

Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock  
Abteilung Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. C.A. Nienaber

**Untersuchungen zur Effizienz und  
Komplikationshäufigkeit zweier unterschiedlicher  
Heparindosierungen bei der diagnostischen  
Herzkatheteruntersuchung**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von  
Gross, Anna  
geb. in Komsomolsk-na-Amur (Russische Föderation)  
aus Ahrensburg

Rostock 2010

Dekan: *Prof. Dr. med. Emil Reisinger*

1. Gutachter: *Prof. Dr. med. Hüseyin Ince,*  
*stellv. Direktor der Abt. Kardiologie*

2. Gutachter: *Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff,*  
*Direktor der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie*

3. Gutachter: *Prof. Dr. med. Stephan Felix,*  
*Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,*  
*Schwerpunkt Kardiologie*

Tag der Einreichung: 29.11.2010

Tag der Verteidigung: 27.09.2011

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	6
1.1 Indikation zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung.....	6
1.2 Kontraindikationen zur diagnostischen Herzkatheterisierung.....	7
1.3 Herzkathetertechniken.....	8
1.3.1 Überlegungen zur Wahl des richtigen Zugangs .....	9
1.3.2 Alternative Gefäßzugänge.....	10
1.4 Antikoagulation bei diagnostischer Koronarangiographie.....	14
1.5 Heparine.....	16
1.6 Faktoren, die die Wirksamkeit von Heparin bestimmen.....	20
2 Aufgabenstellung.....	21
3 Material und Methoden.....	23
3.1 Voraussetzungen.....	23
3.2 Patienten .....	24
3.3 Datenerfassung.....	27
3.4 Das ACT-Messgerät „HEMOCHRON® Response 401".....	28
3.4.1 Entwicklung, Überwachung und Bestimmung des ACT-Wertes.....	29
3.4.2 Faktoren, welche die Messergebnisse des ACT-Systems beeinflussen.....	30
3.5 Durchführung der Koronarangiographie und Erfassung der peri- und postprozeduralen Komplikationen.....	30
3.6 Statistik.....	31
4 Ergebnisse.....	33
4.1 ACT in Abhängigkeit von der Heparinisierung.....	33
4.2 Komplikationen während der Untersuchung.....	34
4.3 Komplikationen nach der Untersuchung.....	35
4.3.1 Hämatombildung in Abhängigkeit von der Heparinisierung .....	37
4.3.2 Lokale Nachblutungen.....	39
4.4 Komplikationsbeeinflussende Faktoren.....	41
4.4.1 Demografische Patientendaten.....	41
4.4.2 Laborchemische Patientendaten (Gerinnungsfaktoren und Nierenwerte) .....	43
4.4.3 Begleiterkrankungen als Risikofaktor.....	44
4.4.4 Einfluss der Ko-Medikation auf die Komplikationsrate.....	46
4.5 Untersuchungsbedingte Risikofaktoren.....	49
4.5.1 Einfluss der Herzkatheteruntersuchungszeit auf die Komplikationshäufigkeit.....	49
4.5.2 Anzahl der Punktionsversuche als Risikofaktor.....	50
4.5.3 Bluthochdruck als Risikofaktor.....	51
4.5.4 Punktionsart (venöse/arterielle versus allein arteriell).....	52
4.6 Analyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Komplikationsrate.....	53

---

5 Diskussion.....	57
5.1 Komplikationen während und nach Herzkatheteruntersuchung.....	57
5.2 Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Heparinisierung.....	60
5.3 Abhängigkeit der Komplikationsrate von Risikofaktoren.....	62
5.3.1 Abhängigkeit der Komplikationsrate von den demografischen Daten.....	62
5.3.2 Abhängigkeit der Komplikationsrate von den laborchemischen Parametern.....	63
5.3.3 Abhängigkeit der periinterventionellen Komplikationsrate von den Begleiterkrankungen.....	65
5.3.4 Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Ko-Medikation.....	67
5.3.5 Abhängigkeit der Komplikationsrate von den untersuchungstechnischen Faktoren.....	68
5.4 Heparin und andere Antikoagulanzen bei koronarer Intervention.....	69
6 Zusammenfassung.....	72
Literaturverzeichnis.....	74
Anhang: Erhebungsbogen.....	81
Thesen.....	82

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung am arteriosklerotischen Plaque [19].....	15
Abbildung 2: Das Beispiel der grundsätzlichen chemischen Struktur von Heparin [20].....	19
Abbildung 3: Das FemoStop® [24].....	23
Abbildung 4: Verteilung der Patienten ohne Heparin nach Geschlecht.....	24
Abbildung 5: Verteilung der Patienten mit Heparin nach Geschlecht.....	25
Abbildung 6: Durchschnittliches Patientenalter, nach Geschlecht gruppiert.....	26
Abbildung 7: „HEMOCHRON® Response 401“ [26].....	28
Abbildung 8: ACT-Mittelwerte der Patienten mit und ohne Heparin.....	33
Abbildung 9: Hämatombildung bei Patienten mit 1000 IE Heparin.....	38
Abbildung 10: Hämatombildung bei Patienten ohne Heparin.....	38
Abbildung 11: Lokale Nachblutungen bei Patienten mit 1000 IE Heparin.....	40
Abbildung 12: Lokale Nachblutungen bei Patienten ohne Heparin.....	40
Abbildung 13: Mittlere Untersuchungszeit bei Patienten mit und ohne Komplikationen.....	50
Abbildung 14: Erhebungsbogen.....	81

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen zur invasiven kardiologischen Diagnostik [2] .....	7
Tabelle 2: Relative Kontraindikationen gegen die Durchführung einer diagnostischen Herzkatheterisierung [2] .....	8
Tabelle 3: Indikationen, Vor- und Nachteile der verschiedenen Gefäßzugangswegen bei diagnostischer und therapeutischer Herzkatheteruntersuchung .....	12
Tabelle 4: Vergleich: unfraktioniertes Heparin und niedermolekulares Heparin. [21] .....	17
Tabelle 5: Verteilung der Patienten in Gruppen nach Heparinabgabe .....	24
Tabelle 6: Durchschnittliches Patientenalter .....	25
Tabelle 7: Durchschnittliches Patientenalter, nach Geschlecht gruppiert .....	25
Tabelle 8: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Gesamtgruppe sowie nach Geschlecht gruppiert .....	27
Tabelle 9: ACT-Mittelwerte der Patienten mit und ohne Heparinabgabe .....	33
Tabelle 10: Ergebnisse des T-Tests zur Prüfung der Abhängigkeit des ACT-Wertes von der Heparinisierung .....	34
Tabelle 11: Art der Komplikationen während der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung .....	35
Tabelle 12: Art der Komplikationen nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung .....	36
Tabelle 13: Patienten mit TNT-Erhöhung und EKG-Veränderungen in Abhängigkeit der Heparinabgabe .....	37
Tabelle 14: Hämatombildung bei den Patienten mit und ohne Heparinabgabe .....	38
Tabelle 15: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests: Abhängigkeit der Hämatombildung von der Heparinisierung .....	39
Tabelle 16: Abhängigkeit der Hämatomfläche von der Heparinisierung .....	39
Tabelle 17: Lokale Nachblutungen bei Patienten mit 1000 IE Heparin ohne Heparin .....	39
Tabelle 18: Schließende statistische Analyse .....	41
Tabelle 19: Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Heparinabgabe .....	41
Tabelle 20: Abhängigkeit der Komplikationsrate vom Alter .....	42
Tabelle 21: Abhängigkeit der Komplikationsrate vom Alter nach Heparinabgabe gruppiert ...	42
Tabelle 22: Komplikationshäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	42
Tabelle 23: Komplikationshäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht, gruppiert nach Heparinabgabe .....	43
Tabelle 24: Abhängigkeit der Komplikationsrate von den laborchemischen Parametern ....	43

---

Tabelle 25: Abhängigkeit der Komplikationsrate von den laborchemischen Parametern, nach Heparin-gabe gruppiert .....	44
Tabelle 26: Abhängigkeit der Komplikationsrate von Begleiterkrankungen .....	45
Tabelle 27: Komplikationsrate in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen, gruppiert nach Heparin-gabe .....	46
Tabelle 28: Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Ko-Medikation .....	47
Tabelle 29: Einfluss der antithrombozytären und antithrombotischen Therapie auf die Komplikationshäufigkeit .....	47
Tabelle 30: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Ko-Medikation unter Berücksichtigung der Heparinisierung .....	48
Tabelle 31: Einfluss der antithrombozytären und antithrombotischen Therapie auf die Komplikationshäufigkeit unter Berücksichtigung der Heparinisierung .....	49
Tabelle 32: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Herzkatheteruntersuchungszeit .....	49
Tabelle 33: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Herzkatheteruntersuchungszeit, nach Heparin-gabe gruppiert .....	50
Tabelle 34: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Anzahl der Punktionsversuche .....	51
Tabelle 35: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Anzahl der Punktionsversuche, nach Heparin-gabe gruppiert .....	51
Tabelle 36: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit vom Blutdruck .....	52
Tabelle 37: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit vom Blutdruck, nach Heparin-gabe gruppiert .....	52
Tabelle 38: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Punktionsart .....	53
Tabelle 39: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Punktionsart, nach Heparin-gabe gruppiert .....	53
Tabelle 40: Signifikanz der Einflussfaktoren, die für das Auftreten von Komplikationen verantwortlich sind .....	54
Tabelle 41: Signifikanz der Risikofaktoren, die für das Auftreten von lokalen Nachblutungen verantwortlich sind .....	56
Tabelle 42: Signifikanz der Risikofaktoren, die für das Auftreten von Hämatomen verantwortlich sind .....	56
Tabelle 43: Kardiale Komplikationen bei Koronarangiographie [3] .....	57
Tabelle 44: Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom INR-Wert [64] .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
ACT	Activated Clotting Time (Zeit, in der frisches Blut gerinnt)
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-B	Angiotensin-Rezeptorenblocker
AV-Fistel	arteriovenöse Fistel
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
Ca-Antagonist	Kalzium-Antagonist
Crea	Kreatinin
CT	Computertomographie
CVI	Chronisch Venöse Insuffizienz
d.F.	der Fälle
d.h.	das heißt
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DHKU	diagnostische Herzkatheteruntersuchung
ECMO	extrakorporale Membranoxygenisierung
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	extrakorporale Zirkulation
etc.	et cetera (und so weiter)
F	French, 1 French=0,33 mm
FS	FemoStop®
ggf.	gegebenenfalls
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor
HF	Herzfrequenz
HLP	Hyperlipoproteinämie
IE	Internationale Einheiten
ILA	interventionelles Lungenunterstützungsverfahren
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzerkrankung
KOF	Körperoberfläche
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
ng	Nanogramm
n.s.	nicht signifikant
NMH	niedermolekulares Heparin
p	Wahrscheinlichkeit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PSA	Pseudoaneurysma
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci



s	signifikant
SPSS	Statistical Product and Service Solution
TNT	Troponin-T
UFH	unfraktioniertes Heparin
z.B.	zum Beispiel

## 1 Einleitung

Seit knapp 40 Jahren werden katheterunterstützte kardio-angiologische Untersuchungsverfahren via Arteria femoralis und Arteria brachialis sowie seit etwa 20 Jahren via Arteria radialis angewandt. Diese angiologischen Untersuchungstechniken können sowohl mit kardialen als auch mit lokalen und allgemeinen Risiken verbunden sein. Bisher wurden zahlreiche Untersuchungen über die Komplikationen der untersuchten beziehungsweise dilatierten Koronardefekte durchgeführt. Auch wurde das Auftreten lokaler Komplikationen in Abhängigkeit der Art der Untersuchung nach einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung (DHKU) oder Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) bereits vielfach diskutiert. Die Häufigkeit und der Schweregrad von Komplikationen nach selektiver Koronarangiographie haben sich in den letzten Jahren aufgrund der zunehmenden Erfahrung der einzelnen Herzkatheterlaboratorien sowie durch technische Verbesserungen (z.B. Anwendung von Schleusen, besseres Kathetermaterial, nichtionische Kontrastmittel etc.) wesentlich verringert. Um das Komplikationsrisiko, trotz steigender Fallzahlen [1] dauerhaft niedrig zu halten, ist es notwendig, die verschiedenen möglichen Komplikationen und ihre Ursachen genau zu kennen sowie die entsprechenden Präventionsmaßnahmen zu beherrschen und sich die entsprechenden Therapiemaßnahmen immer wieder ins Gedächtnis zu rufen.

### **1.1 Indikation zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung**

Die Zielsetzungen der Herzkatheteruntersuchung sind sowohl die bildliche Darstellung und die hämodynamische Beurteilung valvulärer, myokardialer und perikardialer Erkrankungen als auch die Darstellung morphologischer Veränderungen an den Herzkranzgefäßen und den herznahen Gefäßen. Die Ergebnisse der invasiven Diagnostik ersetzen jedoch keinesfalls die kardiologischen Funktionsprüfungen (z.B. Ergometrie, Myokardszintigramm, Stressechokardiographie), die insbesondere bei der koronaren Herzerkrankung (KHK) wichtige Aussagen über die hämodynamischen Veränderungen z.B. bei Koronarstenosen erlauben.

Die Indikationen zur invasiven Diagnostik sind vielfältig und umfassen insbesondere kardiale Erkrankungen, die einer operativen oder interventionellen Behandlung bedürfen. Hierbei stellt die KHK die häufigste Indikation dar.

Die Indikationen zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

*Tabelle 1: Indikationen zur invasiven kardiologischen Diagnostik [2]*

- Koronare Herzerkrankung
  - Stabile Angina pectoris
  - Instabile Angina pectoris
  - Atypische Angina pectoris
- Akuter Myokardinfarkt
  - Vor primärer PTCA
  - Ineffiziente Lyse
  - Kardiogener Schock
  - Mechanische Komplikationen (Ventrikelseptumruptur, akute Mitralklappeninsuffizienz)
- Zustand nach Reanimation (z.B. überlebter plötzlicher Herztod)
- Erworbene Herzklappenfehler
- Angeborene Herzfehler
- Aortendissektion
- Perikarderkrankungen
- Kardiomyopathien
- Nach Herztransplantation
- Vor elektrophysiologischer Diagnostik ventrikulärer Tachyarrhythmien

Trotz erheblicher Fortschritte in der Schnittbilddiagnostik z.B. Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) wird zur Zeit noch durch kein anderes Verfahren die diagnostische Sicherheit, die aus einer vollständigen invasiven kardiologischen Diagnostik resultiert (einschließlich Koronarangiographie, linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Klappenöffnungsfläche, Kreislaufwiderstände etc.) gewährleistet. Grundsätzlich gilt, dass die invasive Diagnostik nur dann durchgeführt werden sollte, wenn entsprechende therapeutische Konsequenzen aus der Untersuchung erwartet und diese auch voraussichtlich umgesetzt werden können. Bei bestehenden Kontraindikationen aufgrund einer schweren Begleiterkrankung bzw. eines stark reduzierten Allgemeinzustands sollte die konservative Therapie einer KHK oder eines Vitium cordis der invasiven Diagnostik vorgezogen werden.

## **1.2 Kontraindikationen zur diagnostischen Herzkatheterisierung**

Eine absolute Kontraindikation gegen die diagnostische Herzkatheterisierung besteht nur dann, wenn diese durch den Patienten abgelehnt wird. Allgemein müssen die in der Tabelle 2 dargestellten relativen Kontraindikationen beachtet werden, die in der

Regel eine besondere Vor- und Nachbehandlung des Patienten erfordern sowie solche, die, je nach Schwere der Kontraindikationen im Verhältnis zur Dringlichkeit der Indikation betrachtet werden müssen.

*Tabelle 2: Relative Kontraindikationen gegen die Durchführung einer diagnostischen Herzkatheterisierung [2]*

- Schwere Herzinsuffizienz
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie
- Niereninsuffizienz
- Kontrastmittelallergie
- Hypokaliämie
- Infektion/Fieber
- Hyperthyreose
- Antikoagulation (oder unkontrollierte Blutgerinnungsstörung)
- Akute gastrointestinale Blutung
- Medikamentenüberdosierung/-intoxikation (z.B. Digitalis)
- Schwangerschaft
- Fehlender Gefäßzugang

### **1.3 Herzkathetertechniken**

Die Wahl der im Einzelfall angewandten Technik hängt von verschiedenen Faktoren ab, vor allem von den in einer bestimmten Technik gesammelten Erfahrungen des Untersuchers und von der Anatomie des Patienten. Zudem sollten bei der Wahl der Technik mögliche Gefäßschädigungen, soweit vorhanden, und die Ergebnisse vorausgegangener Katheteruntersuchungen mitberücksichtigt werden.

Für die selektive Sondierung der Koronararterien, aortokoronarer Venen-Bypässe und der Arteria mamaria interna stehen verschiedene vorgeformte Katheter zur Verfügung. Das sind insbesondere Judkins-Katheter, Amplatz-Katheter und Koronar-Bypass-Katheter. Die Katheter zur selektiven Koronarangiographie werden aus Polyäthylen oder Polyurethan hergestellt und in unterschiedlichen Schaftgrößen angeboten. Wurden zu Beginn der diagnostischen Koronarangiographie vorwiegend 8 French-Katheter (8F-Katheter) eingesetzt, kommen heute überwiegend 4F- oder 5F-Katheter zur Anwendung. Die wesentlichen Vorteile kleinerer Katheterdurchmesser sind eine durch die kleinere Punktionsstelle bedingte kürzere Bettruhephase nach der Untersuchung sowie eine geringere Inzidenz vaskulärer Komplikationen. Dieser Vorteil wird jedoch durch ein kleineres Innenlumen mit entsprechender Einschränkung

---

des Kontrastmittelflusses und damit der diagnostischen Kontrastierung der Koronararterien erkauft.

Die Judkins-Technik über die Arteria femoralis ist immer noch die Standard-Technik zur Sondierung der linken und der rechten Koronararterie. Die Punktion der Femoralarterie nach Seldinger erfolgt unmittelbar unterhalb des Leistenbandes, dort, wo die Arteria in der Fossa ovalis relativ oberflächlich verläuft und dadurch in der Regel gut tastbar und nach der Untersuchung komprimierbar ist. Die Sones-Technik dagegen erfolgt über die Arteria brachialis, die in der Ellenbeuge aufgesucht wird. Bei der Sones-Technik kann ein einziger Katheter sowohl für die Sondierung der Koronararterie als auch für die Laevokardiographie benutzt werden. Hierbei erfordert die korrekte Platzierung des Katheters zu den beiden Ostien jedoch einen relativ großen Manipulationsaufwand des Untersuchers. Die Methode ist sicherlich schwieriger zu erlernen als die Judkins-Technik, bei der die Koronarangiographie mit den vorgeformten Kathetern in den meisten Fällen unproblematisch ist. Auch nach Intubation der Koronarostien nach Sones ist die Katheterlage häufig nicht stabil [3, 4].

### **1.3.1 Überlegungen zur Wahl des richtigen Zugangs**

Während der vorbereitenden Planung der Herzkatheteruntersuchung wird der passende Zugang zum Herzen festgelegt. Der Routinezugang für die Herzkatheterdiagnostik ist die Arteria femoralis communis und, falls erforderlich, die Vena femoralis communis. Diese Zugänge erlauben eine rasche, problemlose Sondierung und Darstellung der Koronararterien sowie des linken Ventrikels. Zusätzlich sind via Vena femoralis sämtliche diagnostische Schritte im Rahmen einer Rechtsherzsondierung einschließlich transseptaler Punktion gut durchführbar.

In der interventionellen Therapie wird die Arteria femoralis als Zugang bevorzugt, obwohl die Koronarangioplastie auch über die Arteria brachialis und Arteria radialis durchgeführt werden kann. Zusätzlich zu der für die meisten Untersucher sicheren Handhabung der Führungskatheter bei der Judkins-Technik ist auch die Größe der Führungskatheter von 4 und 5 French ein wesentlicher Faktor für den femoralen Zugang. Dennoch finden sich Indikationen, die einen arteriellen Zugang über die Arteria brachialis/radialis notwendig machen. Einer der häufigsten Gründe ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Patienten mit einer entsprechenden Krankengeschichte, nicht tastbaren Fußpulsen und nicht oder schwach tastbaren Leistenpulsen sollten nach Möglichkeit von der Arteria brachialis/radialis aus untersucht werden. Patienten mit bekanntem Bauchaortaaneurysma sollten, soweit möglich, ebenso von der Arteria brachialis aus untersucht werden. Auch können eine ausgeprägte Schlingelung und Windung der Iliakalarterien oder der Aorta, welche die Steuerung und damit die richtige Platzierung des Herzkatheters verhindern, eine

Indikation für den Zugangsweg über die Arteria brachialis oder Arteria radialis darstellen. Weitere Gründe für einen Zugang über die Arteria brachialis sind entzündliche Hautveränderungen oder ausgeprägte Vernarbungen im Bereich der Leiste. Der wesentliche Vorteil des nichtfemorale Zugangs ist jedoch, dass der Patient nach dem Herzkatheter nicht immobilisiert werden muss und dieses Verfahren damit auch bei Patienten durchgeführt werden kann, bei denen eine – wenn auch zeitlich begrenzte – Bettlägerigkeit vermieden werden soll. Umgekehrt empfiehlt es sich, bei kaum tastbarer, wahrscheinlich kleiner oder fast gänzlich intramuskulär verlaufender Arteria brachialis oder Arteria radialis von vornherein auf die Arteria femoralis auszuweichen, da dann oft die Brachialarteria entweder sehr tief oder unter einer weit nach unten ziehenden Bizepssehne bzw. einem stark ausgebildeten Lacertus fibrosus liegt oder, wie z.B. häufiger bei Frauen, die Arteria radialis relativ zart ausgebildet und von kleinem Kaliber ist und somit die Gefahr von zusätzlichen Spasmen während der Sondierung bzw. eines thrombotischen Verschlusses nach der Sondierung besteht.

### **1.3.2 Alternative Gefäßzugänge**

Der Routinezugang für die Rechtsherzkatheterisierung, Pulmonalisangiographie und transeptale Punktion ist die Punktion der Vena femoralis. Es sollte dabei beachtet werden, dass es bei der Punktion der Vena femoralis zu einer Fehlpunktion der Arteria femoralis kommen kann. Seltener vorkommende Komplikationen bei dieser Punktion sind arteriovenöse Fisteln und retroperitoneale Hämatome.

Ein alternativer Gefäßzugang für die Herzkatheterdiagnostik und Koronarangioplastie (maximal 6F) in der perkutanen Punktionstechnik ist die Arteria radialis. Die diagnostische Koronarangiographie via Arteria radialis ist seit 1989 belegt [5], die ersten Berichte über entsprechende interventionelle Verfahren (PTCA, Stent) stammen aus dem Jahre 1993 [6, 7]. Die Gründe für diesen Zugangsweg sind in erster Linie der größere Patientenkomfort (kürzere Liegezeiten) sowie mögliche ökonomische Überlegungen, da dadurch auch ambulant koronarangiographiert bzw. dilatiert und gestentet werden kann. Verfahrenseitig ist die Angiographie via Arteria radialis bei Unpassierbarkeit beider Arterien femorales eine Alternative zum Zugang über die Arteria brachialis. Nachteilig gegenüber dem klassischen Zugang über die Arteria femoralis ist für den Untersucher der höhere Schwierigkeitsgrad, der mitunter [8, 9], aber nicht immer [10], mit längeren Durchleuchtungs- und Untersuchungszeiten einhergeht. Während bei sachgerechter Katheterisierung über die Arteria radialis das Blutungsrisiko gegenüber den alternativen Zugangswegen am geringsten ist, besteht die Gefahr eines Gefäßverschlusses bei unzureichender Heparinisierung [11]. In der Regel ist der transradiale Zugang bei einem erfahrenen Untersucher als gleich sicher

zu bewerten wie der transfemorale Zugang, sodass oft dem Patienten die Wahl des Zugangs überlassen werden kann. Heutzutage wird zentrumsabhängig bei ca. 10 – 90% der Patienten der Zugang über die Arteria radialis bevorzugt.

Ein alternativer Gefäßzugang für Myokardbiopsien, falls diese nicht während eines Rechtherzskatheters über die Vena femoralis erfolgen, kann die Vena jugularis sein.

Die früher übliche Arteriotomie und Venaesectio sind heutzutage durch die Einführung der perkutanen Punktionstechnik in den Hintergrund getreten und nur noch in Ausnahmefällen erforderlich [12].

Einen Überblick über die Vor- und Nachteile der einzelnen Zugangswege gibt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Indikationen, Vor- und Nachteile der verschiedenen Gefäßzugangswege bei diagnostischer und therapeutischer Herzkatheteruntersuchung

<b>Zugang über</b>	<b>Indikationen</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
Arteria femoralis	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Der häufigste Zugang sowohl für die diagnostische Herzkatheterisierung und Koronarinterventionen als auch für sämtliche diagnostische Schritte im Rahmen einer Rechtsherzsondierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rasche, problemlose Sondierung (wegen der Größe der Arterie, der relativ oberflächlichen Lage und der sicheren Tastbarkeit distal des Ligamentum inguinale)</li> <li>■ Technisch eher einfach</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lange Liegedauer, die zu den entsprechenden Komplikationen (tiefe Beinvenenthrombose, konsekutive Lungenembolie, Pneumonie) führen kann [13]</li> <li>■ Eventuell längere Durchleuchtungs- und Untersuchungszeiten</li> <li>■ Das lokale Hämatom und eine Nachtblutung aus der Punktionsstelle zählen zu den häufigsten Komplikationen</li> </ul>
Arteria brachialis	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alternativer Zugang für die Linksherzsondierung, Koronarangiographie, bei Koronarintervention und zur Darstellung des übrigen arteriellen Gefäßsystems, besonders bei pAVK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kürzere Liegezeiten gegenüber dem Zugang über die Arteria femoralis; dadurch größerer Patientenkomfort</li> <li>■ Ambulante Durchführbarkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Schädigung des Nervus medianus und der Vena cubitalis durch ein Hämatom, das zu entsprechenden neurologischen Ausfallerscheinungen führen kann</li> <li>■ Okklusion (Thrombose) der Arteria brachialis kann zur Ischämie des Armes führen</li> <li>■ Technisch eher kompliziert</li> <li>■ Gefahr peripherer Arterienspasmen aufgrund des Missverhältnisses zwischen der Größe der Arterie und der Größe des Durchmessers des Katheters</li> </ul>



<i>Zugang über</i>	<i>Indikationen</i>	<i>Vorteile</i>	<i>Nachteile</i>
Arteria radialis	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Standardgefäß zur Platzierung eines intravasalen Katheters in der Anästhesie und Intensivmedizin [14]</li> <li>■ Alternativer Gefäßzugang für die Herzkatheterdiagnostik (max. 6F-Katheter) und Koronarangioplastie</li> <li>■ Alternative zum femoralen Zugang bei Stent-Implantation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Eine effektive und gut dosierbare Hämostase durch lokale Kompression, weil die Arteria radialis oberflächlich verläuft</li> <li>■ Keine Ausfallerscheinungen am Arm, keine großen Hämatome, wenige Nachblutungen im Vergleich zum Zugang über die Arteria brachialis, da zwei begleitende Venen kleinkalibrig sind und sich keine begleitenden Nerven finden [15, 16]</li> <li>■ Kürzere Liegezeiten gegenüber dem Zugang über Arteria femoralis, dadurch größerer Patientenkomfort</li> <li>■ Ambulante Durchführbarkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mit folgenden Komplikationen ist zu rechnen: Punktionsfehler 6,6%, Intubationsfehler 0,8%, Radialis-Spasmus 2,1%, Unpassierbarkeit der Arteria radialis 0,7% [17]</li> <li>■ Technisch schwieriges Verfahren</li> <li>■ Am Anfang deutlich zeitaufwändig (Lernkurve)</li> </ul>

#### **1.4 Antikoagulation bei diagnostischer Koronarangiographie**

In diesem Kapitel stellt sich die Frage, ob eine Thromboseprophylaxe bei diagnostischer Koronarangiographie überhaupt erforderlich ist. Die Notwendigkeit einer begleitenden Antikoagulation bei diagnostischer Koronarangiographie ist bei Patienten, die weder klinische noch biochemische Zeichen eines akuten Koronarsyndroms aufweisen, bisher nicht geklärt. Gefordert wird dagegen eine begleitende Antikoagulation bei der PTCA im Rahmen einer instabilen Angina pectoris mit pathologischem Troponin-Test und/oder neu aufgetretenen Veränderungen in der Elektrokardiogramm (EKG) bzw. bei akutem Myokardinfarkt. Bei diesen Patienten kommt z.B. die intravenöse Verabreichung von unfraktioniertem Heparin (UFH) in Frage. [18]

Bereits in früheren Studien konnte aufgezeigt werden, dass unfraktioniertes Heparin bei Patienten mit instabiler Angina pectoris zu einer Senkung der Infarktrate und der Mortalität führt. Die einmalige Gabe eines intravenösen Bolus von unfraktioniertem Heparin (5000 bis 7500 U) ist dann ausreichend, wenn sich unmittelbar an die Akutangiographie eine interventionelle Behandlung anschließt. Erfolgt die interventionelle Therapie nicht unmittelbar anschließend, sollte bis zur Koronarintervention eine intravenöse Infusion (ca. 1000 U/h) unter ACT-Kontrolle (ACT: Activated Clotting Time) verabreicht werden [18].

Besteht keine ausreichende antithrombotische Therapie, kann eine Thrombusbildung zum akuten Gefäßverschluss während oder nach der PTCA führen. Darüber hinaus bildet der Thrombus das biologische Gerüst für die Einwanderung glatter Muskelzellen der Media und so zu einem Fortschreiten der Stenose [19]. Thrombozyten, Plasma-Gerinnungsfaktoren und die Gefäßwandstrukturen sind synergetisch an der Thrombusbildung beteiligt (Abbildung 1 [19]).

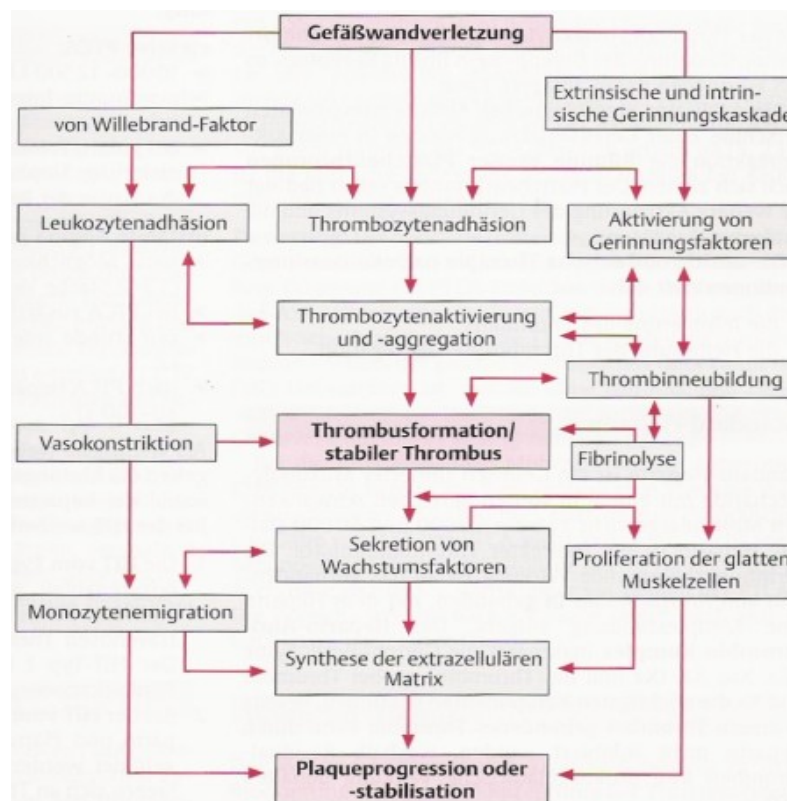


Abbildung 1: Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung am arteriosklerotischen Plaque [19]

Die lokale Aktivierung des Gerinnungssystems an der verletzten Gefäßwand kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen:

1. Durch Exposition subendothelialer Gefäßinhalte, besonders aus dem Inneren arteriosklerotischer Plaques („tissue faktor“), kommt es zu einer ausgeprägten Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade. Die lokale Beeinträchtigung des Blutflusses durch eine Dissektionsmembran oder eine durch die Punktion gesetzte Läsion führt wiederum zur Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade. Beide Wege führen über die Aktivierung des Prothrombinkomplexes zur vermehrten Bildung von Thrombin. Thrombin ist der stärkste Thrombozytenaktivator.
2. Der zweite Weg der Thrombozytenaktivierung beginnt mit der Freisetzung von Mediatorstoffen in der verletzten Gefäßwand (von Willebrand-Faktor, Kollagen), die zur Verankerung von Blutplättchen an der Endothelläsion führen (Thrombozytenadhäsion). Die Thrombozytenadhäsion wiederum induziert auf verschiedene Weise die Aktivierung weiterer Thrombozyten.

---

Mit der Thrombozytenaktivierung kommt es zur Konformationsänderung des Glykoprotein IIb/IIIa (GP-IIb/IIIa) Rezeptors, sodass sich Fibrinogen daran anlagern kann.

Diese physiologischen Prozesse im Rahmen des primären Verschlusses einer Gefäßverletzung können in einer Kettenreaktion zur Bildung großer Plättchenthromben führen. Der Plättchenthrombus selbst bedingt wiederum die weitere Aktivierung des Gerinnungssystems und die Thrombinaktivierung.

Die antithrombotische Therapie nach Koronarinterventionen zielt daher auf:

1. die Inhibierung des Thrombins
2. die Hemmung der Thrombozytenaggregation

### **1.5 Heparine**

In der Antikoagulationstherapie bei Koronarinterventionen wird überwiegend unfraktioniertes Heparin angewendet. Der Nachteil einer adjuvanten Behandlung mit unfraktioniertem Heparin besteht vor allem in dem unvorhersehbaren Ausmaß einer Bindung an Plasmaproteine, welche die eigentliche Antithrombinwirkung einschränkt. Außerdem entfaltet unfraktioniertes Heparin am plättchenreichen oder thrombusgebundenen Thrombin nur eine begrenzte Effektivität. Weiterhin kann unfraktioniertes Heparin in seltenen Fällen verschiedene Nebenwirkungen, wie z.B. Hautnekrosen, Fettstoffwechselstörungen und Juckreiz, auslösen. [20]

Eine Alternative zum unfraktionierten Heparin stellt bei Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. Non-Q-wave-Myokardinfarkt und Indikation zur Akutangiographie der Einsatz von niedermolekularem Heparin dar. Im Vergleich zum unfraktionierten Heparin entfaltet niedermolekulares Heparin (NMH) eine stärkere inhibitorische Wirkung gegen den Faktor Xa als gegen den Faktor IIa (Antithrombin). Außerdem ist niedermolekulares Heparin weniger sensibel gegenüber dem plättchenaktivierenden Faktor IX, bewirkt einen besser kalkulierbaren Antikoagulationseffekt und führt seltener zu einer Thrombozytopenie. Ein Vorteil des niedermolekularen Heparins liegt in der subkutanen Applikation und dem Wegfall der ACT-Bestimmung. Der Einsatz von niedermolekularem Heparin ist jedoch beschränkt. Von den in Deutschland verfügbaren Präparaten ist nur Enoxaparin (Clexane®) bei PTCA zugelassen [18].

In der Tabelle 4 sind die Unterschiede zwischen unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin dargestellt. [21]

Tabelle 4: Vergleich: unfraktioniertes Heparin und niedermolekulares Heparin. [21]

	<i>Unfraktioniertes Heparin</i>	<i>Niedermolekulares Heparin</i>
MG (Dalton)	3.000 – 50.000 (Mittel: 15.000)	4.000 – 9.000 (Mittel: 4.000 – 6.000)
HWZ	60 – 90 min	3 – 4 h
Inaktivierung	Thrombin	Faktor Xa
Indikation	Prophylaxe und Therapie	Prophylaxe und Therapie
Gabe	Prophylaxe	2 – 3 x / Tag
	Therapie	Bolus/kontinuierlich i.v.
		1 x / Tag
		1 – 2 x / Tag
Laborkontrolle bei therapeutischer Dosierung	PTT mindestens 2 x / Tag	zwingend keine, ggf. Anti-Xa-Aktivität
Heparin-induzierte Thrombozytopenie	+	vermindertes Risiko

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die in den Mastzellen in Verbindung mit Histamin zu finden ist. Das aus tierischem Gewebe gewonnene Heparin spielt wegen seiner antithrombotischen und antikoagulatorischen Wirkung eine wichtige Rolle in praktisch allen ärztlichen Disziplinen. Die Indikationen zum Einsatz von Heparin sind [22]

**Zugelassene Indikationen:**

- Prophylaxe der Beinvenenthrombose und Lungenembolie im Rahmen chirurgischer Eingriffe
- Therapie der tiefen Beinvenenthrombose bei chirurgischen Patienten
- Therapie der tiefen Beinvenenthrombose bei internistischen Patienten
- Akutes Koronarsyndrom
- Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration

---

**Mögliche weitere Indikationen:**

- Prophylaxe und Behandlung der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie in Zusammenhang mit hämatologischen Erkrankungen (z.B. Leukämie, Sichelzellanämie, Hypokoagulationssyndrom)
- Antiphospholipidantikörpersyndrom
- Knochenmarkstransplantationsassoziierte Vaskulopathie
- Angeborene oder erworbene Thrombophlebitiden
- Vaskulitis und verwandte Erkrankungen
- Prophylaxe und Behandlung von bestrahlungsassoziierten thrombotischen vaskulären Veränderungen
- Prophylaxe und Behandlung von chemotherapieassoziierten thrombotischen und vaskulären Erkrankungen
- Prävention von Thrombosierungen in Medikamentenapplikationssystemen (PORTS)
- Reduktion der Metastasierung durch Prävention der Angiogenese
- Prävention und Behandlung der durch prokoagulatorische Tumorprodukte ausgelösten Thrombosen
- Thrombembolischer Schlaganfall
- Ischämischer Schlaganfall
- Vorhofflimmern
- Passagere Antikoagulation bei Klappenvitien
- Antikoagulation während der Schwangerschaft

Heparin wurde 1916 vom amerikanischen Medizinstudenten Jay McLean entdeckt. Der McLean schrieb 1928 in der Klinischen Wochenschrift: „mit Heparin besitzen wir jenes Mittel, mit dem wir in der Lage sind, die Blutgerinnung vollkommen aufzuheben, ohne gleichzeitig den Organismus zu schädigen“. Physiologisches Heparin ist ein Gemisch aus hochpolymeren sauren Polysacchariden, deren Grundbausteine aus sulfatierten Glykosaminglykanen bestehen. Als kleinster chemischer Baustein wird ein Tetrasaccharid angesehen (Abbildung 2).

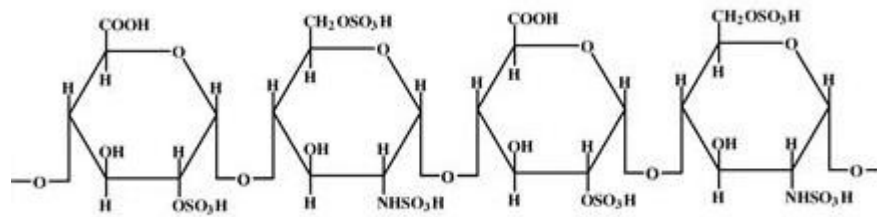


Abbildung 2: Das Beispiel der grundsätzlichen chemischen Struktur von Heparin [20]

Natürlich vorkommendes Heparin hat ein stark schwankendes Molekulargewicht von etwa 6.000 bis über 20.000 Dalton. Im Organismus wird Heparin in den Mastzellen, die besonders zahlreich in Leber, Lunge und Darmmucosa vorkommen, synthetisiert, wobei die Heparine der verschiedenen Spezies große Unterschiede in Zusammensetzung und Wirksamkeit haben. Die Synthese erfolgt an einem Proteingerüst, das später wieder abgespalten wird. Vermutlich wird Heparin bis zur Freisetzung, deren Mechanismus noch ungeklärt ist, durch Histamin neutralisiert und in den Mastzellen gespeichert.

Das als Medikament verwendete Heparin (Handels-Heparin) wird aus Schweindarmmucosa (bevorzugte Gewinnungsmethode in Deutschland) oder Rinderlunge durch proteolytische Abspaltung des Proteingerüsts gewonnen. Es stellt ein heterodisperses Polymergemisch mit einer Anreicherung von sulfatreichen Ketten dar. Das Molekulargewicht der einzelnen Polysaccharide liegt etwa zwischen 3.000 bis 37.000 Dalton, das mittlere Molekulargewicht liegt bei etwa 12.000 Dalton. In dieser Form wird Heparin unter den Bezeichnungen unfraktioniertes, herkömmliches, oder Standard-Heparin verwendet. Als postulierte bzw. erforschte Heparinwirkungen im Körper wären zu nennen:

- Wirkungen auf Hormone, wie z.B. Freisetzung von Thyroxin und Aktivierung von Parathormon
- Hemmung von Sensibilisierungsreaktionen, Wirkung auf das Komplementsystem
- Beeinflussung der Wundheilung durch Hemmung des Wachstums der Fibroblasten, aber auch Schutzwirkung gegen toxische Stoffe, wie Schlangengifte und toxische Basen
- Renale Wirkungen
- Prävention und Reduktion einer Lipämie

- Hemmung des Wachstums von glatten Muskelzellen
- Prävention von Thrombosen und intravaskulärer Gerinnung durch Wirkung auf das Gerinnungssystem
- Antiphlogistische Aktivität
- Fibrinolyse

Leider hat unfraktioniertes Heparin nach intravenöser Gabe nur eine kurze Halbwertszeit von 60 bis 90 Minuten und eine eingeschränkte Bioverfügbarkeit. Nach subkutaner Verabreichung sind im Organismus nur 15 bis 20% der gegebenen Menge nachweisbar. Eine mehrfache Gabe pro Tag (in der Regel zwei- bis dreimal) ist daher nötig. Nur gelegentlich auftretende aber als wesentliche und gravierende Nebenwirkungen sind Thrombozytopenie (Heparininduzierte Antikörper), Blutungen, Urtikaria und die Osteoporosegefahr bei Langzeitanwendung zu nennen.[23]

### **1.6 Faktoren, die die Wirksamkeit von Heparin bestimmen**

Hier soll zunächst auf diverse Medikamente hingewiesen werden, welche die Heparinwirkung verändern, so z.B. Tetracycline, Digitalis, Nikotin, Antihistaminika, Acetylsalizylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika. Auch Fieberzustände können die Heparinwirkung vermindern. Die Plasmahalbwertszeit von Heparin ist dosisabhängig. Als Faustregel gilt, dass sie etwa 1½ Stunden beträgt. Für jede Heparintherapie ist festzustellen: Jeder Patient zeigt eine individuelle Reaktion und Metabolisierung des Heparins. Somit variiert die Heparinwirkung von Patient zu Patient. Dies wiederum bedingt die individuelle Dosierung und Überwachung der Therapie. Ist dies nicht gewährleistet, kann es zu einer Unter- bzw. einer Überheparinisierung kommen, die wiederum gravierende Komplikationen nach sich ziehen können. Nach einer Überheparinisierung ist sowohl mit intestinalen, retinalen, intracraniellen und subduralen Blutungen, als auch mit großen, körperoberflächennahen Hämatomen (z.B. nach Bagatelltraumen) zu rechnen. Die Komplikationen einer Unterheparinisierung sind Thrombosen und Thromboembolien, welche ihrerseits zu weiteren erheblichen Komplikationen führen können. Von daher ist es sehr wichtig, eine adäquate Heparinisierung zu erzielen. Dies bedeutet, während einer diagnostischen Koronarangiographie die Menge an Heparin zu verabreichen, welche ausreicht, die nötige Antikoagulation im Organismus aufrechtzuerhalten, ohne wiederum Blutungskomplikationen zu induzieren.



## **2 Aufgabenstellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss zweier unterschiedlicher Heparinisierungen während der diagnostischen Koronarangiographie (1000 IE Heparin versus kein Heparin) auf die peri- und unmittelbar postinterventionelle Komplikationsrate zu eruieren. Hierbei sollten mögliche thromboembolische Komplikationen, wie z.B. Myokardinfarkt, Lungenembolie, Apoplex, Kathetherthrombus, zur Evaluierung der Effizienz und Blutungskomplikationen als Komplikationsmerkmal einer begleitenden Heparinisierung erfasst werden.

Die Arbeit wurde im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums Rostock im Herbst 2005 unter der Leitung des Oberarztes Dr. H. Schneider, FA für Kardiologie, durchgeführt. Im Laufe dieser Arbeit sollten Daten von mindestens 200 untersuchten Patienten gesammelt und ausgewertet werden: 100 Patienten unter 1.000 IE Heparin und 100 Patienten ohne begleitende Heparinisierung.

Um Aussagen über die individuelle Heparinisierung zu treffen, sollte mit Hilfe eines ACT-Tests die Zeit bis zur Gerinnungsbildung ermittelt werden. Anhand des ACT-Wertes sollten die Ergebnisse nach der Heparinabgabe mit den Resultaten ohne Heparinisierung verglichen werden.

### **Evaluierete thromboembolische Komplikationen**

- Lungenembolie oder Herzinfarkt
- Periphere Embolie
- Koronarembolie
- Thrombenbildung am Koronarkatheter

### **Blutungskomplikationen**

- Lokale Hämatome und Nachblutungen
- Pseudoaneurysma spurium (PSA) im Punktionsbereich
- Arterio-venöse Fistel (AV-Fistel) im Punktionsbereich
- Hämoglobin / Hämatokritwert vor und nach der Herzkatheteruntersuchung

Um diese Komplikationen zu bestätigen bzw. auszuschließen, sollte bei den Patienten sowohl eine klinische (körperliche Untersuchung) als auch eine laborchemische Untersuchung (Bestimmung von Troponin-T (TNT), Hämoglobin und Hämatokritwert) vorgenommen werden. Darüber hinaus werden PSA, AV-Fistel sowie Lungenembolie mittels EKG und Duplexsonographie diagnostiziert.

Es wurde angenommen, dass eine intravenöse intraoperative Heparinabgabe zur Verringerung von Thromben und akuter thrombotischer Komplikationen führt. Ebenfalls soll eine Heparinisierung zu einer Zunahme der Blutungskomplikationen beitragen. Intuitiv ist vorhersehbar, dass höhere ACT-Werte eine höhere Anzahl an Blutungen bedingen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Voraussetzungen

Folgende Einschlusskriterien mussten für die Aufnahme in die durchgeführte Studie erfüllt werden:

- Einverständnis des Patienten
- Diagnostische Herzkatheteruntersuchung
- Anwendung des 5F- oder ggf. 5/6F-Katheters:
  - arterieller Linksherzkatheter: 5F
  - arterieller/venöser Links-/Rechtskatheter: arteriell 5F, venös 6F
- 4-stündige postinterventionelle Kompressionstherapie mit FemoStop<sup>®1</sup> (FS) (Abbildung 3 [24]) plus einer zusätzlichen Liegezeit von 0,5-1,0 Stunden nach Entfernen des FemoStop<sup>®</sup>

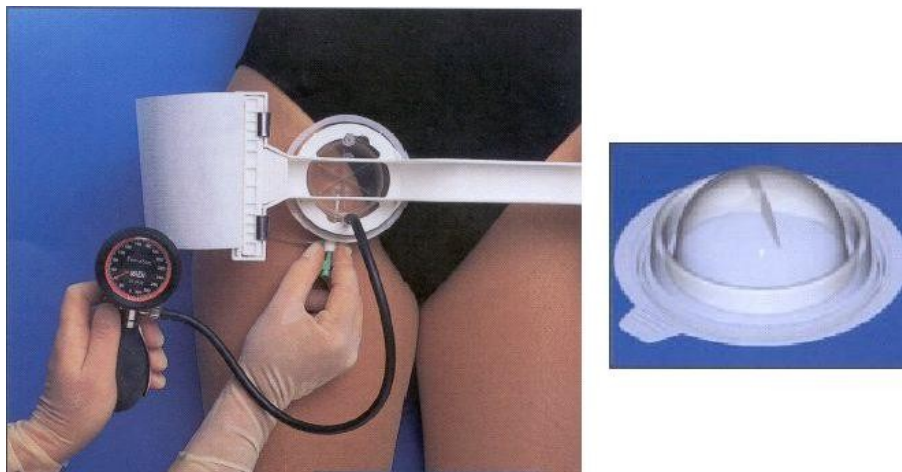


Abbildung 3: Das FemoStop<sup>®</sup> [24]

1 Das FemoStop<sup>®</sup> ist ein Oberschenkelkompressionssystem, das zur Kompression der Arteria oder Vena femoralis nach Gefäßpunktion eingesetzt wird. Für das FemoStop<sup>®</sup>-System sind die leichte Handhabung und gute Effektivität bei der Femoralarterienkompression belegt. Vor Anwendung des FemoStop<sup>®</sup>-Systems sollte der Gerinnungsstatus bestimmt werden, um die Kompressionszeiten so kurz wie möglich zu halten. Das FemoStop<sup>®</sup>-System ermöglicht im Gegensatz zur manuellen Kompression eine wichtige mögliche Einflussgröße auf die Verschlusszeit, nämlich den Kompressionsdruck, relativ standardisiert und vergleichbar zu halten. [25]

### 3.2 Patienten

Die Studie beinhaltet 211 Patienten, die im Zeitraum von August 2005 bis November 2005 untersucht wurden. Davon erhielten 103 Patienten vor der Koronarangiographie Heparin 1.000 IE intraarteriell (über die Katheterschleuse). Bei den anderen 108 Patienten wurde die Herzkatheteruntersuchung ohne Heparin durchgeführt. Die Tabelle 5 stellt die Verteilung der Patienten nach Geschlecht und Heparingabe dar. Die Abbildungen 4 und 5 präsentieren grafisch nur die Verteilung nach Geschlecht in den einzelnen Gruppen („1000 IE Heparin“ und „Kein Heparin“).

Tabelle 5: Verteilung der Patienten in Gruppen nach Heparingabe

		<i>Alle</i>	<i>1000 IE Heparin</i>	<i>Kein Heparin</i>	<i>p</i>
Patienten (n)	Alle	211	103	108	n.s.
	Weiblich	78 (100%)	44 (56%)	34 (44%)	n.s.
	Männlich	133 (100%)	59 (44%)	74 (56%)	n.s.
Durchschnittsalter (Jahre)		64,50	64,76	64,24	n.s.

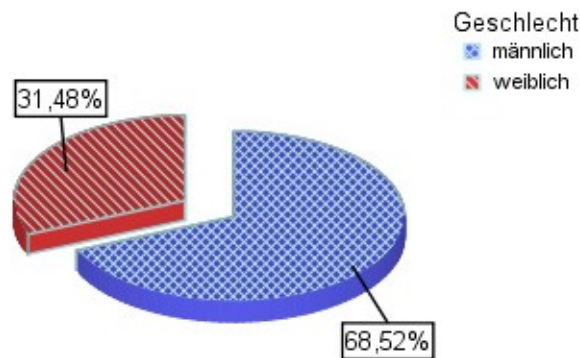
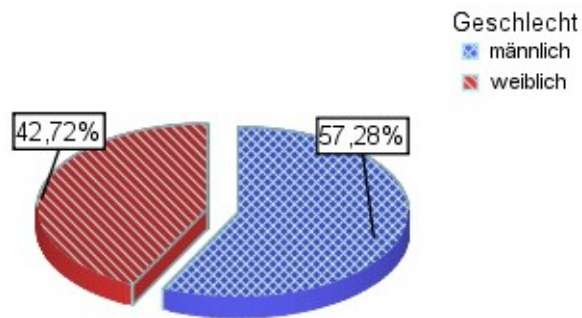


Abbildung 4: Verteilung der Patienten ohne Heparin nach Geschlecht



*Abbildung 5: Verteilung der Patienten mit Heparin-gabe nach Geschlecht*

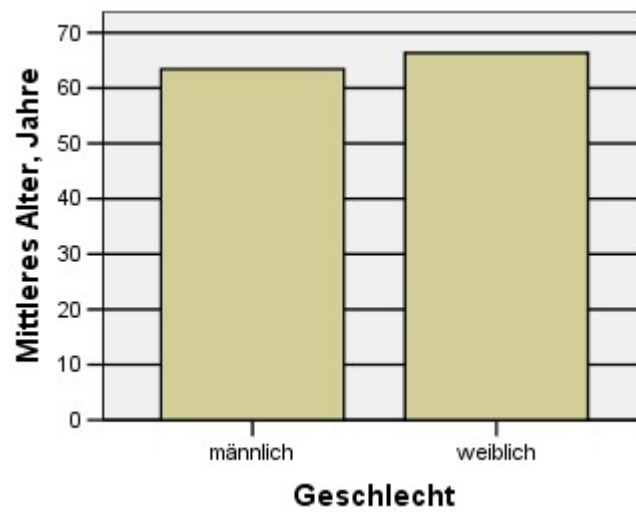
Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten beträgt 64,5 Jahre (Tabelle 6). Gruppirt nach dem Geschlecht beträgt das durchschnittliche Alter bei den Männern 63,42 Jahre und bei den Frauen 66,35 Jahre (Tabelle 7 und Abbildung 6).

*Tabelle 6: Durchschnittliches Patientenalter*

<i>Patienten-anzahl</i>	<i>Min. Alter, Jahre</i>	<i>Max. Alter, Jahre</i>	<i>Durchschnitts-alter, Jahre</i>	<i>Standard-abweichung</i>
211	34	86	64,50	10,652

*Tabelle 7: Durchschnittliches Patientenalter, nach Geschlecht gruppiert*

<i>Geschlecht</i>	<i>Patienten-anzahl</i>	<i>Min. Alter, Jahre</i>	<i>Max. Alter, Jahre</i>	<i>Durchschnitts-alter, Jahre</i>	<i>Standard-abweichung</i>
Männlich	133	34	86	63,42	10,763
Weiblich	78	41	83	66,35	10,266



*Abbildung 6: Durchschnittliches Patientenalter, nach Geschlecht gruppiert*

Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie (HLP), Diabetes mellitus, Alkoholabusus, pAVK, Chronisch Venöse Insuffizienz (CVI), KHK, Vitium, dilatative Kardiomyopathie (DCM) und Übergewicht wurden als mögliche Blutungsrisiken an der Punktionsstelle erfasst (Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Gesamtgruppe sowie nach Geschlecht gruppiert

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Männer</b>		<b>Frauen</b>		<b>Gesamt</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Arterielle Hypertonie	109	82	66	84,6	175	82,9
Nikotinabusus	23	17,3	11	14,1	34	16,11
HLP	86	64,7	45	57,7	131	62,09
Diabetes mellitus	34	25,6	20	25,6	54	25,6
pAVK	10	7,5	6	7,7	16	7,6
Alkoholabusus	6	4,5	1	1,3	7	3,3
CVI	2	1,5	2	2,6	4	1,9
KHK	113	85	55	70,5	168	79,6
Vitium	36	27,1	24	30,8	60	28,4
DCM	11	8,3	5	6,4	16	7,6
Übergewicht <sup>2</sup>	102	76,7	58	74,4	160	75,8

### 3.3 Datenerfassung

Im Rahmen dieser Studie wurde 2005 für jeden untersuchten Patienten ein Erhebungsbogen erstellt, in dem folgende demographische und klinische Daten des Patienten dokumentiert wurden:

- Patientendaten:  
Name, Vorname, Größe, Gewicht, Körperoberfläche (KOF), Body Mass Index (BMI), Alter, Geschlecht
- Heparinisierung:  
1000 IE Heparin, kein Heparin
- Begleitende Erkrankungen:  
z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, HLP, pAVK, Alkoholabusus
- Medikamente:  
z.B. Acetylsalicylsäure (ASS), unfraktioniertes Heparin,  $\beta$ -Blocker, Clopidogrel, Cumarin, Statin, Diuretika

<sup>2</sup> Das Übergewicht wurde nach dem Körpermassenindex (BMI) festgelegt. Danach ist ein Patient dann als übergewichtig einzustufen, wenn der Körpermassenindex gleich oder größer 30 ist.

- Laborchemische Werte:  
Quick, ACT, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Kreatininwert
- Daten während der Untersuchung:  
Blutdruck nach Riva-Rocci (RR), Herzfrequenz (HF), Anzahl der Punktionsversuche, Schleusengröße, Untersuchungsdauer, intraoperative Komplikationen (Hämatom, Schlaganfall, Thromben am Katheter, akuter Myokardinfarkt)
- Entlassungsuntersuchungen:  
Myokardinfarkt: (TNT und EKG-Veränderungen), Apoplex, Blutung/Hämatom, PSA, AV-Fistel, Nachblutung, Embolie. Die Leiste wurde inspiziert, auskultiert, und ggf. mittels Ultraschall untersucht. Die Akten der Patienten und Schwesterndokumentation wurden in Betracht gezogen.

Der Erhebungsbogen ist im Anhang auf der Seite 81 zu finden.

### **3.4 Das ACT-Messgerät „HEMOCHRON® Response 401“**

Zur Ermittlung des ACT-Wertes wurde das Gerät „HEMOCHRON® Response 401“ eingesetzt. Das HEMOCHRON® Response 401 ist ein tragbares Gerät zur Kontrolle der Blutkoagulation. Zu den wichtigsten Eigenschaften des Gerätes zählen:

- Tragbares System, das nur 1,7 kg wiegt
- Verwendet frisches Blut
- Ergebnisse sind innerhalb von Minuten verfügbar

Unter anderem ermöglicht das HEMOCHRON® Response 401 die Ermittlung folgender Laborwerte:

- Activated Clotting Time (ACT)
- Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)
- Prothrombin Time / Quick (PT)
- Thrombin Time (TT)
- High Dose Thrombin Time (HiTT)
- Fibrinogen



Abbildung 7:  
„HEMOCHRON®  
Response 401“ [26]



Das „*HEMOCHRON<sup>®</sup> Response 401*“ dient zur Überwachung der Antikoagulation mit Heparin während kardiopulmonaler Bypassoperationen, perkutaner transluminaler Koronarangioplastien, interventioneller Radiologie, extrakorporaler Membranoxygenisierung (ECMO), Hämofiltration, Hämodialyse und wird außerdem in der Intensivtherapie verwendet.

### **3.4.1 Entwicklung, Überwachung und Bestimmung des ACT-Wertes**

Bei verschiedenen Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen als auch bei diversen Operationsarten werden unterschiedliche ACT-Werte angestrebt. Die Basiswerte bei z.B. chronisch urämischen Patienten liegen etwa zwischen 110 und 182 Sekunden mit einem Mittelwert von 150 Sekunden. Die Durchschnittswerte nicht urämischer Patienten liegen im Vergleich bei 90 Sekunden [27]. Bei einer perkutanen Koronarangiographie soll der ACT Wert mehr als 200 Sekunden betragen, bei einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) dagegen gilt beispielsweise ein ACT-Wert von 400 Sekunden als unterer Grenzwert für eine ausreichende Heparinisierung. Bei Patienten mit interventionellem Lungenunterstützungsverfahren (ILA)<sup>3</sup>, das an der Universität Regensburg entwickelt wurde [28], ist ein ACT-Wert von 150 bis 160 Sekunden anzustreben. Bei ILA Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen bzw. Begleitverletzungen (Schädel-Hirn-Trauma, Polytrauma) besonders blutungsgefährdet sind, sind ACT-Werte von 110 Sekunden akzeptabel, d.h. es wird in diesen Fällen kein systemisches Heparin appliziert. Während der Dialyse liegt der ACT-Wert im Bereich zwischen 120 und 140 Sekunden. Bei einer PTCA z.B. scheint ein ACT-Wert < 250 Sekunden mit einer deutlichen Erhöhung des Risikos für akute thrombotische Komplikationen einherzugehen [29].

Der ACT-Test ist eine vereinfachte Testmethode zur Ermittlung der aPTT und dient der Überwachung der Heparinwirkung im Vollblut des Patienten. Das mechanische Feststellen eines Fibrinkoagels in der Blutprobe beendet den Test automatisch und veranlasste den digitalen Timer, die Koagulationszeit in Sekunden anzuzeigen. Der Test dauert etwa 2 Minuten. Die Bildung des Fibrinkoagels wird fotometrisch bestimmt und auf dem Display erscheint die ACT-Zeit (die Zeit bis zur vollständigen Gerinnung).

---

3 Das System eignet sich für Patienten mit potenziell reversiblen Lungenversagen, wie z.B. nach Trauma, Aspiration, Pankreatitis und Sepsis.

### **3.4.2 Faktoren, welche die Messergebnisse des ACT-Systems beeinflussen**

Es sollte beachtet werden, dass die Messgenauigkeit des Geräts durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt werden kann. Der erste Faktor ist das mangelhafte Schütteln des ACT-Teströhrchens, da sonst die Thrombenbildung frühzeitig zustande kommt und keine gute Durchmischung von Blut und Reagenz erreicht wird. Um eine möglichst hohe Messgenauigkeit zu erreichen soll das ACT-Röhrchen 4 bis 5 Mal horizontal hin und her geschüttelt werden. Ein weiterer Faktor, der zur Ungenauigkeit in der Bestimmung und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse mit dem HEMOCHRON® Modell 401 führen kann, ist eine zu geringe oder eine zu große Blutmenge in dem Teströhrchen. Optimal für eine exakte Messung ist eine Blutmenge von 0,4 ml.

Individuelle Faktoren des Patienten, wie z.B. die Metabolisierungsgeschwindigkeit des Heparins, der pH-Wert und die Körpertemperatur beeinflussen die Messergebnisse mit dem HEMOCHRON® ebenfalls. Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, z.B. Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidale Antirheumatika, beeinflusst die Heparinwirksamkeit und die Blutgerinnung genauso wie eine erhöhte Körpertemperatur. Außerdem kann die Wirkpotenz des verabreichten Heparins von Hersteller zu Hersteller verschieden sein.

Die Art und Methode der Heparinverabreichung sowie die Genauigkeit und Beschaffenheit der Vorrichtung zur volumetrischen Applikation des Heparins beeinflussen die Messergebnisse ebenso.

Es sollte zum Arbeitsprinzip gemacht werden, die Gerinnungsmessung mit dem HEMOCHRON® dann zu wiederholen, wenn ein gemessener Wert signifikant vom erwarteten Wert abweicht.

### **3.5 Durchführung der Koronarangiographie und Erfassung der peri- und postprozeduralen Komplikationen**

Nach Vorbereitung (Auflegen auf die Untersuchungsliege, Desinfektion der Leiste, Anlegen eines EKG zur ständigen Überwachung, Abdecken mit sterilen Tüchern) wurde eine örtliche Betäubung mittels einer Injektion unter die Haut an der Leiste (Judkins-Technik) vorgenommen, sodass die Arteria femoralis mit einer Nadel schmerzlos punktiert und eine Schleuse in Seldinger Technik eingelegt werden konnte. Die Schleuse hat an ihrem Ende ein sogenanntes Rückschlagventil, das einen Blutaustritt während des Katheterswechsels verhindert. Über die Schleuse erfolgte bei 103 Patienten eine Heparinisierung mit 1000 IE Heparin, bei den anderen 108 wurde auf Heparin verzichtet. Daraufhin wurden über die Schleuse unter Führung eines

atraumatischen Führungsdrahtes ein Katheter über die Arteria femoralis entgegen dem Blutstrom durch die Aorta zum Herzen geführt. Anschließend wurde über den Katheter jodhaltiges Kontrastmittel in die Koronarien und den linken Ventrikel eingespritzt und mittels Röntgenstrahlen sichtbar gemacht. Unmittelbar nach der Koronaruntersuchung wurde ein ACT-Test durchgeführt. Dafür wurde Blut aus der Schleuse abgenommen und in das Messgerät eingeführt. Dabei wurde die Zeit bis zum Gerinnen des frischen Blutes gemessen.

Nach der Herzkatheteruntersuchung wurde die Schleuse in der Leiste unter Anlage eines hydropneumatischen Kompressionssystems (FemoStop®) entfernt und dieser für 4 Stunden belassen. Periprozedural wurde das Auftreten von lokalen Hämatomen und Kathetherthromben dokumentiert. Die Mobilisation der Patienten erfolgte 0,5-1,0 Stunde nach Abnahme des Kompressionssystems. Das Heben schwerer Lasten wurde für die folgenden 6-7 Tage untersagt.

Am nächsten Morgen erfolgte eine Nachuntersuchung, wobei insbesondere auf Schmerzen bei der Atmung, Schmerzen im Bereich des Herzens und neurologische Ausfälle geachtet wurde, also Symptome, die auf eine Lungenembolie, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall hinweisen. Die Punktionsstelle in der Leiste wurde inspiziert und auskultiert, die Hämatomfläche, falls vorhanden, vermessen. Ebenso wurde am nächsten Tag zur Evaluierung eines möglichen thromboembolischen, periinterventionellen Myokardinfarkts bzw. einer Lungenembolie bei den Probanden Blut abgenommen, um die TNT-Werte zu bestimmen und erneut ein EKG durchgeführt, um Veränderungen im EKG vor dem Eingriff mit dem EKG nach dem Eingriff vergleichen zu können. Um Komplikationen wie PSA oder AV- Fisteln auszuschließen bzw. zu bestätigen, wurde eine Duplexsonographie der Leiste durchgeführt. Im Anschluss an jede Untersuchung wurden alle Ergebnisse dokumentiert und ausgewertet.

### **3.6 Statistik**

Die Datenauswertung wurde mit Hilfe der Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Product and Service Solution) Version 13.0 vorgenommen. Dieses Programm ermöglicht es, anhand von verschiedenen Tests automatisiert eine beschreibende und schließende Statistik der aufgenommenen Daten durchzuführen. In Abhängigkeit von den Merkmalen, der Anzahl der Stichproben, den Verteilungs- und Stichprobentypen wurden in dieser Studie folgende Tests angewandt:

- **Mittelwertbestimmung**
- **Der T-Test** dient in der mathematischen Statistik dazu, anhand vorliegender Beobachtungen eine begründete Entscheidung über die Gültigkeit oder Ungültigkeit einer Hypothese zu treffen [30]. Der T-Test wird nur bei zwei normal verteilten abhängigen oder unabhängigen quantitativen Stichproben angewandt.
- **Der  $X^2$ -Test** (Chi-Quadrat-Test) ist ein Test, der überprüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden. Der  $X^2$ -Test wird für unabhängige qualitative Merkmale angewandt.
- **Die Varianzanalyse** dient zum Vergleich von mehreren, anstatt von nur 2 wie beim T-Test, normal verteilten abhängigen oder unabhängigen quantitativen Stichproben.
- **Die univariate Varianzanalyse – mehrfaktoriell** untersucht den Einfluss mehrerer unabhängiger Merkmale (Faktoren) auf ein abhängiges Merkmal. Die Kombination der Faktoren ergibt mehrere unabhängige Stichprobengruppen. Um zu prüfen, ob sich ein Merkmal (abhängige Variable) in den verschiedenen Stichproben (Faktorkombinationen) signifikant unterscheidet, prüft man diesen Sachverhalt mit der mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse [31].
- **Die multivariate Varianzanalyse** liegt dann vor, wenn der Einfluss von Faktoren auf mehrere abhängige Merkmale in derselben Varianzanalyse gleichzeitig untersucht wird. Um zu prüfen, ob sich mehrere Merkmale zwischen verschiedenen Stichprobengruppen signifikant unterscheiden, sollte anstelle von verschiedenen einzelnen univariaten einfaktoriellen Varianzanalysen eine multivariate einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt werden [32].

Als statistische Signifikanz wurden Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 95% angesehen (P-Werte  $< 0,05$ ).

## 4 Ergebnisse

Alle gesammelten Daten wurden in das Programm SPSS Version 13.0 übertragen und analysiert.

### 4.1 ACT in Abhängigkeit von der Heparinisierung

Aus den gesammelten Daten wurde untersucht, wie eine Heparinisierung den ACT-Wert beeinflusst. Die ermittelten ACT-Mittelwerte in Abhängigkeit von der Heparinisierung sind in der Tabelle 9 angegeben. Diese Werte wurden mit Hilfe des Analyseprogramms SPSS ermittelt und analysiert.

Tabelle 9: ACT-Mittelwerte der Patienten mit und ohne Heparin

		<i>Anzahl</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Standardfehler des Mittelwerts</i>
ACT (sek)	1000 IE Heparin	103	129,50	43,531	4,289
	kein Heparin	108	85,80	39,586	3,809

Bei Patienten, die bei der Koronarangiographie 1000 IE Heparin erhalten haben, liegt der ACT-Wert im Schnitt bei 129,50 Sekunden. Dagegen liegt er bei Patienten, die vor der Untersuchung kein Heparin erhalten haben, bei durchschnittlich 85,80 Sekunden. Die Abbildung 8 stellt diese Abhängigkeit grafisch dar.

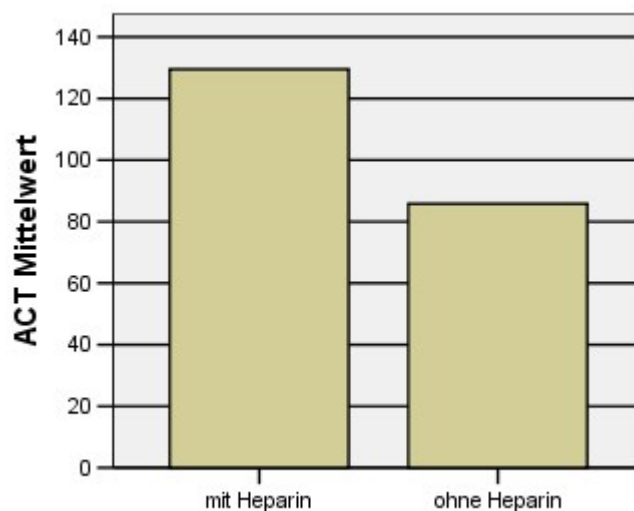


Abbildung 8: ACT-Mittelwerte der Patienten mit und ohne Heparin

Aus der Tabelle 9 und der Abbildung 8 ist zu erkennen, dass der ACT-Wert von der Heparinisierung abhängig ist. Um festzustellen, ob diese Ergebnisse zufällig entstanden sind oder ob sie sich verallgemeinern lassen, wurde eine schließende statistische Analyse in Form des T-Tests [30] durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in der Tabelle 10 zusammengefasst.

*Tabelle 10: Ergebnisse des T-Tests zur Prüfung der Abhängigkeit des ACT-Wertes von der Heparinisierung*

		<i>T-Test für die Mittelwertgleichheit</i>				
		<i>T</i>	<i>df</i>	<i>Sig. (2-seitig)</i>	<i>Mittlere Differenz</i>	<i>Standardfehler der Differenz</i>
ACT	Varianzen sind gleich	7,635	209	0,001	43,699	5,724
	Varianzen sind nicht gleich	7,618	204,863	0,001	43,699	5,736

Die berechnete statistische Signifikanz beträgt 0,001. Somit ist der ACT-Wert bei der Gabe von Heparin statistisch signifikant höher als ohne Heparinisierung und lässt sich folglich verallgemeinern.

## **4.2 Komplikationen während der Untersuchung**

Während der Untersuchung gab es nur selten Komplikationen. Bei zwei Patienten mit Heparinisierung kam es zu einer Hämatombildung im Bereich der Punktionsstelle und bei einem ohne Heparin gab es Thromben am Katheter. Unabhängig von der Heparinisierung gab es keine kardialen und zerebralen Komplikationen während der Untersuchungen. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Art der Komplikationen während der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung

Art der Komplikationen	1000 IE Heparin		kein Heparin		p
	n	%	n	%	
Thromboembolische Komplikationen					
Herzinfarkt	0	0	0	0	n.s.
Lungenembolie	0	0	0	0	n.s.
Apoplexie	0	0	0	0	n.s.
Thromben am Katheter	0	0	1	0,9	n.s.
Blutungskomplikationen					
Hämatombildung	2	1,9	0	0	n.s.
Nachblutung	0	0	0	0	n.s.
Gesamt	2	1,9	1	0,9	

Beide Hämatome, die während der Untersuchung entstanden (bei 2 Patienten), hatten keine hämodynamische Relevanz. Die Hämatombildung trat ausschließlich bei Patienten auf, die 1000 IE bekamen. Die Thrombenbildung am Katheter war im Gegensatz dazu bei einem nicht heparinisierten Patienten nachweisbar.

### 4.3 Komplikationen nach der Untersuchung

Erfasst wurden folgende Komplikationen: Lungenembolie, Herzinfarkt, Hämatombildung<sup>4</sup>, PSA, AV-Fistel und Nachblutung. Die Anzahl der Komplikationsfälle ist in der Tabelle 12 verzeichnet.

4 Hämatomfläche gleich oder größer 0,25 cm<sup>2</sup>

Tabelle 12: Art der Komplikationen nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung

Art der Komplikationen	1000 IE Heparin		kein Heparin		p
	n	%	n	%	
Thromboembolische Komplikationen					
Herzinfarkt	0	0	0	0	n.s.
Lungenembolie	0	0	1	0,9	n.s.
Apoplexie	0	0	0	0	n.s.
Blutungskomplikationen					
PSA	0	0	1	0,9	n.s.
AV-Fistel	1	0,9	0	0	n.s.
Hämatombildung	39	37,9	27	25	0,044
Nachblutung	9	8,7	4	3,7	n.s.
Gesamt	49	47,6	33	30,6	

Dabei ist erkennbar, dass klinisch bedeutsame Komplikationen wie Lungenembolie, Herzinfarkt, Apoplexie, PSA und AV-Fistel nur bei einzelnen Patienten auftraten. Bei einem Patienten entwickelte sich eine Lungenembolie, die sowohl klinisch (Thoraxschmerz, Dyspnoe und Tachykardie) als auch mit Hilfe der Perfusionsszintigraphie der Lunge nachgewiesen werden konnte. Es wurden insgesamt nur ein Aneurysma spuria und eine AV-Fistel erfasst. Das Pseudoaneurysma wurde innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Katheteruntersuchung mittels Duplexsonografie diagnostiziert, die AV-Fistel dagegen manifestierte sich innerhalb von zwei Tagen postinterventionell und war ebenfalls mittels Duplexsonografie nachweisbar. Klinische Symptome des Pseudoaneurysmas waren ein tastbarer Tumor, eine Pulsation sowie ein Strömungsgeräusch. Klinisches Leitsymptom der arteriovenösen Fistel war das bei der Auskultation typische Maschinengeräusch. Weder das PSA noch die AV-Fistel bedurften einer chirurgischen Therapie, sondern konnten mittels Kompressionstherapie erfolgreich behandelt werden.

Es wurden in 6 Fällen eine TNT-Erhöhung und in 2 Fällen eine EKG-Veränderung beobachtet. Davon wurden bei den Patienten, die 1000 IE Heparin bekamen, in 4 Fällen eine TNT-Erhöhung und in einem Fall eine EKG-Veränderungen beobachtet. Bei den Patienten, die kein Heparin erhielten, waren es entsprechend 2 Fälle und ein Fall. (Tabelle 13)



*Tabelle 13: Patienten mit TNT-Erhöhung und EKG-Veränderungen in Abhängigkeit der Heparin-gabe*

	<b>1000 IE Heparin</b>		<b>kein Heparin</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
TNT-Erhöhung	4	3,9	2	1,9	n.s.
EKG-Veränderungen	1	1	1	0,9	n.s.

Die TNT-Werte bei nicht heparinisierten Patienten betragen 0,026 und 0,013 ng/ml. Bei heparinisierten Patienten lagen die TNT-Werte bei 0,026, 0,042, 0,049 und 0,012 ng/ml. Da der TNT-Wert in diesen 6 Fällen unter 0,1ng/ml lag und alle 6 Patienten keine Veränderung im EKG hatten, wurden diese Veränderungen als nicht ischämisch bewertet.

Die EKG-Veränderungen (SI-QIII Typ; inkompletter Rechtsschenkelblock; T-Negativierungen in V1,2,3) ließen sich bei einer Patientin nachweisen, die kein Heparin erhielt und postprozedural eine Lungenembolie entwickelte. Eine weitere Patientin mit EKG-Veränderungen (überdrehter Linkstyp; linksventrikulärer Hemiblock; R-Verlust in V1, 2,3 und ST-Hebungen in Ableitungen II und III) war dagegen heparinisiert worden. Bei den Patienten, deren Echokardiogramme Veränderungen aufwiesen, war der TNT-Wert im Normbereich (unter 0,01ng/ml). Aufgrund dessen wurden die Veränderungen ebenso als nicht ischämisch bewertet.

Mit der Ausnahme von Hämatomen und Nachblutungen wurden andere klinisch bedeutsame Komplikationen vergleichsweise selten beobachtet.

#### **4.3.1 Hämatombildung in Abhängigkeit von der Heparinisierung**

Die meisten Hämatome entstanden nach dem Entfernen der Schleuse. Es gab die Tendenz, dass die Heparin-gabe die Anzahl von Blutungen und Hämatomen erhöhte.

Die Überprüfung der Abhängigkeit der Hämatombildung von der Heparinisierung hat ergeben, dass bei den Patienten mit einer Heparinisierung die Wahrscheinlichkeit der Hämatombildung höher ist als bei den Patienten ohne eine Heparin-gabe (Tabelle 14). Von den 103 Patienten, die während der Koronarangiographie Heparin bekamen, wurde bei 41 (39,8%) eine lokale Hämatombildung beobachtet. Ohne eine Heparinisierung wurde dagegen nur bei 27 Patienten von 108 (25%) eine Hämatombildung konstatiert.

Tabelle 14: Hämatombildung bei der Patienten mit und ohne Heparin

<i>Heparinisierung</i>	<i>Patienten mit Hämatombildung</i>	<i>Patienten ohne Hämatombildung</i>	<i>Gesamt</i>
mit Heparin	41 (39,8%)	62 (60,2%)	103 (100%)
ohne Heparin	27 (25%)	81 (75%)	108 (100%)

Abbildungen 9 und 10 stellen diese Ergebnisse grafisch dar.

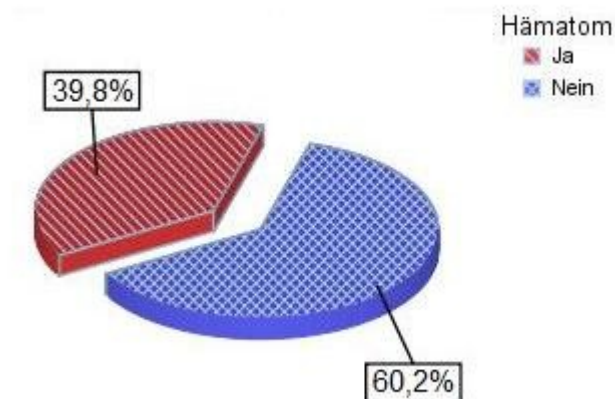


Abbildung 9: Hämatombildung bei Patienten mit 1000 IE Heparin

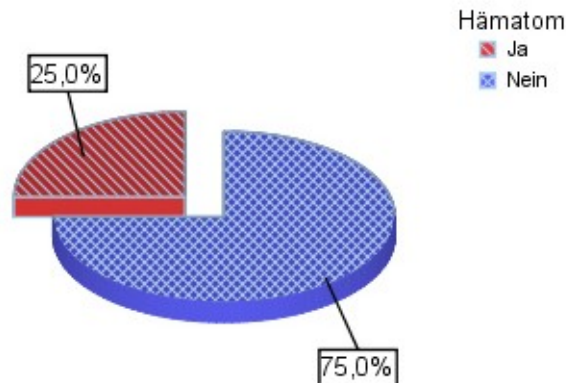


Abbildung 10: Hämatombildung bei Patienten ohne Heparin

Um auszuschließen, dass die Hämatombildung nach Heparinisierung, nur zufällig entstanden ist, wurde eine statistische Analyse anhand des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Tests sind in der Tabelle 15 dargestellt.

*Tabelle 15: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests: Abhängigkeit der Hämatombildung von der Heparinisierung*

	<i>Wert</i>	<i>df</i>	<i>Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)</i>
Chi-Quadrat nach Pearson	4,059	1	0,044
Likelihood-Quotient	4,073	1	0,044
Zusammenhang Linear-mit-Linear	4,039	1	0,044
Anzahl der gültigen Fälle	211		

Da die Signifikanz 0,044 beträgt, kann davon ausgegangen werden, dass nach Heparinabgabe die Wahrscheinlichkeit einer Hämatombildung höher ist als ohne Heparinisierung. Ein Zusammenhang zwischen Heparinabgabe und Hämatomfläche konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Tabelle 16).

*Tabelle 16: Abhängigkeit der Hämatomfläche von der Heparinisierung*

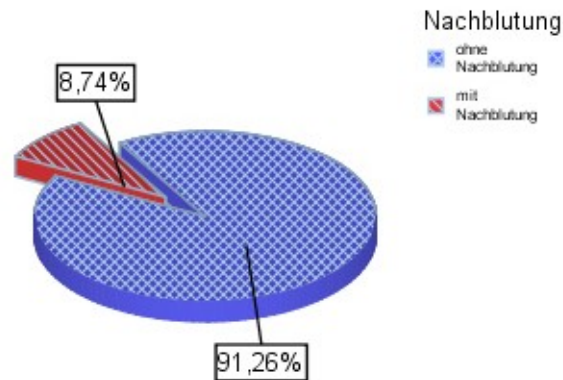
	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>
Hämatomfläche, mit 1000 IE Heparin	41	0,50	54	8,72
kein Heparin	27	0,25	56	9,40

### 4.3.2 Lokale Nachblutungen

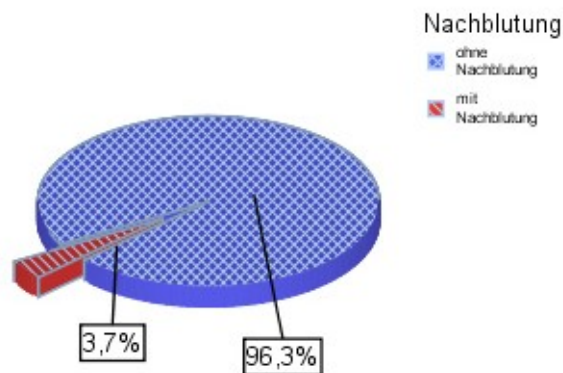
In wenigen Fällen wurden lokale Nachblutungen aus der Punktionsstelle nach dem Entfernen des FS beobachtet und zwar bei 9 Patienten (8,7%), die mit 1000 IE Heparin behandelt wurden, und bei 4 Patienten (3,7%), bei denen auf Heparin verzichtet wurde. (Tabelle 17)

*Tabelle 17: Lokale Nachblutungen bei Patienten mit 1000 IE Heparin ohne Heparin*

<i>Heparinisierung</i>	<i>Patienten mit lokalen Nachblutungen</i>	<i>Patienten ohne lokale Nachblutungen</i>	<i>Gesamt</i>
mit 1000 IE Heparin	9 (8,7%)	94 (91,3%)	103 (100%)
kein Heparin	4 (3,7%)	104 (96,3%)	108 (100%)



*Abbildung 11: Lokale Nachblutungen bei Patienten mit 1000 IE Heparin*



*Abbildung 12: Lokale Nachblutungen bei Patienten ohne Heparin*

Aus der Tabelle 17 ist erkennbar, dass die Wahrscheinlichkeit einer lokalen Nachblutung nach Heparinabgabe während der Untersuchung höher ist als bei einer Untersuchung ohne Heparinisierung. Allerdings hat sich dieses Ergebnis durch eine statistische Analyse mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests als nicht signifikant erwiesen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Schließende statistische Analyse

	<i>Wert</i>	<i>df</i>	<i>Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)</i>	<i>Exakte Signifikanz (2-seitig)</i>	<i>Exakte Signifikanz (1-seitig)</i>
Chi-Quadrat nach Pearson	2,311	1	0,128		
Kontinuitätskorrektur	1,522	1	0,217		
Likelihood-Quotient	2,360	1	0,124		
Exakter Test nach Fischer				0,158	0,108
Zusammenhang Linear- mit-Linear	2,360	1	0,129		
Anzahl der gültigen Fälle	211				

Die Abhängigkeit der lokalen Nachblutungen von der Heparin-gabe lässt sich laut der Ergebnisse aus der Tabelle nicht verallgemeinern und ist in dieser Arbeit als nur zufällig zu bewerten.

#### 4.4 Komplikationsbeeinflussende Faktoren

Es wurde untersucht, wie die unterschiedlichen Faktoren im Zusammenhang mit der Heparin-gabe und ohne eine solche Gabe die Komplikationen beeinflussen.

Aus der Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass die Heparin-gabe die Komplikationsrate wesentlich beeinflusst. Das wurde auch mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests bewiesen. Die Signifikanz des Tests beträgt in diesem Fall 0,011. Dies bedeutet, dass die Werte in der Tabelle 19 nicht zufällig entstanden sind.

Tabelle 19: Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Heparin-gabe

<i>Heparin-gabe</i>	<i>Patienten</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
mit Heparin	44	43	59	57	103	0,011
ohne Heparin	29	27	79	73	108	0,011

##### 4.4.1 Demografische Patientendaten

Weiterhin wurde untersucht, ob Faktoren wie das Alter, das Geschlecht und bestimmte laborchemische Parameter eines Patienten die Komplikationsrate beeinflussen.

Zu den demografischen Daten gehören Alter, Geschlecht und Gewicht. Das Alter (Tabellen 20 und 21) und das Geschlecht (Tabellen 22 und 23) werden in diesem Kapitel angesprochen. Der Einfluss des Gewichtes wird unter dem Krankheitsbild „Übergewicht“ im Kapitel 4.4.3 bewertet.

*Tabelle 20: Abhängigkeit der Komplikationsrate vom Alter*

<i>Alter</i>	<i>Patienten</i>					<i>p</i>
	<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>		<i>Gesamtanzahl</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
< 60 Jahre	24	43	32	57	56	n.s.
> 60 Jahre	50	32	105	68	155	n.s.

*Tabelle 21: Abhängigkeit der Komplikationsrate vom Alter nach Heparin-gabe gruppiert*

<i>Alter</i>	<i>Patienten mit Komplikationen</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>1000 IE Heparin</i>		<i>ohne Heparin</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
< 60 Jahre	10	42	14	58	24	n.s.
> 60 Jahre	19	38	31	62	50	n.s.

Aus den oben präsentierten Tabellen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Komplikationsrate, dem zunehmenden Alter und der Heparin-gabe konstatiert werden.

*Tabelle 22: Komplikationshäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht*

<i>Geschlecht</i>	<i>Patienten</i>					<i>p</i>
	<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>		<i>Gesamtanzahl</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
männlich	41	31	92	69	133	0,08
weiblich	32	41	46	59	78	0,08

Die Signifikanz der Richtigkeit der Daten in der Tabelle 22 beträgt 0,08. Obwohl die Ergebnisse nicht signifikant sind, erlitten mehr Frauen (41% der Frauen versus 31% der Männer) Komplikationen.

Um festzustellen, ob die Heparindosis die Komplikationsrate in Abhängigkeit vom Geschlecht beeinflusst, wurden die gesammelten Daten analysiert und in der Tabelle 23 zusammengefasst, aus der sich keine signifikanten Unterschiede ergaben.

*Tabelle 23: Komplikationshäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht, gruppiert nach Heparindosis*

<i>Geschlecht</i>	<i>Patienten mit Komplikationen</i>					<i>p</i>
	<i>1000 IE Heparin</i>		<i>kein Heparin</i>		<i>Gesamtzahl</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
männlich	24	59	17	41	41	n.s.
weiblich	20	63	12	27	32	n.s.

#### 4.4.2 Laborchemische Patientendaten (Gerinnungsfaktoren und Nierenwerte)

Die Tabelle 24 zeigt die Abhängigkeit der Komplikationen von den folgenden laborchemischen Parametern: International Normalized Ratio (INR), Kreatinin (Crea) und Thrombozytenzahl.

*Tabelle 24: Abhängigkeit der Komplikationsrate von den laborchemischen Parametern*

<i>Laborchemische Parameter</i>		<i>Patienten</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
		<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>			
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
INR	< 1,5	71	35	131	65	202	n.s.
	> 1,5	2	25	6	75	8	n.s.
Crea	normal <sup>5</sup>	52	37	89	63	141	n.s.
	erhöht	22	31	48	69	70	n.s.
Thrombozytenzahl	< 140	2	15	11	85	13	n.s.
	140-350	69	37	120	63	189	n.s.
	> 350	1	17	5	73	6	n.s.

Tabelle 25: Abhängigkeit der Komplikationsrate von den laborchemischen Parametern, nach Heparin-gabe gruppiert

Laborchemische Parameter	Patienten mit Komplikationen						
	1000 IE Heparin		kein Heparin		Gesamtanzahl	p	
	n	%	n	%			
INR	< 1,5	42	59	29	41	71	n.s.
	> 1,5	2	100	0	0	2	n.s.
Crea	normal <sup>5</sup>	29	56	23	44	52	n.s.
	erhöht	16	73	6	27	22	n.s.
Thrombozytenzahl	< 140	1	50	1	50	2	n.s.
	140-350	27	39	42	61	69	n.s.
	> 350	0	0	1	100	1	n.s.

Der Tabelle 25 ist zu entnehmen, dass die Heparin-gabe die Komplikationsrate (in diesem Fall Blutungen und Hämatome) begünstigt, insbesondere dann, wenn der INR Wert größer als 1,5 ist. Allerdings hat sich die Gesamtkomplikationsrate statistisch als nicht signifikant erwiesen.

#### 4.4.3 Begleiterkrankungen als Risikofaktor

In der Tabelle 26 wird die Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Patientenkomorbidität bewertet.

5 Als normal gelten Kreatininwerte im Bereich von 44 bis 97  $\mu\text{mol/l}$  bei Männern und von 44 bis 80  $\mu\text{mol/l}$  bei Frauen.



Tabelle 26: Abhängigkeit der Komplikationsrate von Begleiterkrankungen

<i>Begleiterkrankungen</i>	<i>Patienten</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>	
	<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>				
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>			
arterielle Hypertonie (anamnestisch)	59	34	116	66	175	n.s.	
Übergewicht <sup>6</sup> (BMI ≥ 30)	21	34	41	66	62	n.s.	
Nikotinabusus	13	38	21	62	34	n.s.	
HLP	44	34	87	66	131	n.s.	
Diabetes (insulinpflichtig)	5	29	12	71	17	n.s.	
Diabetes (kein Insulin)	11	30	26	70	37	n.s.	
pAVK	3	12	13	88	26	n.s.	
Alkoholabusus	2	29	5	71	7	0,053	
CVI	2	50	2	50	4	n.s.	
KHK	Bis 50% Stenose	31	30	73	70	104	n.s.
	über 50% Stenose	24	38	40	62	64	n.s.
Vitium	23	34	37	66	67	n.s.	
DCM	6	38	10	62	16	n.s.	

Aus der Tabelle 26 ist zu erkennen, dass die Komplikationsrate nicht statistisch signifikant von Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Übergewicht, Nikotinabusus, HLP, Diabetes mellitus, pAVK, CVI, KHK, Vitium und DCM abhängig ist.

Weiterhin wurden die Daten bezüglich der Gabe von Heparin analysiert (Tabelle 27):

- Gruppe 1 mit 44 Patienten, die mit Heparin behandelt wurden und bei denen nach der Untersuchung mindestens eine Komplikation diagnostiziert wurde.
- Gruppe 2 mit 29 Patienten, die kein Heparin erhalten haben und bei denen auch, wie bei den Patienten aus der Gruppe 1, mindestens eine Komplikation nach der Untersuchung festgestellt wurde.

6 Das Übergewicht wurde nach dem Körpermassenindex (BMI) festgelegt. Dabei ist ein Patient dann als übergewichtig einzustufen, wenn der BMI gleich oder größer 30 ist.

Tabelle 27: Komplikationsrate in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen, gruppiert nach Heparinabgabe

Begleiterkrankungen	Komplikationen vorhanden					Gesamtanzahl	p
	mit 1000 IE Heparin		ohne Heparin				
	n	%	n	%			
arterielle Hypertonie (anamnestisch)	35	59	24	41	59	n.s.	
Übergewicht <sup>7</sup> (BMI ≥ 30)	13	60	8	40	21	n.s.	
Nikotinabusus	7	54	6	46	13	n.s.	
HLP	26	59	18	41	44	n.s.	
Diabetes (insulinpflichtig)	3	60	2	40	5	n.s.	
Diabetes (kein Insulin)	9	80	2	20	11	n.s.	
pAVK	1	33	2	67	3	n.s.	
Alkoholabusus	2	40	3	60	5	n.s.	
CVI	2	100	0	0	2	n.s.	
KHK	Bis 50% Stenose	19	60	12	40	31	n.s.
	Über 50% Stenose	15	63	9	38	24	n.s.
Vitium	12	52	11	48	23	n.s.	
DCM	3	50	3	50	6	n.s.	

Der Tabelle 27 ist zu entnehmen, dass die Begleiterkrankungen, unabhängig von der Heparinabgabe, die Komplikationsrate nicht statistisch signifikant beeinflussen. Die in der Tabelle aufgelisteten Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

#### 4.4.4 Einfluss der Ko-Medikation auf die Komplikationsrate

Die Fragestellung, ob bestimmte Medikamente die Komplikationsrate begünstigen oder reduzieren, wurde ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Die nachfolgenden Tabellen zeigen, inwieweit die Komplikationsrate von der Ko-Medikation abhängt.

<sup>7</sup> Das Übergewicht wurde nach dem Körpermassenindex (BMI) festgelegt. Dabei ist ein Patient als übergewichtig einzustufen, wenn der BMI gleich oder größer 30 ist.

Tabelle 28: Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Ko-Medikation

<i>Medikament</i>	<i>Patienten</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
ASS	63	36	112	64	175	n.s.
ACE-I/AT-B	44	31	99	69	143	0,04
Clopidogrel / Tiklopidin	20	32	42	68	62	n.s.
LWMH	5	31	11	69	16	n.s.
β-Blocker	45	32	94	68	139	n.s.
Cumarin	3	30	7	70	10	n.s.
Statin	36	33	74	67	110	n.s.
Ca-Antagonist	18	41	26	59	44	n.s.
Diuretikum	19	28	48	72	67	n.s.
Nitrat	11	28	29	72	40	n.s.

Die Tabelle 28 erlaubt die Aussage, dass alle in der Tabelle aufgeführten Medikamente, außer Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor (ACE-I) /Angiotensin-Rezeptorenblocker (AT-B), die Komplikationsrate nicht beeinflussen.

In der Tabelle 28 sind die Medikamente ASS, Tiklopidin, LWMH, Clopidogrel und Cumarin, aufgelistet, die auf das Blutgerinnungssystem hemmend wirken. In der Tabelle 29 wurden sie zusammengefasst und analysiert.

Tabelle 29: Einfluss der antithrombozytären und antithrombotischen Therapie auf die Komplikationshäufigkeit

<i>Antithrombozytäre und antithrombotische Therapie<sup>8</sup></i>	<i>Patienten</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
erhalten	70	34	133	66	203	n.s.
nicht erhalten	4	50	4	50	8	n.s.
Gesamt	74	35	137	65	211	

8 ASS, Clopidogrel, LWMH, Tiklopidin, Cumarin

Aus der Tabelle 29 geht hervor, dass die Patienten, welche eine antithrombozytäre und antithrombotische Therapie erhielten, seltener Komplikationen hatten, was sich aber aufgrund der statistischen Auswertung als nicht signifikant erwies.

*Tabelle 30: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Ko-Medikation unter Berücksichtigung der Heparinisierung*

<i>Medikament</i>	<i>Patienten mit Komplikationen</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>1000 IE Heparin</i>		<i>ohne Heparin</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
ASS	40	63	23	37	63	n.s.
ACE-I/AT-B	26	59	18	41	44	n.s.
Clopidogrel / Tiklopidin	10	50	10	50	20	n.s.
LWMH	2	40	3	60	5	n.s.
β-Blocker	24	53	21	47	45	0,08
Cumarin	3	100	0	0	3	n.s.
Statin	19	53	17	47	36	n.s.
Ca-Antagonist	13	72	5	28	18	n.s.
Diuretikum	14	74	5	26	19	n.s.
Nitrat	7	64	4	36	11	n.s.

Die Tabelle 30 gibt Auskunft über den Einfluss bestimmter Medikamente auf die Komplikationshäufigkeit in Abhängigkeit von Heparin. Dabei fällt auf, dass alle in der Tabelle 30 aufgeführten Medikamente in Kombination mit Heparin die Komplikationsrate begünstigen, obwohl die Resultate statistisch nicht signifikant sind. Besonders ist die Wirkung des β-Blockers zu beachten, da die Signifikanz nahe bei 0,05 liegt.

Tabelle 31: Einfluss der antithrombozytären und antithrombotischen Therapie auf die Komplikationshäufigkeit unter Berücksichtigung der Heparinisierung

<i>Antithrombozytäre und antithrombotische Therapie<sup>9</sup></i>	<i>Patienten mit Komplikationen</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>1000 IE Heparin</i>		<i>ohne Heparin</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
erhalten	42	60	28	40	70	n.s.
nicht erhalten	2	50	2	50	4	n.s.
Gesamt	44	59	30	41	74	

Der Tabelle 31 ist zu entnehmen, dass die Patienten, welche eine antithrombozytäre und antithrombotische Therapie zusammen mit Heparin erhielten, häufiger Komplikationen erlitten als diejenigen, die kein Heparin bekamen, was sich allerdings wiederum als nicht signifikant erwies.

#### 4.5 Untersuchungsbedingte Risikofaktoren

##### 4.5.1 Einfluss der Herzkatheteruntersuchungszeit auf die Komplikationshäufigkeit

Die notwendige Herzkatheteruntersuchungszeit war bei den verschiedenen Patienten unterschiedlich. Es zeigte sich, dass die Untersuchungszeit die Komplikationshäufigkeit nicht beeinflusst. Bei den Patienten, die keine Komplikationen hatten, betrug die mittlere Untersuchungszeit 17,13 Minuten. Bei den Patienten mit Komplikationen dauerte die Untersuchung im Schnitt 17,77 Minuten. (Tabelle 32)

Tabelle 32: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Herzkatheteruntersuchungszeit

<i>Patienten</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Untersuchungszeit in Minuten</i>		
		<i>min</i>	<i>max</i>	<i>Mittelwert</i>
ohne Komplikationen	137	7	62	17,13
mit Komplikationen	74	8	55	17,77

9 ASS, Clopidogrel, LWMH, Tiklopidin, Cumarin

Tabelle 33: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Herzkatheteruntersuchungszeit, nach Heparinabgabe gruppiert

<i>Heparinisierung</i>	<i>Patienten mit Komplikationen</i>			
	<i>Anzahl</i>	<i>Untersuchungszeit in Minuten</i>		
		<i>min</i>	<i>max</i>	<i>Mittelwert</i>
ohne Heparin	45	8	45	17,87
mit Heparin	29	9	43	17,55
Gesamt	74	8	55	17,77

Die beiden Gruppen „ohne Heparin“ und „mit Heparin“ unterscheiden sich weder in der Untersuchungsdauer noch in der Komplikationshäufigkeit (Tabelle 33).

Die Abbildung 13 stellt die mittlere Untersuchungszeit bei den Patienten mit und ohne Komplikationen dar.

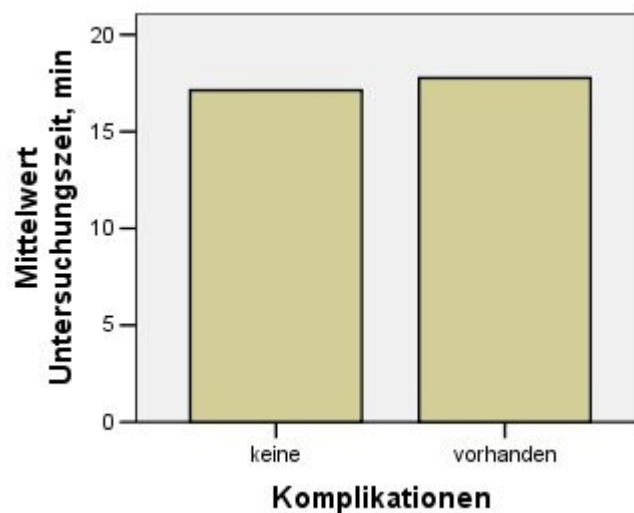


Abbildung 13: Mittlere Untersuchungszeit bei Patienten mit und ohne Komplikationen

#### 4.5.2 Anzahl der Punktionsversuche als Risikofaktor

Zu den weiteren Risiken des diagnostischen Herzkatheters zählt die Anzahl der Punktionsversuche im Rahmen der Untersuchung.

Tabelle 34: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Anzahl der Punktionsversuche

Anzahl der Punktionsversuche	Patienten				Gesamtanzahl	p
	mit Komplikationen		ohne Komplikationen			
	n	%	n	%		
1	39	31	88	69	127	n.s.
2	29	42	40	58	69	n.s.
3	5	12	6	78	11	n.s.
4	1	25	3	75	4	n.s.

Tabelle 35: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Anzahl der Punktionsversuche, nach Heparinabgabe gruppiert

Anzahl der Punktionsversuche	Patienten mit Komplikationen				Gesamtanzahl	p
	1000 IE Heparin		ohne Heparin			
	n	%	n	%		
1	28	72	11	18	39	n.s.
2	15	50	14	50	29	n.s.
3	2	40	3	60	5	n.s.

Nach der Auswertung der Daten aus den Tabellen 34 und 35 lässt sich erkennen, dass bei den Patienten ohne Heparinabgabe ein linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der Punktionsversuche und der Anzahl der Komplikationen festgestellt wurde. Bei Patienten mit 1000 IE Heparin wurde dieser Zusammenhang nicht konstatiert.

#### 4.5.3 Bluthochdruck als Risikofaktor

Die Tabelle 36 sagt aus, dass die arterielle Hypertonie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Komplikationshäufigkeit hat.

Tabelle 36: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit vom Blutdruck

<b>RR</b> <b>Systolisch/Diastolisch,</b> <b>mmHg</b>	<b>Patienten</b>					<b>p</b>
	<b>mit</b> <b>Komplikationen</b>		<b>ohne</b> <b>Komplikationen</b>		<b>Gesamtanzahl</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
< 160/90	69	35	126	65	195	n.s.
> 160/90	5	31	11	69	16	n.s.

Bei den Patienten, die Heparin bekommen haben, ist die Anzahl der Komplikationen in Abhängigkeit vom Blutdruck im Gegensatz zu den Patienten, die kein Heparin erhalten haben, statistisch nicht signifikant gestiegen. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit vom Blutdruck, nach Heparinabgabe gruppiert

<b>RR</b> <b>Systolisch/Diastolisch,</b> <b>mmHg</b>	<b>Patienten mit Komplikationen</b>					<b>p</b>
	<b>1000 IE</b> <b>Heparin</b>		<b>ohne Heparin</b>		<b>Gesamtanzahl</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
< 160/90	41	59	28	41	69	n.s.
> 160/90	4	80	1	20	5	n.s.

#### 4.5.4 Punktionsart (venöse/arterielle versus allein arteriell)

Aus der Tabelle 38 ist zu erkennen, dass sich keine erhöhte Komplikationshäufigkeit nachweisen ließ, wenn gleichzeitig im Rahmen eines Rechts-Links-Katheters arteriell und venös an einer Extremität punktiert wurde.



Tabelle 38: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Punktionsart

<i>Punktionsart</i>	<i>Patienten</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>mit Komplikationen</i>		<i>ohne Komplikationen</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
Arteria	49	33	98	67	147	n.s.
Arteria/Vena	25	39	39	61	64	n.s.

In der Tabelle 39 wird die Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit nicht nur von der Punktionsart, sondern auch von der Heparin-gabe dargestellt. In dieser Tabelle ist zu sehen, dass die Heparin-gabe die Komplikationshäufigkeit erhöht, wobei die Punktionsart keine Rolle spielt.

Tabelle 39: Abhängigkeit der Komplikationshäufigkeit von der Punktionsart, nach Heparin-gabe gruppiert

<i>Punktionsart</i>	<i>Patienten mit Komplikationen</i>				<i>Gesamtanzahl</i>	<i>p</i>
	<i>1000 IE Heparin</i>		<i>ohne Heparin</i>			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
Arteria	31	63	18	27	49	n.s.
Arteria/Vena	14	56	11	44	25	n.s.

#### 4.6 Analyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Komplikationsrate

Um festzustellen, welche Faktoren am stärksten die Komplikationshäufigkeit beeinflussen, wurde eine multivariate Varianzanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse, die berechneten Signifikanzen, sind in der Tabelle 40 dargestellt.

In der Spalte „Patientendaten“ sind die verschiedenen Faktoren, welche die Komplikationshäufigkeit beeinflussen können, in Gruppen aufgelistet. In der Spalte „ohne Heparin“ sind die berechneten Signifikanzen eingetragen, die eine Antwort darauf geben, ob der entsprechende Faktor aus der Spalte „Patientendaten“ ohne Heparin-gabe die Komplikationshäufigkeit beeinflusst. Ob ein Faktor im Zusammenhang mit der Heparin-gabe einen Einfluss auf die Komplikationsrate hat, lässt sich aus den berechneten Signifikanzen in der Spalte „1000 IE Heparin“ ersehen.

Tabelle 40: Signifikanz der Einflussfaktoren, die für das Auftreten von Komplikationen verantwortlich sind

<i>Patientendaten</i>	<i>Komplikationen (Signifikanz)</i>	
	<i>1000 IE Heparin</i>	<i>ohne Heparin</i>
<b><i>Demographische Daten:</i></b>		
Alter	0,593	0,066
Geschlecht	0,620	<b>0,049</b>
<b><i>Laborchemische Daten (Gerinnungsfaktoren und Nierenwerte):</i></b>		
INR	0,472	0,907
Crea	0,142	0,921
Thrombozytenzahl	0,601	0,166
<b><i>Begleiterkrankungen:</i></b>		
arterielle Hypertonie	0,394	0,231
Übergewicht	0,869	0,939
Nikotinabusus	0,663	0,552
HLP	0,764	0,788
Vitium	0,227	0,551
Diabetes mellitus (kein Insulin)	0,951	0,069
Diabetes mellitus (insulinpflichtig)	0,690	0,127
Alkoholabusus	0,569	<b>0,021</b>
KHK	0,838	0,206
pAVK	0,404	0,153
CVI	0,324	0,125
DCM	0,899	0,689
<b><i>Untersuchungsbedingte Risikofaktoren</i></b>		
Untersuchungszeit	0,643	0,821
Anzahl der Punktionsversuche	0,208	0,222
Punktionsart (A/AV)	0,930	0,280
Blutdruck während der Untersuchung	0,784	0,795
<b><i>Medikamente:</i></b>		
ASS	0,077	0,336

<i>Patientendaten</i>	<i>Komplikationen (Signifikanz)</i>	
	<i>1000 IE Heparin</i>	<i>ohne Heparin</i>
β-Blocker	0,433	0,552
ACE-I/AT-B	0,477	0,116
ACE-I/AT-B + β-Blocker	0,534	0,019
Cumarin	0,592	0,855
Clopidogrel / Tiklopidin	0,554	0,305
LWMH	0,549	0,718
Nitrat	0,433	0,210
Statin	0,191	0,519
Ca-Antagonist	0,653	0,558
Diuretikum	0,458	0,124

Aus den Tabellen 40, 22 und 26 lässt sich erschließen, dass das weibliche Geschlecht und der Alkoholabusus bei Patienten ohne Heparin die Komplikationshäufigkeit signifikant ( $p < 0,05$ ) beeinflussen. Des Weiteren wurde festgestellt, dass die gemeinsame Gabe von ACE-I/AT-B und eines β-Blockers ohne Heparin die Komplikationsrate signifikant beeinflusste. Alle anderen Kombinationen erwiesen sich als nicht signifikant und wurden in die Tabelle 40 nicht aufgenommen.

Da in dieser Untersuchung am häufigsten lokale Nachblutungen und Hämatome als Komplikationen auftraten, wurden nur diese beiden in den unten erstellten Tabellen 41 und 42 analysiert. Ebenso wurden in den beiden Tabellen lediglich diejenigen Risikofaktoren aufgeführt, die sowohl signifikant waren als auch nahe an die Grenze von 0,05 herankamen.

Tabelle 41: Signifikanz der Risikofaktoren, die für das Auftreten von lokalen Nachblutungen verantwortlich sind

<b>Risikofaktoren<sup>10</sup></b>	<b>Lokale Nachblutungen (Signifikanz)</b>	
	<b>1000 IE Heparin</b>	<b>ohne Heparin</b>
Alter	n.s.	n.s.
Geschlecht	n.s.	0,039
Übergewicht	0,033	n.s.
Anzahl der Punktionsversuche	n.s.	0,012
KHK	0,040	n.s.
HLP	n.s.	0,05
ASS	0,044	n.s.

Tabelle 42: Signifikanz der Risikofaktoren, die für das Auftreten von Hämatomen verantwortlich sind

<b>Risikofaktoren<sup>10</sup></b>	<b>Hämatom (Signifikanz)</b>	
	<b>1000 IE Heparin</b>	<b>ohne Heparin</b>
arterielle Hypertonie+ Alkoholabusus+HLP	n.s.	0,01
ASS+Clopidogrel	n.s.	0,045
ASS+ACE-I/AT-B+ Clopidogrel	0,05	0,011
Ca-Antagonist	n.s.	0,009

Die thromboembolischen Komplikationen Lungenembolie und Thrombus am Katheter, die jeweils einmal während der Herzkatheteruntersuchung auftraten, sind in diesem Kapitel nicht erwähnt, da keiner der untersuchten Risikofaktoren diese thromboembolischen Komplikationen signifikant beeinflusste.

<sup>10</sup> Sowohl die einzelnen Risikofaktoren, als auch deren Kombinationen

## 5 Diskussion

### 5.1 Komplikationen während und nach Herzkatheteruntersuchung

Die Häufigkeit lokaler und allgemeiner Komplikationen bei Herzkatheteruntersuchungen ist von mehreren Faktoren abhängig. In der Tabelle 43 sind die schwerwiegendsten allgemeinen, vor allem kardialen Komplikationen, die im Rahmen oder als Folge der Koronarangiographie auftreten können, zusammengefasst.

Tabelle 43: Kardiale Komplikationen bei Koronarangiographie [3]

<b>Komplikation</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Ursachen</b>
Mortalität	0,03-0,11%	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Größere Myokardinfarkte</li> <li>➤ Linksventrikuläres Pumpversagen</li> <li>➤ Ventrikelperforation</li> </ul>
Myokardinfarkt	0,05-0,06%	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dissektion des Ostiums</li> <li>➤ Koronarembolien (Fibrin-Thromben, Luft)</li> </ul>
Kammerflimmern	0,20-0,40%	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kräftige Kontrastmittelinjektion in die kleine rechte Koronararterie oder einen proximalen Seitenast</li> </ul>
Asystolie	0,06%	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kontrastmittelinjektion in die rechte Koronararterie</li> </ul>

Zu den bedeutsamen Komplikationen nichtkardialer Genese gehören auch selten vorkommende zerebrale Embolien (0,03–0,20%), die in der Regel durch arteriell wandständige Thromben oder durch thrombotische Ablagerungen am Katheter und Führungsdraht verursacht werden [33]. Klinisch führen die zerebralen Embolien in der Mehrzahl der Fälle zu transitorischen neurologischen Ausfällen, selten werden jedoch auch bleibende neurologische Ausfälle beobachtet. Hier gelten als Präventivmaßnahmen die sorgfältige Spülung des Katheters, eine möglichst kurze intravasale Verweildauer des Führungsdrahtes und das Vermeiden unnötiger Kathetermanipulationen im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens.

Zu den möglichen lokalen Komplikationen gehören:

- subkutane Hämatome
- retroperitoneale Hämatome
- Pseudoaneurysmen

- arteriovenöse Fisteln
- Thrombosen
- Infektionen

Lokale Komplikationen nach diagnostischem Herzkatheter oder Koronarinterventionen sind bei den heute verwendeten kleinkalibrigen Kathetern und vaskulären Verschlussystemen selten geworden. Trotzdem gibt es verschiedene Medikamente und Erkrankungen, die für diese Komplikationen prädisponierend sind. Ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen haben Patienten [34]:

- mit erhöhtem oder erniedrigtem Körpergewicht
- weiblichen Geschlechts
- mit arterieller Hypertonie
- nach verlängerter postinterventioneller Gabe von Heparin
- bei Verabreichung eines Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitors
- nach Thrombolyse
- unter Medikation von Marcumar/Falithrom

Auf die häufigsten der oben genannten Komplikationen wird in diesem Kapitel näher eingegangen und die daraus gewonnenen Erkenntnisse mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen.

Die Faktoren, welche die Komplikationsrate beeinflussen können, sind im Kapitel 4.4 zu finden. Wie sich aus den Tabellen 11 und 12 erkennen lässt, sind nach der Herzkatheteruntersuchung vorwiegend Hämatome (bei 68 Probanden) und lokale Nachblutungen (bei 13 Probanden) aufgetreten. Auch in anderen Studien [35, 36] wurde beschrieben, dass bei Verwendung des femoralen Zugangs hauptsächlich Blutungskomplikationen auftraten. Bei Zugang über die Arteria brachialis dagegen kam es überwiegend zu thrombotischen Verschlüssen [36]. Die anderen Komplikationen wie Lungenembolie, PSA und AV-Fistel machten dagegen nur einen geringen Prozentsatz der Gesamtkomplikationen aus, weswegen sie in diesem Kapitel nur kurz angesprochen werden.

Heintzen et al. geben eine Gesamtkomplikationsrate an der arteriellen Punktionsstelle von 0,42% an. In reine Diagnostik und PTCA aufgeteilt, ergeben sich 0,3% und

0,72%. Die Rate der lokalen Komplikationen ist also bei der Herzkatheterintervention mehr als doppelt so hoch wie bei der rein diagnostischen Untersuchung. [35].

Die lokalen Nachblutungen traten weniger während und nach Abschluss der Untersuchung (bis zum Ziehen der Schleuse), sondern vor allem nach Entfernen der Schleuse auf. Die meisten Hämatome entstanden ebenfalls nach Entfernen der Schleuse. Ursache hierfür kann dabei die Punktion kleinerer Hautgefäße sein oder das zu punktierende Gefäß wurde selbst bei komplizierter Punktion oder Mehrfachpunktion verletzt. Die lokalen Nachblutungen während unserer Herzkatheteruntersuchung erreichten bei sorgfältiger Punktion kaum ein problematisches Ausmaß. Die Therapie der aufgetretenen Hämatome und Blutungen bestand in einer erneuten Kompression; eine Transfusionstherapie und gefäßchirurgische Maßnahmen waren nicht erforderlich. Auch in anderen Studien wurde festgestellt, dass solche Blutungen selten persistierten und schon nach Abschluss der Untersuchung zum Stillstand kamen [37, 38, 39]. Größere (relevante) Hämatome (mehr als 25 cm<sup>2</sup>) traten in unserer Arbeit in 8 Fällen auf, wobei die Ausdehnung der Hämatome nicht mit der Heparinabgabe korrelierte (Tabelle 16).

Die weiteren, in der eigenen Arbeit festgestellten Komplikationen wie PSA, AV-Fistel und Lungenembolie, deren Komplikationsrate jeweils etwa 1% aller Komplikationen betrug, konnten frühzeitig diagnostiziert werden. Gemäß der Literatur werden Pseudoaneurysmen nach 0,05% der Fälle aller diagnostischen Kathetereingriffe beobachtet. Trotz dieser niedrigen Inzidenz bedeutet ein PSA für den betroffenen Patienten eine erhebliche Morbidität. Komplikationen sind Ruptur, Thromboembolie, Kompression von benachbarten Strukturen, Nekrosen der Haut und des subkutanen Gewebes oder ein signifikanter Blutverlust [40]. Bezüglich der Therapie des Aneurysma spurium bestehen jedoch in der Literatur [37, 41] diverse Meinungsunterschiede. Einige Autoren (z.B. Sardari et al.) [37, 42] empfehlen eine frühzeitige operative Intervention, während die anderen [41, 43] (z.B. Habscheid et al.) eher ein konservatives Vorgehen wie eine sonographisch gesteuerte Kompression [44] oder eine ultraschallgezielte Thrombininjektion bevorzugen.

Katheterinduzierte Fisteln sind klein und haben in Regel keine peripher nachweisbare hämodynamische Relevanz. In der eigenen Studie wurde bei einem Patienten mit Heparin (0,9%) eine AV-Fistel beobachtet, die unter Kompressionstherapie komplikationslos abheilte. Auch andere Autoren berichten sowohl über spontane Verschlüsse kleiner Fisteln als auch mit Hilfe einer Kompressionstherapie [44, 45, 46]. Bei fehlender Abheilung ist langfristig, insbesondere im Hinblick auf eine meist bestehende kardiale Grunderkrankung, eine Fistelligatur erforderlich [47]. Heintzen et al. beobachteten eine Komplikationsrate für AV-Fistel von 0,02% in der Diagnostik

und 0,08% in der PTCA [35]. Voraussetzung für die Entstehung einer AV-Fistel war die gleichzeitig gewünschte oder unerwünschte Punktion von Arterie und Vene [48].

In unserem Patientenkollektiv wurden sowohl das Aneurysma spurium als auch die AV-Fistel aufgrund ihrer Klinik erkannt und mittels Duplexsonografie bestätigt. In beiden Fällen war keine chirurgische Intervention erforderlich. Interessanterweise wurde bei beiden Patienten weder eine Nachblutung noch eine Hämatombildung konstatiert.

Bei einer Patientin (0,9%), die nicht heparinisiert war, wurde 2 Tage nach der Untersuchung eine Lungenembolie festgestellt. Bei dieser Patientin wurde als Therapie schließlich eine therapeutische Heparinisierung durchgeführt. Erfreulicherweise gehört die Lungenembolie zu den seltenen Komplikationen nach einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung. Auch in anderen Studien [49, 50] wurde nur in Einzelfällen über Lungenembolien berichtet. Bei einem anderen Patienten (0,9%), der auch kein Heparin bekam, trat während der Herzkatheteruntersuchung ein Thrombus am Katheter auf.

## **5.2 Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Heparinisierung**

Die Heparinisierung beim diagnostischen Herzkatheter hat zum Ziel, die Thrombenbildung im Katheter, insbesondere aber an dessen Spitze, und damit arterielle Embolien zu vermeiden [51]. Ihre konsequente Durchführung mit der Judkins-Technik hat zu einer deutlichen Verringerung der Komplikationsrate, vor allem der Emboliehäufigkeit, geführt. So berichten Adams und Abrams (1975) über eine Reduktion der zerebralen Embolien durch Heparinisierung von 0,1% auf 0,08%, und Engel und Page (1976) fanden bei nahezu 5000 Fällen eine Halbierung der gesamten embolischen Komplikationen von 1% auf 0,5%. Gander und Judkins (1976) berichten anhand eines Vergleichs von 7000 Koronarangiographien ohne und 880 Fällen mit Heparinisierung sogar über eine weitgehende Elimination der meisten Komplikationen. Entsprechend sank bei Heparinisierung die Mortalität in dieser Studie von 0,12% auf 0% und auch die zerebralen Embolien konnten von 0,13% auf 0% reduziert werden, während sich die Quote ileofemorale Verschlüsse von 0,3% auf 0,11% verminderte. Schließlich führt die Heparinisierung, wie von Gander und Judkins (1976) festgestellt wurde, auch zu einer Reduktion der Verschlussrate der Arteria femoralis von 0,5% (ohne Heparinisierung) gegenüber 0% (unter Heparinisierung). Nach Cumpston (1975) verringert die Vollheparinisierung (10000 Einheiten Heparin) auch die Inzidenz von Brachialarterienverschlüssen bei der Sones-Technik erheblich. Kardiale Komplikationen wie Myokardinfarkt und Kammerflimmer haben seit der Einführung der konsequenten Heparinisierung deutlich abgenommen. In der Studie von R. Bach et al. [52] wurden jedoch gewisse Nachteile der



---

Heparinwirkung bei einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung beschrieben. Dazu gehörten vor allem lokale Blutungen und PSA. Die Zahl der Hämatome ist laut der Studie ebenfalls gestiegen.

Obwohl die Daten bezüglich der Heparinabgabe noch widersprüchlich sind, wurde in der vorgestellten Arbeit beobachtet, dass die Komplikationsrate in Abhängigkeit von der Heparinabgabe von 27% (ohne Heparin) auf 43% (mit 1000 IE Heparin) gestiegen ist (Tabelle 19).

Die Tabelle 11 zeigt, dass bei Heparinabgabe die Zahl der Blutungskomplikationen (in diesem Fall lokale Nachblutungen und Hämatome) während der Untersuchung von 0% (ohne Heparin) auf 1,9% (mit 1000 IE Heparin) anstieg. Thromboembolische Komplikationen (in diesem Fall Thromben am Katheter) traten dagegen nur bei einem Patienten auf, der kein Heparin bekam (0,9%).

Das gleiche Abhängigkeitsmuster zeigt sich auch bei den Komplikationen nach der Untersuchung (Tabelle 12). Die Heparinabgabe steigert die Zahl der Blutungskomplikationen (Nachblutungen, Hämatome, PSA und AV-Fistel) von 29,7% (ohne Heparin) auf 47,6% (mit 1000 IE Heparin). Die Lungenembolie, als eine der gefährlichsten thromboembolischen Komplikationen, ist glücklicherweise nur bei einem Patienten aufgetreten, dem kein Heparin verabreicht wurde (0,9%).

Insbesondere die Zahl der Hämatombildung bei den Patienten, die Heparin bekamen, war mit 39,8% signifikant höher als bei den Patienten, die kein Heparin (25%) erhielten (Tabelle 14). Die Zahl der lokalen Nachblutungen ist ebenfalls von der Heparinabgabe abhängig. Obwohl der Chi-Quadrat-Test sich dabei als nicht signifikant erwiesen hat, war die Zahl der lokalen Nachblutungen bei den Patienten, die heparinisiert waren, mit 8,7% höher als bei Patienten, die nicht heparinisiert waren (3,7%) (Tabelle 17).

Die gestiegene Anzahl an Blutungskomplikationen lässt sich durch die gerinnungshemmenden Eigenschaften des Heparins erklären. Sie beruhen auf der katalytischen Wirkung bei der Komplexbildung des Gerinnungsinhibitors Antithrombin III (AT III) mit den verschiedenen Serinproteasen des Gerinnungssystems, wodurch die enzymatische Aktivität der Gerinnungskaskade reduziert wird. Unter physiologischen Bedingungen wird Thrombin mit geringer Reaktionsgeschwindigkeit in einen stabilen Komplex mit AT III gebunden. In Gegenwart von Heparin wird diese Reaktion jedoch auf das etwa 1000-fache beschleunigt. Zusätzliche Komponenten der antithrombotischen Wirkung von Heparin sind die Freisetzung körpereigener Heparin-ähnlicher Substanzen und des TFPI (tissue factor pathway inhibitor), die Aktivierung der körpereigenen Fibrinolyse, eine

Verminderung der Adhäsivität sowie infolge der stark negativen elektrischen Ladung von Heparin die Hemmung der Anlagerung der Blutplättchen.

Im Gegensatz zur koronaren Diagnostik gilt Heparin bei Koronarinterventionen als Standardantikoagulanz. Oft wird Heparin auch in Kombination mit anderen Antikoagulanzen verabreicht. Im Kapitel 5.4 werden einige Studien besprochen, welche die Wirkungen dieser Kombinationen und deren Einfluss auf die Komplikationsrate verglichen haben.

### **5.3 Abhängigkeit der Komplikationsrate von Risikofaktoren**

Neben den bisher diskutierten Aspekten tragen die unterschiedlichen Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen zu den unterschiedlichen Ergebnissen bei. Zu den Risikofaktoren in der eigenen Studie gehörten die demografischen und laborchemischen Parameter sowie die Begleiterkrankungen und die Gabe von verschiedenen Medikamenten.

#### **5.3.1 Abhängigkeit der Komplikationsrate von den demografischen Daten**

Es zeigte sich, wie bei anderen Untersuchungen [46, 53] eine Abhängigkeit der Komplikationsrate hinsichtlich des weiblichen Geschlechts. Die erhöhte Komplikationsrate bei Frauen (41% der Frauen versus 31% der Männer), vor allem bezüglich der Blutungen, ist am ehesten durch die anatomischen Unterschiede zu begründen. So sind die Gefäße bei Frauen in der Regel dünner als bei Männern [54, 55], gleichzeitig ist die Lacuna vasorum aufgrund der größeren Breite des Beckens weiter angelegt und die Gefäßblöge schlechter gegen die Ausbreitung von Blutungen geschützt als bei Männern, da das Ligamentum lacunare schwächer ist oder aber fehlt [56]. Auch Bach und Schieffer beschreiben eine höhere Rate von Gefäßkomplikationen an der Punktionsstelle bei Frauen. Nach rein diagnostischer Maßnahme wiesen 22,3% der Frauen und 12,8% der Männer, nach PTCA 34,3% der Frauen und 26% der Männer derartige Komplikationen auf. [57] Bei den Patientinnen, die heparinisiert waren (63%), traten häufiger Komplikationen wie Hämatome, Nachblutungen und AV-Fisteln auf, als bei denjenigen, die kein Heparin bekamen (27%). Auch die Männer, die während der Untersuchung mit Heparin behandelt wurden, erreichten mit 59% eine höhere Komplikationsrate gegenüber den Männern, denen kein Heparin verabreicht wurde (41%). Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass die Heparingabe bei Frauen die Komplikationsrate deutlich stärker erhöht.

Das Patientenalter erwies sich in unserer Untersuchung als kein Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen (Tabellen 20 und 21). Dagegen wurde in anderen

Studien [58, 59, 60] festgestellt, dass es bei älteren Patienten nach dem Eingriff signifikant häufiger zu bedeutsamen Komplikationen als bei jüngeren Patienten kam. Dies ist vor allem auf die erhöhte Morbidität (Diabetes, Hypertonie, Adipositas) mit arteriosklerotisch verändertem Gefäßsystem zurückzuführen. Die unterschiedlichen Ergebnisse können durch eine geringere Anzahl an Patienten und ein im Verhältnis niedriges Alter unserer Patienten (Tabelle 6) erklärt werden.

Niebauer et al. untersuchten das periinterventionelle Risiko von Herzkatheteruntersuchungen bei über 80-jährigen Patienten. Sie beschrieben eine vaskuläre Komplikationsrate an der Punktionsstelle von 3,6% bei 936 diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen und 12,1% bei 438 perkutanen Koronarinterventionen (PCI). An Risikofaktoren wies fast die Hälfte der Patienten Übergewicht, Hypertonie, Diabetes mellitus, eine pAVK oder eine zerebrale Gefäßerkrankung auf. Die höhere Komplikationsrate der PCI erklärten die Autoren durch eine längere Untersuchungsdauer, größere Schleusen und eine stärkere Antikoagulation gegenüber der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung. Insgesamt schlussfolgerten sie aus ihren Daten, dass bei einem überschaubaren Risiko auch in diesem Alter eine Intervention vertretbar ist. [61]

### **5.3.2 Abhängigkeit der Komplikationsrate von den laborchemischen Parametern**

In unserer Arbeit wurde untersucht, inwieweit die laborchemischen Parameter wie Kreatininwert, Thrombozytenzahl und INR einen Einfluss auf die Komplikationshäufigkeit haben. Es ist zu erwarten, dass diese Parameter selbst, auch ohne Berücksichtigung der Heparinwirkung, die Häufigkeit der Blutungskomplikationen beeinflussen.

Es wurde festgestellt, dass die heparinisierten Patienten mit einem INR-Wert  $>1,5$ , mit einem erhöhten<sup>11</sup> Kreatininwert und einer niedrigen Thrombozytenzahl mehr Blutungskomplikationen aufwiesen als diejenigen, die kein Heparin erhielten (Tabelle 24). Es muss vermerkt werden, dass sich diese Werte statistisch als nicht signifikant erwiesen haben, was wahrscheinlich in erster Linie auf das kleine Patientenkollektiv zurückzuführen ist.

Die Patienten, die einen erhöhten Kreatininwert haben und demzufolge möglicherweise an einer Niereninsuffizienz leiden, weisen generell häufiger Blutungskomplikationen auf, insbesondere Blutungen im Gastro-Intestinal- sowie im

---

<sup>11</sup> Als normal gelten die Kreatininwerte im Bereich von 44 bis 97  $\mu\text{mol/l}$  bei Männern und von 44 bis 80  $\mu\text{mol/l}$  bei Frauen.

---

Urogenitaltrakt. Ursächlich verantwortlich sind hierfür häufig Thrombozytenfunktionsstörungen mit:

- gestörter Adhäsion
- gestörter Sekretion von
  - Adenosindiphosphat (ADP)
  - Serotonin
  - Arachidonsäure

Ein funktioneller Cyclo-Oxygenase-Defekt bei urämischen Patienten wurde beschrieben. Eine Besserung kann durch die extrakorporale Hämodialyse erreicht werden, die allerdings auch selbst zu einer Thrombozytopathie führen kann. [62] Auch in unserer Arbeit wurde festgestellt, dass die heparinisierten Probanden mit einem erhöhten Kreatininwert mehr Blutungskomplikationen hatten als diejenigen, die kein Heparin erhielten.

Der INR-Normwert liegt im Bereich von 0,9 bis 1,15. Ist der INR-Wert größer als 1,15 kann dies unterschiedliche Ursachen haben. Die wichtigsten von ihnen sind [63]:

- Lebererkrankungen
- Cumarintherapie
- Disseminierte intravasale Gerinnungsstörung
- Mangel der Faktoren II, VII, X
- Systemischer Lupus erythematoses
- Vitamin-K-Mangel
- Paracetamol
- Salicylate

Es ist bekannt, dass die Größe des INR-Wertes mit der Blutungsgefahr korreliert, was der Tabelle 44 zu entnehmen ist.

Tabelle 44: Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom INR-Wert [64]

<i>INR-Wert</i>	<i>Blutungsrisiko</i>
2 – 3	2 – 3% schwere Blutungen pro Jahr 0,2 – 0,3% tödliche Blutungen pro Jahr
>3	50% höheres Blutungsrisiko
>4	Steiler Anstieg des Blutungsrisikos

In unserem Patientenkollektiv erhielten insgesamt 10 Patienten eine Cumarintherapie. Fünf davon hatten einen INR-Wert größer als 1,5. Von diesen fünf Patienten waren lediglich zwei heparinisiert, drei Patienten bekamen kein Heparin. Die beiden Patienten, die sowohl einen erhöhten INR-Wert aufwiesen als auch unter Heparinwirkung standen, entwickelten Blutungskomplikationen (Tabelle 24). Bei den drei nicht heparinisierten Probanden traten dagegen keine Komplikationen auf. Dies ist höchstwahrscheinlich dadurch zu erklären, dass das Heparin, insbesondere in Kombination mit Cumarin, eine verstärkte Blutungsneigung hervorruft.

Da das Heparin selbst eine Thrombozytopenie verursachen kann [65], ist zu erwarten, dass die Probanden, die eine niedrige Thrombozytenzahl haben und zusätzlich Heparin erhalten, mehr Blutungskomplikationen aufweisen werden. Diese Aussage wurde in unserer Arbeit (Tabelle 24) bestätigt.

### **5.3.3 Abhängigkeit der periinterventionellen Komplikationsrate von den Begleiterkrankungen**

Obwohl zu erwarten wäre, dass Nikotinabusus und Diabetes mellitus die thromboembolische Komplikationsrate beeinflussen, ergab sich in unserem Patientenkreis keine signifikante Abhängigkeit der Komplikationsrate von diesen Begleiterkrankungen.

Entsprechend der Literatur [66] haben Diabetiker mit KHK im Vergleich zu Nichtdiabetikern häufiger eine Mehrgefäßerkrankung mit diffusen, langstreckigen Stenosen sowie einer Hauptstammstenose. Außerdem sind bei Diabetikern gehäuft rupturierte Plaques und intrakoronare Thromben zu finden. Bei Patienten mit Diabetes sind adaptive Umbauprozesse, die zur Weitung des Gefäßes mit zunehmender Atheromatose führen, reduziert. Das bedeutet, dass bei Diabetikern schon geringe Plaque-Massen zu einer beträchtlichen Einschränkung des Gefäßlumens führen können, und erklärt, warum das periinterventionelle Risiko einer Komplikation höher

als bei Nichtdiabetikern ist. Da bei Nikotinabusus ebenso wie bei Diabetes mellitus die Gefäße meist atherosklerotisch verändert sind, ist auch bei dieser Erkrankung mit einer Häufung periprozeduraler Komplikationen zu rechnen. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Aussage nicht bestätigt werden. Dies ist möglicherweise durch die geringe Anzahl der an diesen Erkrankungen leidenden Patienten zu begründen (Tabelle 27). Bei Betrachtung einzelner Komplikationen (Nachblutungen und Hämatome) konnte aufgezeigt werden, dass Adipositas und KHK die Nachblutungsrate mit großer Wahrscheinlichkeit erhöhen (Tabelle 41). Dass Übergewicht und die KHK als Risikofaktoren mit dem Auftreten von Blutungen korrelieren, erklärt sich möglicherweise dadurch, dass übergewichtige Menschen schwieriger zu punktieren sind bzw. bei einer KHK die Patienten meistens atherosklerotisch veränderte periphere Gefäße haben, die eventuell mehrmals punktiert werden müssen. In anderen Studien [67, 53, 68] hingegen wurde festgestellt, dass weder das Vorliegen von Übergewicht noch das Vorliegen von KHK eine erhöhte Rate lokaler Nachblutungen aufweisen. In den gleichen Studien ließ sich aber feststellen, dass sowohl das Vorhandensein einer manifesten arteriellen Hypertonie als auch das Vorhandensein von bedeutsamen Herzvitien (z.B. Aortenklappeninsuffizienz) zu einer höheren Rate von Blutungskomplikationen führen, was sich in der vorliegenden Arbeit wiederum nicht nachweisen ließ. Dies ist dadurch zu erklären, dass der überwiegende Anteil der Probanden an einer arteriellen Hypertonie litt (Tabelle 26). Bei den Patienten mit einer pAVK fand sich in dieser Arbeit, wie auch in einer Studie von McCann et al. [69] im Gegensatz zu anderen Autoren [70, 71, 72] keine erhöhte Komplikationsrate. Aus der Tabelle 42 lässt sich eruieren, dass die Kombination der folgenden Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Alkoholabusus und HLP, eine höhere Rate von Hämatomen bewirkt. Vermutlich wurde das Auftreten von Hämatomen zum einen durch einen erhöhten Perfusionsdruck seitens der arterielle Hypertonie, zum anderen durch die atherosklerotischen Veränderungen der Gefäßwände [73] aufgrund des erhöhten Gehalts von Lipiden, insbesondere von Cholesterin und Phospholipiden, verursacht. Alkoholabusus allein (Tabelle 40) sowie auch in der oben erwähnten Kombination ist ebenfalls die Ursache für eine erhöhte Rate an Komplikationen. Die Erhöhung der Anzahl von Komplikationen in Zusammenhang mit Alkoholabusus kann dadurch erklärt werden, dass die Patienten, die langjährig Alkohol getrunken haben, zartere Gefäße haben als Nichtalkoholiker [74]. Wie sich die Erkrankungen, die im Kapitel 4.4.3 dargestellt sind, in Kombination mit Heparin auf die Komplikationsrate auswirken, lässt sich aus Tabelle 27 erkennen. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten, denen Heparin verabreicht wurde, eine höhere Komplikationsrate aufwiesen. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant, was sich vermutlich durch die zu geringe Anzahl an Patienten begründen lässt. Der Tabelle 41 ist zu entnehmen, dass sich die Heparinabgabe jedoch auf die

Nachblutungsrate signifikant auswirkte. In diesem Fall bedeutet dies, dass sich die Blutungsgefahr sowohl beim Vorliegen von Übergewicht als auch beim Vorliegen einer KHK erhöht. Aus der Tabelle 42 ist hingegen zu erkennen, dass die Heparin-gabe die Hämatombildung bei der Kombination von Alkoholabusus mit arterieller Hypertonie und HLP nicht beeinflusst.

### **5.3.4 Abhängigkeit der Komplikationsrate von der Ko-Medikation**

Weiterhin wurde in der eigenen Studie überprüft, inwieweit die verschiedenen Medikamente bzw. deren Kombinationen die Komplikationsrate beeinflussen. Es zeigte sich, dass ACE-Inhibitoren und Angiotensin II Rezeptorantagonisten die Komplikationsrate signifikant reduzierten. Die ACE-Hemmer sowie die AT-Blocker bewirken eine Verminderung des Widerstandes der Gefäße (Arterien, Arteriolen) und hierdurch eine Weitstellung der Arterien [75], was wahrscheinlich zu einer Reduktion der Komplikationsrate führt. Weitere Medikamente wie ASS, Clopidogrel, LWMH, Statine,  $\beta$ -Blocker, Tiklopidin, Cumarine, Kalzium-Antagonisten (Ca-Antagonist), Diuretika und Nitrate (Tabellen 28 und 30) hatten bei deren alleinigen Gabe keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate. Dennoch erhöhte die Heparin-gabe in Zusammenhang mit vorhandenen Medikamenten die Anzahl der Komplikationen erheblich, wie in der Literatur [58, 46] bereits beschrieben wurde. Hierdurch erklärt sich auch das in allen Studien nachzuweisende Überwiegen von Blutungskomplikationen im Vergleich zu thrombotischen Komplikationen [53]. Gleichermäßen lässt sich aus den Tabellen 30 und 41 ableiten, dass, insbesondere bei der gemeinsamen Gabe von ASS mit Heparin, sich die Anzahl an Blutungen fast verdoppelt hat. ASS selbst ist der Thrombozytenaggregationshemmer der ersten Wahl. Acetylsalicylsäure hemmt die Plättchenfunktion dadurch, dass sie die Cyclooxygenase und damit die Thromboxansynthese hemmt. ASS führt in der üblichen Galenik zu hämorrhagischen Gastritiden und zu Magen-Darm-Blutungen [76]. Heparin seinerseits hemmt die Gerinnungsfaktoren Thrombin, Xa, XIIa, XIa, IXa und führt dadurch genauso wie ASS zur Hemmung der Plättchenaggregation. Aufgrund dessen gehören Blutungen zu den häufigsten Nebenwirkungen von Heparin [77]. Somit lässt sich erklären, weswegen die Kombination von Heparin mit ASS die Blutungsgefahr erhöht. In unserer Arbeit wurde ebenfalls signifikant nachgewiesen, dass die Kombination von ASS mit Clopidogrel/Tiklopidin, das seine Wirkung über eine signifikante und selektive Hemmung der durch ADP induzierten Thrombozytenaggregation entfaltet, sogar ohne Heparin-gabe das Risiko einer Hämatombildung erhöht. Dies begründet sich dadurch, dass die beiden Medikamente zu derselben Medikamentengruppe, den Thrombozytenaggregationshemmern, gehören und demzufolge die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen wie Blutungen und Hämatome gegenseitig begünstigt. [78]

Trotz der Gabe von gerinnungshemmenden Substanzen ließ sich in unserem Patientenkollektiv das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen wie eine Lungenembolie (ASS + Clopidogrel/Tiklopidin) und Thrombenbildung am Katheter (Clopidogrel/Tiklopidin) beobachten. Dazu muss vermerkt werden, dass diese beiden Komplikationen bei nicht heparinisierten Patienten vorkamen. Ob der Verzicht auf Heparin für das Vorkommen dieser Art an Komplikationen verantwortlich ist, ist fraglich, weil die Komplikationen lediglich bei zwei Probanden auftraten.

### **5.3.5 Abhängigkeit der Komplikationsrate von den untersuchungstechnischen Faktoren**

Untersuchungstechnische Faktoren haben einen großen Einfluss auf das Auftreten von lokalen Gefäßkomplikationen. Einige in diese Gruppe gehörige Kriterien wie Untersuchungserfahrung, Kompressionsdauer der Punktionsstelle und Erfahrung bei der Kompression, Dauer der Bettruhe nach Beendigung der Untersuchung sind zumindest im Routinebetrieb schlecht zu quantifizieren und wurden deshalb in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Jedoch wurden die folgenden Faktoren wie die Dauer der Untersuchung, Anzahl der Punktionsversuche, Blutdruck während der Untersuchung und die Punktionsart erfasst und bewertet. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Dauer der Untersuchung, unabhängig von der Heparingabe, die Komplikationsrate nicht beeinflusst (Tabellen 32 und 33). In der Studie von Frazee und Flaherty [79] wurde berichtet, dass überdurchschnittlich lange dauernde DHKU zu einer erhöhten Rate an Infektionen führt. In unserer Arbeit haben wir keine einzige Infektion beobachtet. Dies ist am ehesten auf die kurze Dauer unserer Herzkatheteruntersuchungen zurückzuführen (Tabelle 32). Insbesondere bei einer PTCA, die normalerweise eine längere Schleusenliegezeit erfordert, wurden Infektionen häufiger beobachtet als bei einer DHKU [52]. In unserer Studie hat sich wie in den früheren Arbeiten [80, 81] gezeigt, dass eine mehrfache Anzahl an arteriellen Punktionsversuchen das Auftreten von Blutungskomplikationen begünstigte (Tabelle 35). Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die alleinige arterielle Sondierung günstiger ist als die gleichzeitige arterielle und venöse Punktion an einer Extremität. Als Ergebnis konnte konstatiert werden (Tabellen 38 und 39), dass die gleichzeitige arterielle und venöse Punktion an einer Extremität das Risiko für das Auftreten von Komplikationen nicht erhöht. In früheren Arbeiten [82] wurde berichtet, dass die simultane Sondierung beider Gefäße durchaus zu einem gehäuften Auftreten vaskulärer Komplikationen führen kann. Ebenfalls wurde auf das Verhalten des Blutdrucks während der Untersuchung eingegangen. Es wurde in diesem Fall untersucht, wie der Blutdruck bzw. Bluthochdruck die Komplikationsrate beeinflusst. Dabei ließ sich feststellen, dass der Bluthochdruck keine Ursache für eine erhöhte Komplikationsrate war (Tabelle 36). Die Wirkung von Heparin im Zusammenhang mit



dem Blutdruck bzw. Bluthochdruck wurde ebenso analysiert. Dabei zeigte sich, dass bei den Patienten, die Heparin bekamen und einen höheren Blutdruck (mehr als 160/90 mmHg) aufwiesen, mehr Komplikationen auftraten als bei denjenigen, bei denen diese Kombination nicht vorhanden war (Tabelle 37). Dieses Ergebnis war am ehesten auf die Heparin-gabe zurückzuführen. Leider war das Patientenkollektiv zu klein, um signifikante Ergebnisse zu erzielen.

In der Literatur ist beschrieben worden, dass bei gleichzeitiger arterieller und venöser Punktion besonders häufig Lungenembolien auftreten [83]. Die Entstehung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Die häufigste Ursache ist eine Thrombusbildung in den benachbarten tiefen Venen durch eine Abflussbehinderung. Diese wiederum kann am ehesten durch eine verlängerte Kompressions- und Bettliegezeit entstehen. In der vorliegenden Arbeit fanden bei der Patientin mit Lungenembolie zwei arterielle und keine gleichzeitigen venösen Punktionen statt, sodass sich die Punktionsart als Auslöser der Lungenembolie ausschließen ließ. Die Emboliequelle konnte in diesem Fall nicht identifiziert werden. Ein lokaler Thrombus unter dem FemoStop® und fehlende Heparinisierung könnten möglicherweise in Frage kommen.

#### **5.4 Heparin und andere Antikoagulanzen bei koronarer Intervention**

Eine frühe Koronarangiographie und perkutane Koronarinterventionen haben einen hohen Stellenwert in der Behandlung von Risikopatienten mit instabiler Angina pectoris. Die Sicherheit und therapeutische Effektivität einer Begleittherapie mit fraktionierten Heparinen sind von zunehmender Bedeutung. Die Daten mehrerer Studien (ESSENCE [84], FRISC 2 [85], PEPCI-PK-Untersuchung, REDUCE, EPISTENT [86]) zeigen, dass der alleinige Einsatz von NMH oder die Kombination mit dem Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten Abciximab eine sichere und effektive Antikoagulation im Herzkatheterlabor, insbesondere bei perkutaner Koronarintervention, erlauben.

Die NICE-3-Studie untersuchte die Sicherheit von Enoxaparin in Kombination mit einem von drei verschiedenen GP IIb/IIIa Rezeptorantagonisten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die konservativ oder früh-invasiv mittels perkutaner Koronarinterventionen behandelt wurden. Es wurde dabei generell kein erhöhtes Blutungsrisiko bei der Verwendung von Enoxaparin in Verbindung mit verschiedenen GP IIb/IIIa-Hemmern, jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber UFH plus GP IIb/IIIa-Antagonisten beobachtet. [87]

In der REPLACE-2-Studie, an der 6.010 Patienten teilnahmen, die sich einer geplanten perkutanen Koronarintervention unterzogen, wurde der direkte Thrombin-Inhibitor

Bivalirudin plus provisorische Gabe von GP-IIb/IIIa-Blockern mit der fixen Kombination aus unfraktioniertem Heparin und GP-IIb/IIIa-Blockern verglichen. Es hat sich gezeigt, dass in der Bivalirudingruppe eine signifikant niedrigere Rate an bedeutsamen Blutungskomplikationen beobachtet wurde. Die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung ergaben nach 6 Monaten keine signifikanten Unterschiede [88]. Auch in den ACUITY (NSTEMI) [89] und HORIZONS (STEMI) Studien [90] kam man zu vergleichbaren Ergebnissen.

In der CIAO Studie [91] konnte eruiert werden, dass die PTCA ohne Gabe von Heparin nach Vorbehandlung mit Clopidogrel nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert war. Erwähnenswert ist, dass in der Placebogruppe zwar kein Heparin systemisch appliziert wurde, jedoch konnte Heparin (20 IE/ml) verwendet werden, um den Katheter zu spülen.

Die akute Stentthrombose nach Stentimplantation ist eine lebensbedrohende Komplikation, der durch eine ausreichend lange duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel vorgebeugt werden muss. Clopidogrel ist hierbei Standard, jedoch mit dieser Indikation ohne Zulassung (off-label-use). Die offizielle Zulassung ist auf Patienten nach einem Herzinfarkt, der bis zu 35 Tage zurückliegt, nach einem ischämischen Schlaganfall, der sich vor sieben Tagen bis sechs Monaten ereignete oder bei nachgewiesener pAVK beschränkt [92]. Entsprechend den PCI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) muss die duale Plättchenhemmung bei unbeschichteten Koronarstents für einen Monat und nach Medikamente freigesetzten Stents für mindestens sechs Monate und in Risikokonstellationen für mindestens zwölf Monate verabreicht werden. Bei komplexen Stenosen, wie z.B. Bifurkationen, ist es sinnvoll, Clopidogrel länger, z.B. ein Jahr lang, zu verabreichen [93]. Die Kombinationstherapie ASS plus Tiklopidin erwies sich hinsichtlich der dualen Plättchenhemmung der Gabe von ASS plus Marcumar in drei randomisierten Studien als überlegen [94, 95, 96]. Die Kombination ASS plus Tiklopidin versus ASS plus Clopidogrel wurde in drei weiteren randomisierten Studien und mehreren Registern sowie Metaanalysen an 13062 Patienten verglichen: Zwischen beiden Kombinationstherapien ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kardiovaskulären Komplikationen. Im Vergleich zur erstgenannten Kombination war die Verträglichkeit von ASS mit Clopidogrel signifikant besser [97, 98, 99]. Unter der dualen Plättchenhemmung beträgt heute die Rate an Stentthrombosen bei unbeschichteten Stents ca. ein Prozent [100]. Das Blutungsrisiko war in STARS (auch in PCI-CURE und CREDO) in der Gruppe mit ASS plus Tiklopidin im Vergleich zur ASS-Monotherapie signifikant erhöht [101]. Lebensbedrohliche oder tödliche Blutungen traten dagegen nicht häufiger auf. Auch in der CHARISMA-Studie [102] waren lebensbedrohliche, intrakranielle oder tödliche Blutungen bei dualer

Plättchenhemmung im Vergleich zur ASS-Monotherapie nicht signifikant unterschiedlich.

## 6 Zusammenfassung

In der vorgestellten Arbeit wurde die Komplikationsrate des diagnostischen Herzkatheters in Zusammenhang mit der Heparin-Gabe erfasst und analysiert. Über einen Zeitraum von drei Monaten wurden 211 Patienten, die einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden, auf die Häufigkeit bestimmter Komplikationen hin untersucht. 103 Patienten davon wurden während der Untersuchung mit 1000 IE Heparin behandelt, die anderen 108 bekamen kein Heparin. Insgesamt wurden 85 Komplikationen bei 211 Patienten verzeichnet, entsprechend 60% (n = 51) nach der Gabe von 1000 IE Heparin und 40% (n = 34) ohne Heparinisierung. Bei den heparinisierten Patienten handelte es sich um folgende Komplikationen in abnehmender Häufigkeit: 1. Hämatom 80,4% (n = 41), 2. Nachblutung 17,6% (n = 9), 3. AV-Fistel 2% (n = 1). Komplikationen wie Lungenembolie, Herzinfarkt und PSA wurden bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Bei den Patienten, denen kein Heparin verabreicht wurde, wurden eine PSA, eine Lungenembolie sowie in einem Fall Thromben am Katheter jeweils mit 0,9% d.F. aufgefunden. Hämatome mit 79,5% (n = 27) und Nachblutungen mit 11,8% (n = 4) gehörten bei diesen Patienten zu den häufig vorkommenden Komplikationen. Dennoch war die Blutungshäufigkeit bei Patienten unter Heparin mit 43% signifikant höher als bei Patienten ohne Heparin mit 27%. Dazu muss gesagt werden, dass es sich bei den Blutungskomplikationen eher um klinisch nicht relevante Blutungen handelte, die keine bedrohlichen Folgen haben. Erwähnenswert ist, dass eine Lungenembolie, die zu den schwerwiegenden Komplikationen zählt, nur bei einem nicht heparinisierten Patienten auftrat.

Der Einfluss sowohl der demografischen und laborchemischen Faktoren als auch der Begleiterkrankungen und Risikofaktoren während der Untersuchung auf die Komplikationshäufigkeit wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests analysiert und als nicht signifikant bewertet. Allerdings lagen solche Einflussgrößen wie Alkoholabusus ( $p = 0,053$ ) und Geschlecht ( $p = 0,08$ ) bei der Analyse auffallend nahe an der Signifikanzgrenze von 0,05. Ferner wurde mit diesem Test der Einfluss von Medikamenten analysiert. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass die ACE-I bzw. AT-B die Komplikationsrate signifikant ( $p = 0,04$ ) reduzieren. Um zu wissen, welche Faktoren die Komplikationsrate am meisten beeinflussen, wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich die Einflussgrößen wie Alkoholabusus und Geschlecht signifikant auf die Komplikationsrate auswirken.

Da Hämatome und Nachblutungen zu den häufigsten Komplikationen gezählt wurden, wurde die multivariate Varianzanalyse durchgeführt, um herauszufinden, welche Faktoren diese Komplikationsarten im Einzelnen am meisten beeinflussen. Als

Ergebnis stellte sich heraus, dass Geschlecht und die Anzahl von Punktionen die Blutungsgefahr erhöhen. In der Kombination mit Heparin dagegen sind es Übergewicht, ASS und die Kombination von KHK mit DCM, welche die Anzahl an Blutungen steigern. Die Hämatombildung wurde jedoch von anderen Faktoren und ihren Kombinationen beeinflusst. So begünstigen die Kombination von arterieller Hypertonie mit Alkoholabusus und HLP einerseits und die Kombination von ASS mit Clopidogrel alleine oder zusammen mit ACE-I/AT-B andererseits die Bildung von Hämatomen signifikant. Wenn aber die folgenden Medikamente wie ASS, Clopidogrel und ACE-I/AT-B zusammen mit Heparin gegeben wurden, wurde nachgewiesen, dass diese Kombination das Entstehen von Hämatomen signifikant begünstigt.

**Fazit:**

In der vorliegenden Arbeit wurde signifikant nachgewiesen, dass heparinisierte Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Heparin mehr Nachblutungen und Hämatome aufwiesen, die aber keine potenzielle Gefahr für die Patienten darstellten. Eine Lungenembolie und die Thromben am Katheter, die bei nicht heparinisierten Patienten beobachtet wurden, sind hingegen immer als potenziell lebensbedrohlich einzustufen. Deswegen sollte im Einzelfall gründlich überlegt und geprüft werden, ob auf die Gabe von Heparin wirklich verzichtet werden kann. Generell kann diese Aussage nicht verallgemeinert werden, da das Patientenkollektiv in der vorgestellten Arbeit zu klein war. Aussagekräftiger wäre deshalb eine vergleichbare Studie mit einer deutlich größeren Anzahl an Patienten.

## Literaturverzeichnis

- [1] F. van Buuren, D. Horstkotte: "*21. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der BRD*", Clinical Research in Cardiology, Ausgabe: 95, Jahr: 2006, Seite(n): 383-387
- [2] Ingo Krakau: "*Das Herzkatheterbuch*", Jahr: 1999, Seite(n): 4
- [3] Ingo Krakau: "*Das Herzkatheterbuch*", Jahr: 1999, Seite(n): 43-50
- [4] Paul R. Lichten: "*Koronarangiographie*", Jahr: 1990, Seite(n): 130-151
- [5] Campeau L.: "*Percutaneous radial approach for coronary angiography*", Cathet Cardiovasc Diagn, Ausgabe: 16, Jahr: 1989, Seite(n): 3
- [6] Kiemeneij F, Laarman GJ, Melker E.: "*Percutaneous radial artery entry for coronary angioplasty*", Eur Heart J, Ausgabe: 14, Jahr: 1993, Seite(n): 289
- [7] Kiemeneij F, Laarman GJ: "*Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation*", Cathet Cardiovasc Diagn, Ausgabe: 30, Jahr: 1993, Seite(n): 173
- [8] Unger G: "*Erste Erfahrungen mit transradialer Koronarangiographie*", J Kardiol, Ausgabe: 3, Jahr: 1996, Seite(n): 41
- [9] Ludmann PF, Stephens NG, Harcombe A, Lowe MD, Shapiro LM, Schofield PM, Petch MC: "*Radial versus femoral approach for diagnostic coronary angiography in stable angina pectoris*", Am J Cardiol, Ausgabe: 79, Jahr: 1997, Seite(n): 1239
- [10] Helmreich G, Gradauer L, Schmid P: "*Dauer und Komplikationen bei der diagnostischen Koronarangiographie via A.radialis*", J Kardiol, Ausgabe: 6, Jahr: 1999, Seite(n): 545
- [11] Spaulding Ch, Lefevre Th, Funck F, Thebault B, Chaveau M, Khaldoun BH, Chalet Y, Monsegu J, Tsokanakis O, Py A, Guillard N, Weber S: "*Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study*", Cathet Cardiovasc Diagn, Ausgabe: 39, Jahr: 1996, Seite(n): 365
- [12] Schulz R, W. Haerer, B. Ludwig, M. Lieberknecht, M. Stauch: "*Ergebnisse nach regelmäßigem Verschluss der arteriellen Punktionsstelle in der Leiste mittels eines perkutanen Verschlussystems.*", Z Kardiol, Ausgabe: 86, Suppl 2, Jahr: 1997, Seite(n): 127
- [13] Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, Bentivoglio LG, Block PC, Bourassa M, Detre K, Gosselin AJ, Grüntzig AR, Kelsey SF, Kent KM, Mock MB, Mullin SM, Myler RK, Passamani ER, Stertzer SH, Williams DO: "*Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the National Heart, Lung and Blood Institute PTCA registry*", Circulation, Ausgabe: 67, Jahr: 1983, Seite(n): 723-730
- [14] Bedford RF, Wollman H: "*Complications or percutaneous radial-artery cannulation*", Anesthesiology, Ausgabe: 38, Jahr: 1973, Seite(n): 228-236
- [15] Fleischhauer K: "*Die systematik des Arteriensystems*", Jahr: 1985

- 
- [16] Benninghoff: "Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen", Jahr: 1985
- [17] Schmid P, Helmreich G, Gradauer L, Schmid F: "*Koronare Diagnostik und Intervention via A. radialis*", J Kardiol, Ausgabe: 11, Jahr: 2004, Seite(n): 359-361
- [18] Jürgen Haase: "*Antikoagulation bei diagnostischer Koronarangiographie*", Jahr: 2005, Seite(n): 6,7
- [19] Ingo Krakau: "*Das Herzkatheterbuch*", Jahr: 1999, Seite(n): 299, 300
- [20] Sylvia und Peter Haas: "*Niedermolekulare Heparine: die Anwendung in Klinik und Praxis*", Jahr: 1997, Seite(n): 28-30
- [21] Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: "*Pharmakologie und Toxikologie*", Jahr: 2007, Seite(n): 163
- [22] Prof. Dr. Werner Klein: "*Niedermolekulare Heparine in der Kardiologie*", Jahr: 2002, Seite(n): 28
- [23] Prof. Dr. Werner Klein: "*Niedermolekulare Heparine in der Kardiologie*", Jahr: 2002, Seite(n): 30-32
- [24] "Mise en place du FEMOSTOP®IIPLUS", Jahr: 2008,  
URL: <http://reaannecy.free.fr/Documents/cardiologie/femostop.htm>
- [25] Kunert M, Gremmler B, Schleiting H, Ulbricht LJ: "*Zum Einsatz des Femostop (R) Systems zum Verschluss der arteriellen Punktionsstelle nach PTCA*", J Kardiol., Ausgabe: 11, Jahr: 2004, Seite(n): 149-152
- [26] "ITC Product Images and Logos", Jahr: 2007,  
URL: [http://www.itcmed.com/products\\_11.html](http://www.itcmed.com/products_11.html)
- [27] "Blutgerinnung - Gerinnungskontrolle", Jahr: 2007,  
URL: <http://www.diatec-med.de/html/blutgerinnung.html>
- [28] "Universität Regensburg", Jahr: 2007, URL: <http://www.uni-regensburg.de>
- [29] "Percutaneous Coronary Interventions", Jahr: 2005, URL: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)
- [30] "T-Test", Jahr: 2006, URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/T-Test>
- [31] Helga Krentz: "*Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin*", Jahr: 2005, Seite(n): 54-76
- [32] Helga Krentz: "*Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin*", Jahr: 2005, Seite(n): 77-80
- [33] Kosmorsky G, Hanson MR, Tomsak RL: "*Neuro-Ophthalmologic complications of cardiac catheterization*", Neurology , Ausgabe: 38, Jahr: 1988, Seite(n): 483
- [34] Lochow P, Silber S: "*Lebenbedrohliche Komplikationen nach Herzkatheter*", Fortschritte der Medizin, Ausgabe: 8, Jahr: 2003, Seite(n): 40-42
- [35] Heintzen M P, Schumacher T, Rath J, Ganschow U, Schoebel F C, Grabitz K, Vester E G, Leschke M, Köhler M, Strauer BE: "*Inzidenz und Therapie peripherer*

- 
- arterieller Gefäßkomplifikationen nach Herzkatheteruntersuchungen.*", Z Kardiol, Ausgabe: 86, Jahr: 1997, Seite(n): 264 - 272
- [36] Hess O, Simon RWR: "Herzkatheter – Einsatz in Diagnostik und Therapie.", Jahr: 1999
- [37] Sardari F, Glener L, Peralo J, Grunwald A, Friedman G, Nwasokwa O, Bodenheimer M: "*Complications of diagnostic cardiac catheterization requiring surgical intervention*", Am J Cardiol, Ausgabe: 67, Jahr: 1991, Seite(n): 787-788
- [38] Illescas FF, Baker ME, McCann R, Cohan RH, Silverman PM, Dunnick NR, : "*CT evaluation of retroperitoneal hemorrhage associated with femoral arteriography*", AJR, Ausgabe: 146(6), Jahr: 1986, Seite(n): 1289-1292
- [39] Kaufman JL: "*Pelvic hemorrhage after percutaneous femoral angiography*", AJR, Ausgabe: 143 (2), Jahr: 1984, Seite(n): 335-336
- [40] "Aneurysma spurium", Jahr: 2007, URL: <http://www.ksa.ch/index.asp?PID=111274>
- [41] Habscheid W, Landwehr P: "*Das Aneurysma spurium der Arteria femoralis nach Herzkatheteruntersuchung: eine prospective Sonographiestudie*", Z Kardiol, Ausgabe: 78, Jahr: 1989, Seite(n): 573-577
- [42] Mills J.L, Wiedemann J.E, Robinson J.G, Hallett J. W: "*Minimizing mortality and morbidity from iatrogenic arterial injuries: The need for early recognition and prompt repair*", J vasc Surg, Ausgabe: 4, Jahr: 1986, Seite(n): 22-27
- [43] Hust M.H, Schuler A: "*Farbdoppler-gesteuerte Kompressionstherapie eines großen Aneurysma spurium der Arteria femoralis nach Linkskatheteruntersuchung*", Dtsch. med. Wschr., Ausgabe: 117, Jahr: 1992, Seite(n): 1675-1678
- [44] Fellmeth BD, Roberts AC, Bookstein JJ, Freischlag JA, Forsythe JR, Buckner NK, Hye RJ: "*Postangiographic femoral artery injuries: Nonsurgical repair with US-guided compression*", Radiology, Ausgabe: 178, Jahr: 1991, Seite(n): 671-675
- [45] Kollmeyer KR, Hunt JL, Ellman BA, Fry WJ: "*Acute and chronic traumatic arteriovenous fistulae in civilians*", Arch Surg, Ausgabe: 116, Jahr: 1981, Seite(n): 697-701
- [46] Oweida SW, Roubin GS, Smith RB, Salam AA: "*Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty*", J Vasc Surg, Ausgabe: 12, Jahr: 1990, Seite(n): 310-315
- [47] Kresowik TF, Khoury MD, Miller BV, Winniford MD, Shamma AR, Sharp WJ, Blecha MB, Corson JD: "*A prospective study of the incidence and natural history of femoral vascular complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty*", J Vasc Surg, Ausgabe: 13, Jahr: 1991, Seite(n): 328-336
- [48] Altin RS, Flicker S, Naidech HJ: "*Pseudoaneurysm and arteriovenous fistula after femoral artery catheterisation: association with low femoral punctures.*", AJR, Ausgabe: 152 (3), Jahr: 1989, Seite(n): 629 - 631



- 
- [49] Dorros G, Cowley M.J, Simpson L.G, Bentivoglio P.C, Block M, Bourassa K, Detre K, Gosselin A.J, Grüntzig S, Kelsey F, Kent K.M, Mock M.B, Mullin S.M, Myler R.K, passamani E.R, Stertz S.H, Williams D.O: "*Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Report of complications from the National Heart, Lung, and Blood Institute PTCA Registry*", *Circulation*, Ausgabe: 67, Jahr: 1983, Seite(n): 723-730
- [50] Gowda S, Bollis A.M, M. Haikal, B.I. Salem: "*Incidence of new focal pulmonary emboli after routine cardiac catheterization comparing the brachia to the femoral approach*", *Catheter. cardiovasc. Diagn.*, Ausgabe: 10, Jahr: 1984, Seite(n): 157-161
- [51] Lessin LS, Jensen WN, Kelser GA, Motomiya T, Nachnani GH: "*Vaskular catheters and thrombogenesis*", *New Engl. J. Med.*, Ausgabe: 287, Jahr: 1972, Seite(n): 468
- [52] Bach R, Espinola-Klein C, Özbek C, Jung F, Schieffer H: "*Komplikationen nach Koronarangiographie und Ballondilatation*", *DMW*, Ausgabe: 118, Jahr: 1993, Seite(n): 1674
- [53] Berge PG, Winter UJ, Hoffman M, Albrecht D, Hilger HH: "*Lokale Gefäßkomplikationen bei Herzkatheteruntersuchungen*", *Z Kardiol*, Ausgabe: 82, Jahr: 1993, Seite(n): 449-456
- [54] Gowda S, Bollis A.M, M. Haikal, B.I. Salem: "*Incidence of new focal pulmonary emboli after routine cardiac catheterization comparing the brachia to the femoral approach*", *Catheter. cardiovasc. Diagn.*, Ausgabe: 10, Jahr: 1984, Seite(n): 157-161
- [55] Mc Millan, J. A. Murie: "*Vascular injuri following cardiac catheterization*", *Brit. J. Surg.*, Ausgabe: 71, Jahr: 1984, Seite(n): 832-835
- [56] Bach R, Özbek C, Dyckmans J, Müller M, Freigang K, Gerbaulet S, Becker D, Schieffer H: "*Punktionsrisiken für periphere Gefäßkomplikationen und Beschwerden nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung oder PTCA*", Jahr: 1990, Seite(n): 62-77
- [57] Bach R, Schieffer H: "*Katheterdiagnostik via Arteria femoralis – Technik, Hindernisse, Komplikationen.*", Jahr: 1990
- [58] Muller DWM, Shamir KJ, Ellis SG, Topol EJ: "*Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures*", *Am J Cardiol*, Ausgabe: 69, Jahr: 1992, Seite(n): 63-68
- [59] F. Coca, J. Fajadet, L. Caster, J. Marco: "*Transluminal coronary angioplasty in the elderly (over 70 years old). Immediate and long term results*", *Europ. Heart J.*, Ausgabe: 8, Jahr: 1987, Seite(n): 220
- [60] Jaegere P, de Freyter P, R van Domburg, H. Suryapranata, M. van den Brand, P.W. Serruys: "*Immediate and long term results of percutaneous coronary angioplasty in patients aged 70 and over*", *Brit. Heart J*, Ausgabe: 67, Jahr: 1992, Seite(n): 138-143
- [61] Niebauer J, Sixt S, Sick P, Thiele H, Schuler G: "*Peri-interventionelles Risiko von Herzkatheteruntersuchungen bei > 80-jährigen Patienten.*", *Dtsch Med Wochenschr*, Ausgabe: 131, Jahr: 2006, Seite(n): 253 - 257

- 
- [62] "Gerinnungssprechstunde", Jahr: 2008, URL: <http://www.fachaerzte.com/ziegler/fachinformationen/plaettchenaggregationstest.htm>
- [63] "Laborwerte, Gerinnungsparameter und ihre Bedeutung", Jahr: 2008, URL: [http://www.medizin.uni-greifswald.de/transfus/doku/vorl2\\_4.pdf](http://www.medizin.uni-greifswald.de/transfus/doku/vorl2_4.pdf)
- [64] "Antikoagulantien", Jahr: 2008, URL: [http://www.thrombosezentrum.at/uploads/File/Seminar\\_Graz\\_Antikoagulantien.ppt](http://www.thrombosezentrum.at/uploads/File/Seminar_Graz_Antikoagulantien.ppt)
- [65] Thomas Karow, Ruth Lang Roth: "*Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*", Jahr: 2007, Seite(n): 160
- [66] T. Meinertz, P. Rösen, A. Schömig, T. Schöpe, D. Ziegler: "*Diabetes und Herz*", Jahr: 2005, Seite(n): 272-295
- [67] Rapoport S, Sniderman KW, Morse SS, Proto MH, Ross GR: "*Pseudoaneurysm: A complication of faulty technique in femoral arterial puncture*", Radiology, Ausgabe: 145, Jahr: 1985, Seite(n): 529-530
- [68] Lang E.K.: "*A survey of the complication of percutaneous retrograde arteriography. Seldinger technic.*", Radiology, Ausgabe: 81, Jahr: 1963, Seite(n): 257-263
- [69] McCann RL, Schwartz LB, Pieper KS: "*Vascular complications of cardiac catheterization*", Br J Surg, Ausgabe: 14, Jahr: 1991, Seite(n): 375-381
- [70] Muller DWM, Shamir KJ, Ellis SG, Topol EJ: "*Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures*", AM J Cardiol, Ausgabe: 69, Jahr: 1992, Seite(n): 63-68
- [71] Bergentz S.E, Hansson L.O, Norbäck B : "*Surgical management of complications to arterial puncture*", Ann. Surg., Ausgabe: 164, Jahr: 1966, Seite(n): 1021-1026
- [72] Moore C.H, Wolma F.J, Brown R.W, Derrick J.R: "*Complications of cardiovascular radiology. A review of 1,204 cases.*", Amer.J.Surg., Ausgabe: 120, Jahr: 1970, Seite(n): 591-593
- [73] "DNA-Polymorphismus des endothelialen leukozytären Adhäsionsmoleküls-1 bei Patienten (unter 50 Jahren) mit interventionsbedürftigen Koronararterienstenosen", Jahr: August, 2007, URL: <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/medizin/mencke-thomas/HTML/mencke-ch1.html>
- [74] "Das Müllerskript: ALLGEMEINE PATHOLOGIE", Jahr: 2007, URL: <http://www.ruhr-uni-bochum.de/fsmed/skripte/mueller.htm>
- [75] "ACE-Hemmer", Jahr: 2007, URL: [http://www.cardiologe.de/index\\_extern.html?/patient/therapie/medikamentoes/acehemmer.html](http://www.cardiologe.de/index_extern.html?/patient/therapie/medikamentoes/acehemmer.html)
- [76] H. D. Bruhn, J. Cremer, M. Heller, R. Simon: "*Thrombozytenfunktionshemmer*", Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt , Ausgabe: 10, Jahr: 2000, Seite(n): 42-51
- [77] Thomas Karow, Ruth Lang-Roth: "*Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*", Jahr: 2007, Seite(n): 159

- 
- [78] Prof. Dr. Harald Darius: "CHARISMA-Studie (duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS): Statement", Jahr: 2006
- [79] Frazee B.W, Flaherty J.P: "*Septic endarteritis of the femoral artery following angioplasty. From the Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Chicago*", Rev.infect.Dis, Ausgabe: 13, Jahr: 1991, Seite(n): 620-623
- [80] Bogart DB, Bogart MA, Miller JT, Farrar MW, Barr K, Montgomery MA: "*Femoral Artery Catheterization Complications: A Study of 503 Consecutive Patients* ", Cath Cardivasc Diagn, Ausgabe: 34, Jahr: 1995, Seite(n): 8-13
- [81] Kelsey S. F, James A, Holubkov A.L, Holubkov R, Cowley M.J, Detre K.M.: "*Investigators from the National Heart, Lung and Blood Institute, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry: results of percutaneous coronary angioplasty in women: 1985-1986, National Heart, Lung and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry*", Circulation, Ausgabe: b7, Jahr: 1993, Seite(n): 720-727
- [82] Özbek: "*Diagnostik und Therapie der Komplikationen nach Punktion der A. femoralis*", Jahr: 1990, Seite(n): 79-96
- [83] Gowda S, Bollis AM, Haikal M, Salem BI: "*Incidence of new focal pulmonary emboli after routine cardiac catheterisation comparing the brachial to the femoral approach.*", Cathet Cardiovasc Diagn, Ausgabe: 10 (2), Jahr: 1984, Seite(n): 157-161
- [84] Spinler SA, Inverso SM, Cohen M et al: "*Safety und efficacy of unfractionated heparin in patients with severe renal impairment: analysis and TIMI 11B studies.*", Am Heart, Ausgabe: 146, Jahr: 2003, Seite(n): 33-41
- [85] FRISC II Inversigators: "*Longterm low-molecular-weight heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study*", Lancet, Ausgabe: 354, Jahr: 1999, Seite(n): 701-707
- [86] EPISTENT Investigators: "*Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade* ", Lancet, Ausgabe: 352, Jahr: 1998, Seite(n): 87-92
- [87] Prof. Dr. Werner Klein: "*Niedermolekulare Heparine in der Kardiologie*", Jahr: 2002, Seite(n): 41
- [88] Chew DP, Lincoff AM, Gurm H, Wolski K, Cochen DJ, Henry T, Feit F, Topol EJ: "*Bivalirudin versus heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition among patients with renal imairment undergoing percutaneous coronary intervention.*", Am J Cardiol, Ausgabe: 95, Jahr: 2005, Seite(n): 581-585
- [89] B.M. Richartz: "*ACUITY-PCI* ", Herz, Ausgabe: 32 (1), Jahr: 2007, Seite(n): 66
- [90] J. Franke: "*HORIZONS AMI*", Herz, Ausgabe: 32 (8), Jahr: 2007, Seite(n): 671
- [91] J. Franke: "*CIAO - A Prospective, Randomized, Single-Center Trial of Unfractionated Heparin (UFH) vs. Placebo (Saline) in Patients Undergoing Elective PCI - Prospektive, randomisierte Single-Center-Studie zum Vergleich von unfraktioniertem Heparin (UFH) vs. Plazebo (NaCl-Lösung) während elektiver PCI*", 31 (9), Ausgabe: , Jahr: 2006, Seite(n): 913

- 
- [92] CAPRIE: "*A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*", Lancet, Ausgabe: 348, Jahr: 1996, Seite(n): 1329-1339
- [93] Cosgrave J, Agostoni P, Ge L et al: "*Clinical outcome following aleatory implantation of Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents in complex coronary lesions.*", Am J Cardiol, Ausgabe: 96, Jahr: 2005, Seite(n): 1663-1668
- [94] Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al: "*A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents.*", N Engl J Med, Ausgabe: 334, Jahr: 1996, Seite(n): 1084-1089
- [95] Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al: "*Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study.*", Circulation, Ausgabe: 98, Jahr: 1998, Seite(n): 1597-1603
- [96] Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ et al.: "*Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidin trial after intracoronary stenting (MATTIS).*", Circulation, Ausgabe: 98, Jahr: 1998, Seite(n): 2126-2132
- [97] Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H: "*A randomized comparison of clopidogrel and aspirin after the placement of coronary-artery stents*", Circulation, Ausgabe: 101, Jahr: 2000, Seite(n): 590-593
- [98] Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW: "*Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation*", Circulation, Ausgabe: 99, Jahr: 1999, Seite(n): 2364-2366
- [99] Berger PB: "*Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified?*", Am Heart J, Ausgabe: 140, Jahr: 2000, Seite(n): 354-358
- [100] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK et al: "*Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials.*", Circulation, Ausgabe: 103, Jahr: 2001, Seite(n): 1967-1971
- [101] Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al: "*A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (STARS)*", N Engl J Med, Ausgabe: 339, Jahr: 1998, Seite(n): 1665-1671
- [102] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al: "*Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events.*", N Engl J Med, Ausgabe: 354, Jahr: 2006, Seite(n): 1706-1717

## Anhang: Erhebungsbogen

<b>„Antikoagulation bei diagnostischer Koronarangiographie“</b>							
<b>Kontaktadresse:</b> Dr. Henrik Schneider, Universität Rostock, Kardiologie, Herzkatheterlabor Tel. 0381 494 7342 Fax 0381 494 7726 E-mail: <a href="mailto:henrik.schneider@medizin.uni-rostock.de">henrik.schneider@medizin.uni-rostock.de</a>							
<b>Patient:</b>	<i>bitte Patientenaufkleber hier</i> (Name, Vorname, geb., Station)				<input type="checkbox"/> 1000 IE Heparin		
<b>Zimmer:</b>					<input type="checkbox"/> keine Heparin		
					<b>HK-Datum:</b>		
<b>Patientendaten:</b> Größe:                      Gewicht:                      KOF:                      BMI:							
Alter:                      Geschlecht:							
<b>Risikofaktoren:</b> <input type="checkbox"/> arterielle Hypertonie <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus: <input type="checkbox"/> insulinpflichtig <input type="checkbox"/> kein Insulin							
<input type="checkbox"/> Nikotinabusus <input type="checkbox"/> pAVK <input type="checkbox"/> CVI							
<input type="checkbox"/> HLP <input type="checkbox"/> Alkoholabusus							
<b>Medikation:</b> <input type="checkbox"/> ASS <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Tiklopydin <input type="checkbox"/> Diuretika							
<input type="checkbox"/> unf. Heparin <input type="checkbox"/> LWMH <input type="checkbox"/> Cumarin <input type="checkbox"/> Ca-Antag.							
<input type="checkbox"/> ACE-I/AT-B <input type="checkbox"/> $\beta$ -Blocker <input type="checkbox"/> Statin <input type="checkbox"/> Nitrat							
<b>Paraklinik:</b> Quick:                      ACT:                      Hb:                      Hk:                      Thrombo:                Crea:							
<b>Herzkatheter:</b> RR:                      mmHg                      HF:                      /min							
Anzahl der Punktionen: 1   2   3   >3    SchleusengöÙe: 4F   5F   6F							
Intraoperative Komplikationen: <input type="checkbox"/> Hämatom <input type="checkbox"/> Thromben, wo: .....							
<input type="checkbox"/> Schlaganfall <input type="checkbox"/> aMI							
Untersuchungsdauer:                      min.							
Verschlusssystem: <input type="checkbox"/> Druckverband <input type="checkbox"/> Femostopp <input type="checkbox"/> Angioseal <input type="checkbox"/> Perclose							
Dauer: <input type="checkbox"/> 2h <input type="checkbox"/> 4h <input type="checkbox"/> 6h <input type="checkbox"/> 8h <input type="checkbox"/> 10h <input type="checkbox"/> 12h							
<b>E-Follow-up:</b> <input type="checkbox"/> STEMI / NSTEMI <input type="checkbox"/> TNT: <input type="checkbox"/> EKG                      Datum/Uhrzeit:							
<input type="checkbox"/> Apoplexie: TIA / PRIND / Apoplex                      Datum/Uhrzeit:							
<input type="checkbox"/> Blutung:                      Hämatomfläche:                      qcm							
Hb:                      Hk:							
Transfusion:                      EK							
<input type="checkbox"/> PSA <input type="checkbox"/> erfolgreiche Kompressionstherapie <input type="checkbox"/> OP							
<input type="checkbox"/> AV-Fistel							
<input type="checkbox"/> Nachblutung: Femostop + .....h							
<b>HK-Ergebnis</b>							
<b>Bemerkungen:</b>							

Abbildung 14: Erhebungsbogen

## **Thesen**

zur wissenschaftlichen Arbeit:

# **Untersuchungen zur Effizienz und Komplikationshäufigkeit zweier unterschiedlicher Heparindosierungen bei der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Gross, Anna

geb. in Komsomolsk-na-Amur (Russische Föderation)

aus Ahrensburg

Rostock 2010

1. Die Zielsetzungen der Herzkatheteruntersuchung sind sowohl die bildliche Darstellung und die hämodynamische Beurteilung valvulärer, myokardialer und perikardialer Erkrankungen als auch die Darstellung morphologischer Veränderungen an den Herzkranzgefäßen und den herznahen Gefäßen.
2. Der Routinezugang für die Herzkatheterdiagnostik ist die Arteria femoralis communis und, falls erforderlich, die Vena femoralis communis. Diese Zugänge erlauben eine rasche, problemlose Sondierung und Darstellung der Koronararterien sowie des linken Ventrikels. Zusätzlich sind via Vena femoralis sämtliche diagnostische Schritte im Rahmen einer Rechtsherzsondierung einschließlich transseptaler Punktion gut durchführbar.
3. Ziel vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss zweier unterschiedlicher Heparinisierungen während der diagnostischen Koronarangiographie (1000 IE Heparin vs. kein Heparin) auf die peri- und unmittelbar postinterventionelle Komplikationsrate zu eruieren.
4. In unserer Arbeit wurden zwei großen Gruppen von Komplikationen erfasst: zu der ersten Gruppe gehörten thromboembolische Komplikationen (Lungenembolie, Herzinfarkt, Apoplex und Katheterthromben), zu der zweiten die Blutungskomplikationen (lokale Hämatome, PSA und AV-Fistel im Punktionsbereich und lokale Nachblutungen).
5. Um Aussagen über die individuelle Heparinisierung zu treffen, wurde mit Hilfe eines ACT-Tests die Zeit bis zur Gerinnungsbildung ermittelt. Anhand des ACT-Wertes wurden die Ergebnisse nach der Heparingabe mit den Resultaten ohne Heparinisierung verglichen.
6. Unsere Studie beinhaltet 211 Patienten. Davon erhielten 103 Patienten vor der Koronarangiographie 1000 IE Heparin intraarteriell (über die Katheterschleuse), bei den anderen 108 Patienten wurde die Herzkatheteruntersuchung ohne Heparin durchgeführt.
7. Zur Ermittlung des ACT Wertes wurde das Gerät „*HEMOCHRON<sup>®</sup> Response 401*“ eingesetzt.
8. Die Datenauswertung wurde mit Hilfe der Statistik- und Analyse-Software SPSS Version 13.0 vorgenommen.
9. Während der Herzkatheteruntersuchung gab es nur selten Komplikationen. Die meisten erfassten Komplikationen traten erst nach der Untersuchung auf.

10. Am häufigsten traten Hämatombildungen und lokale Nachblutungen auf. Die klinisch bedeutsame Komplikationen wie Lungenembolie, Herzinfarkt, Apoplexie, PSA und AV-Fistel traten nur bei einzelnen Patienten auf.
11. Die Heparin-gabe erhöhte signifikant die Anzahl der Hämatome. Von den 103 Patienten, die während der Koronarangiographie Heparin bekamen, wurde bei 41 (39,8%) eine Hämatombildung beobachtet. Ohne Heparinisierung wurde dagegen nur bei 27 Patienten von 108 (25%) eine Hämatombildung konstatiert.
12. Die Anzahl der lokalen Nachblutungen stieg mit der Heparin-gabe an: 9 Patienten (8,7%), die 1000 IE Heparin bekamen, gegenüber von 4 Patienten (3,7%), bei denen auf Heparin verzichtet wurde.
13. Unabhängig von der Heparin-gabe wiesen Frauen eine höhere Komplikationsrate auf als Männer (41% der Frauen versus 31% der Männer).
14. Die heparinisierten Patienten mit einem INR-Wert  $>1,5$ , mit einem erhöhten Kreatininwert und einer niedrigen Thrombozytenzahl hatten mehr Blutungskomplikationen als diejenigen, die kein Heparin erhielten.
15. Es wurde festgestellt, dass die Begleiterkrankungen, unabhängig von der Heparin-gabe, die Komplikationsrate nicht signifikant beeinflussen. Jedoch erhöhte die Heparin-gabe die Blutungsgefahr beim Vorliegen von KHK oder Übergewicht signifikant.
16. Es wurde beobachtet, dass sich die Anzahl an Blutungen bei der gemeinsamen Gabe von ASS und Heparin fast verdoppelt hat. Man kam auch zum Ergebnis, dass die Kombination von ASS mit Clopidogrel/Tiklopidin alleine oder zusammen mit ACE-I/AT-B, unabhängig von der Heparin-gabe, die Bildung von Hämatomen signifikant begünstigte.
17. Eine mehrfache Anzahl an arteriellen Punktionsversuchen begünstigte das Auftreten der Blutungskomplikationen.
18. Die heparinisierten Patienten hatten im Vergleich zu den nicht heparinisierten Patienten mehr Blutungskomplikationen auf. Thromboembolische Komplikationen traten dagegen nur bei Patienten auf, die kein Heparin erhielten.