf diese Behandlung ansprachen, beobachtet (6). Ähnliche Veränderungen werden aber auch selbst nach milder körperlicher Belastung festgestellt. Durch die vorliegende Untersuchung sollten diese Effekte quantifiziert und die systemische Wirkung einer kurzzeitigen IPK mit der einer leichten Fahrradergometerbelastung (FE) verglichen werden.

## Probanden und Methoden:

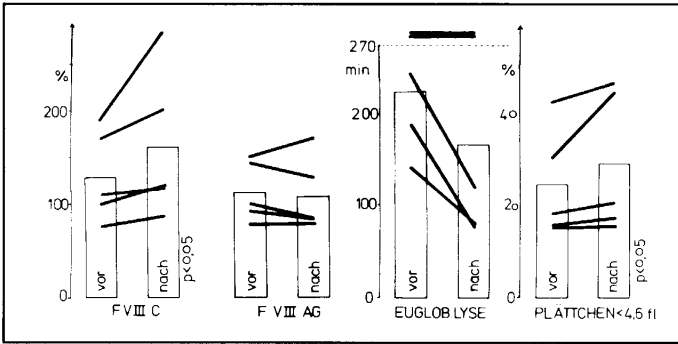
Im cross-over Versuch wurde bei 5 männlichen Probanden die Wirkung von IPK und FE auf die Hämostase verglichen. Nach einer liegenden Ruhephase (30 Minuten) wurde bei leicht gestauter (15 bis 20 mm Hg) oberer Extremität mittels einer Dialysekanüle die erste Blutprobe gewonnen. Danach wurden die Probanden entweder 10 Minuten mit dem Fahrradergometer (75 W) belastet oder 10 Minuten mit dem Hydroven S-Gerät behandelt. Hier wurden beide unteren Extremitäten mit der Oberschenkelmanschette im 10-Sekunden-Intervall mit 60 mm Hg komprimiert und dekomprimiert. Nach einer Ruhepause (5 Minuten) wurde die zweite Blutprobe durch erneute, frische Venenpunktion (wie oben beschrieben) gewonnen.

Thrombozytenzahl und Volumenhäufigkeitsverteilung wurden im EDTA-Blut mittels eines Coulter-Counter-Channelyzer Systems, ergänzt durch Hewlett Packard-Computer und Teleprinter bestimmt. Plättchenfaktor 4 und Beta-Thromboglobulin wurden mit Edinburgh-Cocktail-antikoaguliertem (PGE, 1 EDTA, Theophyllin) Blut mit kommerziellen Testsystemen (Fa. Abbot und Fa. Amersham) gemessen. Die thrombin-induzierte Malondialdehyd-Produktion (7) wurde in citrat-antikoaguliertem, plättchenreichen Plasma bestimmt und auf die Plättchenzahl bezogen. Das Faktor VIII-ass.-Antigen wurde mittels Elektroimmundiffusion (Antikörper Fa. Behring AG) im Serum gemessen. Die folgenden Bestimmungen wurden in citratantikoaguliertem Blut durchgeführt: F. VIII: C (Einphasentest Fa. Immuno),  $\alpha$ 2-Makroglobulin und Plasminogen (RID, Partigenplatten, Fa. Behring),  $\alpha$ 2-Antiplasmin (Chromozym Pl, Fa. Boehringer) und Aktivator-Aktivität (S 2444, Fa. Kabi). Die Euglobulinlysezeit wurde mit einem kommerziellen Testsystem (Fa. Bio Merieux) bestimmt, es wurden visuell die Lysezeiten bis 4 Stunden 30 Minuten abgelesen.

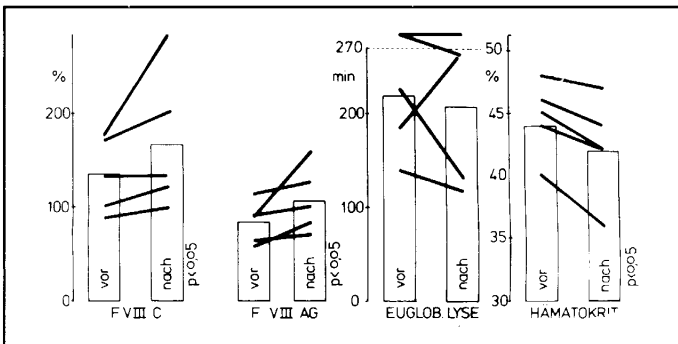
Zur statistischen Auswertung wurde der Wilcoxon-Test für Paar-Differenzen angewandt, zusätzlich wurden mehrere Parameter bezüglich linearer Korrelation untereinander geprüft.

**Ergebnisse:**

Nach intermittierender, pneumatischer Kompression wurde bei allen Probanden ein signifikanter Abfall des Hämatokrits beobachtet. Die Fahrradergometrie führte bei allen Probanden zu einem signifikanten Anstieg der Plättchenpopulation, die < 4,6 fl (kleine Thrombozyten) war (Abb. 1 und 2). Unbeeinflusst nach beiden Anwendungen waren Thrombozytenzahl, Plättchenfaktor 4 und Beta-Thromboglobulin im Plasma sowie die thrombin-induzierte Malondialdehyd-Produktion der Blutplättchen.



**Abb. 1:** Darstellung der Faktor VIII: C, Faktor VIII: RAG, Euglobulinlysezeiten und der Plättchenpopulation < 4,6 fl vor und nach Fahrradergometrie. Die erste Säule repräsentiert den Mittelwert der 5 Bestimmungen vor, die zweite Säule den Mittelwert der 5 Bestimmungen nach 10minütiger Fahrradergometerbelastung mit 75 W. Ordinate: (von links nach rechts) Faktor VIII: C-Aktivität in Prozent der Norm, Euglobulinlysezeit in Minuten, prozentualer Anteil der Plättchenpopulation < 4,6 fl.



**Abb. 2:** Darstellung der Faktor VIII: C, Faktor VIII: RAG, Euglobulinlysezeit und Hämatokritwert vor und nach 10minütiger intermittierender, pneumatischer Kompression. Darstellung wie in Abb. 1.

Nach intermittierender, pneumatischer Kompression und Fahrradergometrie wurden signifikant höhere Faktoren VIII:C-Aktivitäten gemessen ( $p < 0,05$ , s. Abb. 1 und 2). Die mittlere Zunahme betrug dabei 24%. Das Faktor VIII-ass.-Antigen wurde nur nach intermittierender pneumatischer Kompression signifikant höher bestimmt. Die Meßreihen von Faktor VIII:C und Faktor VIII-ass.-Antigen zeigten eine hohe lineare Korrelation miteinander (für intermittierende, pneumatische Kompression  $r = 0,94$  und Fahrradergometrie  $r = 0,8$ ). Die restlichen plasmatischen Parameter wurden durch beide Methoden nicht signifikant beeinflusst, d. h. Plasminogen-Spiegel,  $\alpha 2$ -Makroglobulin,  $\alpha 2$ -Antiplasmin-Spiegel waren vor und nach Anwendung beider Methoden gleich.

Nach intermittierender pneumatischer Kompression wurden bei 3 Probanden verkürzte Euglobulinlysezeit gefunden, und bei einem Probanden blieb sie vor und nach intermittierender pneumatischer Kompression außerhalb des Meßbereiches, d. h. 270 Minuten. Nach Fahrradergometrie verkürzten sich bei 3 Probanden die Euglobulinlysezeiten, bei 2 weiteren Probanden waren sie vor und nach der Fahrradergometerbelastung außerhalb des Meßbereiches, d. h. 270 Minuten. Die Aktivität des Plasma gegenüber dem Chromogen Substrat S 2444 (Aktivator) blieb durch beide Anwendungen unbeeinflusst. Es wurde auch keine hinreichende Korrelation zwischen Euglobulinlysezeit und amidolytischer Aktivität festgestellt.

### **Diskussion:**

Für eine *Lege artis* durchgeführte Blutentnahme, d. h. Entnahme ohne wesentliche Stauung und möglichst atraumatische Venenpunktion, sprechen die im Normbereich liegenden Plättcheninhaltsstoffe Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor IV.- Ein systematischer Einfluß beider Methoden auf die Blutplättchen (d. h. Veränderungen im Prostaglandinstoffwechsel oder Freisetzungsreaktion) wurde nicht beobachtet. Der bei der intermittierenden pneumatischen Kompression angewandte Druck von 60 mm Hg scheint daher zu keiner Ausschüttung von Plättcheninhaltsstoffen, hervorgerufen durch eine Endothelverletzung, zu führen, wie dies für die Tourniquet-Ischämie gezeigt wurde (8). Lediglich die Volumenhäufigkeitsverteilung zeigte nach Fahrradergometrie eine signifikante Zunahme von kleinen Plättchen, eine Veränderung, die auch bei Patienten mit venösen Erkrankungen und arterieller Verschlusskrankheit beobachtet werden kann (9, 10).

Beide Anwendungen führen zu einem signifikanten Anstieg von Faktor VIII:C, die intermittierende pneumatische Kompression auch zu einem signifikanten Anstieg des Faktor VIII-ass.-Antigens. Ähnliche Veränderungen sind für eine selbst moderate Gehbelastung beschrieben und werden auch nach Anwendung des Venenverschuß-Tests beobachtet. Der Faktor VIII:C-Anstieg bzw. auch der Faktor VIII-ass.-Antigen-Anstieg wurde bei allen Probanden beobachtet. Allerdings trat eine Verkürzung der Euglobulinlysezeit nur bei einem Teil der Probanden auf. Auch bei Anwendung des Venenverschuß-Tests verkürzt sich bei einem Teil der Patienten die Euglobulinlysezeit nicht, sogenannte Non-Responder. Diese Patientengruppe könnte ein höheres Risiko zur Entwicklung einer thromboembo-

lischen Erkrankung haben. Für die Methode der Euglobulinlysezeit ist eine Halbwertszeit des Plasminogen-Aktivators von 15 Minuten errechnet worden, trotzdem ist es denkbar, daß bei einem nur flüchtigen, geringen Anstieg, bedingt durch nur 10minütige Anwendung der Fahrradergometrie bzw. der intermittierenden pneumatischen Kompression, eine Veränderung der Euglobulinlysezeit nach der 5minütigen Ruhepause nicht mehr erfaßt wurde.

*Durch die intermittierende pneumatische Kompression wurde der Hämatokrit signifikant vermindert.*

Die Vollblutviskosität hängt im erheblichen Ausmaß vom Hämatokrit-Wert des strömenden Blutes ab; auch dieser Effekt könnte zur beobachteten thromboseprophylaktischen Wirkung der IPK beitragen, wie z. B. Dextran-Infusionen (13).

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung scheint es daher erneut wesentlich zu prüfen, inwieweit die thromboseprophylaktische Wirkung von der Stimulierbarkeit des fibrinolytischen Systems abhängig ist. Weiterhin sollte geprüft werden, inwieweit Patienten, deren hämostatisches System bereits verändert ist (z. B. maligne Erkrankungen, Diabetes mellitus, Subarachnoidalblutung), auf die intermittierende pneumatische Kompression ansprechen.