

Aus der Thoraxchirurgischen Abteilung (Chefarzt MR. Dr. med. H. VOIGT) des Tuberkulose-Forschungsinstitutes in Berlin-Buch (Direktor: OMR. Dr. med. habil. P. STEINBRÜCK)

Das Verhalten der Blutgerinnung bei der chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose*

Von

B. WIESNER

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 12. Juni 1963)

Die häufig bei chirurgischen Eingriffen am Thorax beobachteten nicht operationstechnisch bedingten Blutungen haben uns veranlaßt, das Verhalten der Blutgerinnung bei diesen Eingriffen zu untersuchen. Es wurden dabei besonders die fibrinolytischen Veränderungen am Blutgerinnsel, die die vierte Phase der Gerinnung darstellen, berücksichtigt.

Die Aktivierung der Fibrinolyse wird bewirkt durch Antigen-Antikörper-Reaktionen, durch Angst- und Erregungszustände und durch operative Eingriffe (FONIO, PERLICK). Für die Auslösung der Fibrinolyse ist die Fibrinokinasen verantwortlich, die durch ihre Wirkung auf das Plasminogen die proteolytischen Vorgänge einleitet. Sie wurde in einer Reihe von Geweben nachgewiesen (ASTRUP und PERMIN), kommt jedoch besonders vermehrt in den Mikrosomen des Lungengewebes vor (TAGNON und PALADE). Bei Operationen an fibrinokinase-reichen Organen kann diese freigesetzt werden und es kann damit zu einer Blutung im Operationsgebiet oder in der postoperativen Phase kommen. MARCHAL, SAMAMA und LEROUX fanden in erster Linie bei Lungenoperationen fibrinolytische Veränderungen. Es folgen die Operationen an Pankreas, Uterus, Choledochus und am offenen Herzen.

Wir haben an einem nicht ausgewählten Material von 20 Patienten, die in unserer Klinik einer Lungenresektion unterzogen wurden, die Fibrinogenmenge und die fibrinolytische Aktivität sowie den Quick-Wert und die Recalcifizierungszeit vom Operationstage bis zum 10. postoperativen Tag untersucht. Die bei allen Patienten durchgeführte spezifische Therapie mit INH und PAS wurde erst unmittelbar vor dem Eingriff abgesetzt. Im allgemeinen wurde sie am 5. Tag nach dem Eingriff wieder begonnen. Als antibiotischen Schutz unter der Operation verabfolgten wir Streptomycin und Penicillin, in einigen Fällen auch Tetracycline. Die Lungenresektionen wurden 17mal wegen einer Lungentuberkulose durchgeführt. In einem Falle standen dabei spezifische Bronchiektasen im Vordergrund und einmal handelte es sich um ein Aspergillom bei einer früher kavernösen Lungentuberkulose. Dreimal wurde wegen unspezifischer Lungenerkrankungen operiert. Einmal handelte es sich um ein Bronchialcarcinom, einmal um einen ausgedehnten Lungenabszeß und einmal um angeborene Bronchiektasen. Unser Beobachtungsgut bestand aus 10 Männern und 10 Frauen im Alter von 14 bis 51 Jahren.

* Die Arbeit wurde im Rahmen eines Forschungsauftrages durchgeführt. Für die technische Mitarbeit danke ich Fr. HELGA SCHULZE, für die statistische Berechnung der Ergebnisse Herrn H. MASUHR, Berlin-Buch.

Methoden

Bei allen Patienten wurden vor der Operation der Quick-Wert, die Recalcifizierungszeit, die Fibrinogenmenge und die fibrinolytische Aktivität bestimmt. Weitere Untersuchungen wurden am Operationstage während des Eingriffes und 2 und 4 Std nach Abschluß der Bluttransfusionen durchgeführt. Die Blutentnahme unter der Operation erfolgte unmittelbar nach Absetzen des Operationspräparates, da anzunehmen war, daß zu diesem Zeitpunkt durch den Eingriff an der Lunge die größte Fibrinokinasemenge frei wird und damit eine Aktivierung der Fibrinolyse stattfinden kann. Am 1., 2., 3., 5., 7. und 10. Tag nach dem Eingriff wurden dann weitere Proben untersucht.

Als Ausgangsmaterial wurde wie üblich Oxalatplasma benutzt.

Der Quick-Wert und die Recalcifizierungszeit wurden in üblicher Weise bestimmt, die Fibrinogenwerte und die fibrinolytische Aktivität wurden nach einer von BIERSTEDT modifizierten Methode ermittelt.

Ergebnisse

Die laufenden Kontrollen der Quick-Werte und der Recalcifizierungszeit ergaben keinen Hinweis auf eine Beeinflussung durch den Eingriff oder durch die damit im Zusammenhang stehende Chemotherapie. Die vor dem Eingriff festgestellten Fibrinogenmengen lagen in allen Fällen im normalen Bereich. Eine erhöhte fibrinolytische Aktivität, wie sie von HÁBER und NAGY bei vorwiegend fibrösen Tuberkulosen gefunden wurde, konnten wir in unseren Fällen präoperativ nie feststellen.

Bei den unter der Operation entnommenen Proben fand sich in den meisten Fällen eine Erhöhung der Fibrinogenwerte gegenüber dem Bezugswert vor der Operation. Die Ursache dieses Anstieges konnte nicht geklärt werden, könnte aber mit der Prämedikation in Zusammenhang stehen. Nach der Operation, d. h. 2 bzw. 4 Std nach Abschluß der Bluttransfusionen, sanken die Fibrinogenmengen deutlich ab. Danach kam es zu einem Anstieg der Werte bis zum 3. postoperativen Tag. Vom 3. bis zum 10. postoperativen Tag sanken die Fibrinogenwerte kontinuierlich ab. Auch bei den Fällen, bei denen unter der Operation eine erhöhte fibrinolytische Aktivität festgestellt werden konnte, verhielten sich die Fibrinogenmengen an den folgenden Tagen gleichsinnig. Die statistische Berechnung unserer Ergebnisse ergibt für den Anstieg des Fibrinogens vom Operationstage bis zum 3. postoperativen Tag eine Signifikanz von $P < 0,001$. Der initiale Abfall der Werte und der langsame kontinuierliche Abfall vom 3. zum 10. Tag sind statistisch nicht zu sichern. Abb. 1 gibt die errechnete Mittelwertskurve wieder. 70,6% aller Werte liegen im Streubereich der Mittelwertskurve, der $\pm 27,5\%$ beträgt.

In einigen Fällen fanden wir einen Anstieg des Fibrinogens auf pathologische Werte (Abb. 1). Bei zwei dieser Fälle war der postoperative Verlauf komplikationslos. Bei einem Patienten kam es jedoch zu einem Pleuraempyem und bei zwei weiteren Patienten zu sekundären Wundheilungen. SCHULZ beobachtete einen starken Anstieg des Fibrinogens bei pneumonischen Prozessen, wobei es in Abhängigkeit vom Verlauf der Pneumonie zu einer Normalisierung der Werte kam. Die Ursache der im postoperativen Verlauf beobachteten Fibrinogenvermehrung sieht THIES in den sterilen Entzündungsvorgängen im Operationsgebiet. Wir führen den starken Anstieg bei unseren Fällen auf die septischen Komplikationen zurück.

Eine Abhängigkeit des Fibrinogenanstieges von der Art, Größe und Dauer des Eingriffes konnten wir nicht feststellen.

Bei sieben Patienten beobachteten wir am Operationstag eine erhöhte fibrinolytische Aktivität des Plasmas, die einmal nach 2 Std, einmal nach 5 Std und einmal nach 7 Std zur völligen Auflösung des Gerinnsels führte. Bei den übrigen Fällen war die Fibrinolyse erst nach 24 Std vollständig.

Die erhöhte fibrinolytische Aktivität konnten wir nur in den unmittelbar unter der Operation entnommenen Proben feststellen. Nur einmal war sie noch 2 Std nach den Bluttransfusionen nachweisbar. Trotz der fibrinolytischen Aktivität blieben in allen Fällen die Fibrinogenwerte im Bereich der Ausgangswerte. Der oben demonstrierte Verlauf der Fibrinogenwerte an den postoperativen Tagen wurde durch die Fibrinolyse nicht verändert. In einem Falle beobachteten wir sogar einen Anstieg des Fibrinogens auf pathologische Werte.

Ein Vergleich unserer Laborbefunde mit dem klinischen Verlauf zeigte, daß nicht in allen Fällen einer Fibrinolyse eine Blutung während oder unmittelbar nach der Operation auftrat. Andererseits fanden wir auch bei stärkeren Blutungen keine Änderung der Gerinnungsverhält-

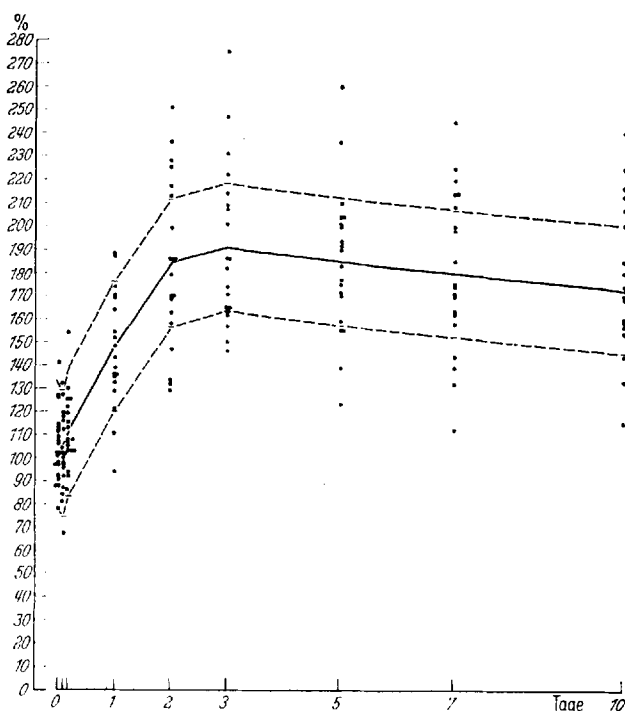


Abb. 1. Verhalten der Fibrinogenkonzentrationen unter der Operation und in der postoperativen Phase (Mittelwertskurve)

nisse. Sicher spielen hierbei Änderungen der Capillarpermeabilität und Gefäßreaktionen unter der Operation und der antibiotischen Therapie die ausschlaggebende Rolle (Tabelle).

In der Tabelle sind die Fälle zusammengestellt, bei denen es unter der Operation zu einer Blutung kam oder bei denen eine Fibrinolyse nachgewiesen werden konnte. Drei Blutungen führen wir auf fibrinolytische Reaktionen zurück. Es ergaben sich allerdings nur in einem Falle daraus therapeutische Konsequenzen (Fall 19).

Auch auf die fibrinolytische Aktivität des Plasmas hatten Art, Größe und Dauer der Operation keinen Einfluß. Ob die Grundkrankheit einen Einfluß hat, kann aus der kleinen Zahl unterschiedlicher Krankheitsbilder nicht ausgesagt werden. Es ist aber wahrscheinlicher, daß der Eingriff an der Lunge und die dabei freigesetzte Fibrinokinase der entscheidende Faktor sind. Der Einfluß der Antibiotica, besonders des Penicillins und Streptomycins, auf die Retraktion des Gerinnsels im Sinne einer Herabsetzung der Retraktionsfähigkeit (MOLDAVSKY,

Tabelle. *Klinische Befunde (intra- und postoperative Blutungen) und fibrinolytische Aktivität des Plasmas.* a) = Fibrinogenwert unter der Operation, b) = Fibrinogenwert im Fibrinolyseansatz (wenn nicht anders vermerkt, nach 24 Std)

I.f.d. Nr.	Name	Befund	Operation	Blutung	Blut-ersatz	Fibrinolyse am Operationstag	Drainageblutmenge
1	J. H. ♂ 29 Jahre	Kavernöse OL-Tbc li.	Lobektomie li. OL	+++	1600,0	a) 364 b) 326	880,0
5	S. G. ♂ 43 Jahre	Kavernöse OL-Tbc re.	Lobektomie re. OL	0	900,0	a) 381 b) Fibrinolyse	700,0
7	R. R. ♀ 30 Jahre	Tuberkulöse Bronchiektasen ML re.	Lobektomie re. ML	0	900,0	a) 418 b) Fibrinolyse	420,0
8	K. M. ♀ 39 Jahre	Kavernöse OL-Tbc re.	Lobektomie re. OL	++	1400,0	a) 375 b) Fibrinolyse (nach 5 Std)	860,0
9	H. D. ♀ 27 Jahre	Kavernöse OL-Tbc li. mit Aspergillom	Lobektomie li. OL, Plastik 1—5	+++	2750,0	a) 373 b) 370	1135,0
11	W. C. ♀ 14 Jahre	Angeborene Bronchiektasen li. UL	Lobektomie li. UL	0	900,0	a) 315 b) Fibrinolyse (nach 2 Std)	660,0
15	D. G. ♂ 32 Jahre	Lungenabsceß li.	Pneumonektomie li.	+++	1600,0	a) 345 b) Fibrinolyse	400,0
16	G. G. ♂ 35 Jahre	Kavernöse OL-Tbc re.	Lobektomie re. OL	0	900,0	a) 276 b) Fibrinolyse	825,0
19	Z. C. ♀ 32 Jahre	Destroyed lung re.	Pneumonektomie re.	+++	3750,0	a) 262 b) Fibrinolyse (nach 7 Std)	1650,0

HASSELBROCK und CATENO; MACHT; MOSONYI, PÁLOS und KOMAROMY) wurde bei unseren Patienten nicht untersucht, so daß wir über eine dadurch möglicherweise bedingte erhöhte Fibrinolyse keine Aussagen machen können.

Auf Grund unserer Untersuchungen können wir sagen, daß bei Operationen an den Lungen mit einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität zu rechnen ist. Da die Fibrinogenmengen nach unseren Beobachtungen und nach den Mitteilungen in der Literatur (THIES, TODD und PHILLIPS) nicht in allen Fällen einer verstärkten Fibrinolyse absinken, sollte man eine im Labor nachgewiesene Fibrinolyse nicht als alarmierendes Symptom werten, sondern als Hinweis auf die Notwendigkeit der Kontrolle der Fibrinogenwerte ansehen. Bei Verdacht auf fibrinolytische Blutungen unter der Operation ist die Kontrolle der Fibrinogenwerte erforderlich, da nur so eine rechtzeitig einsetzende gezielte Therapie möglich wird.

Zusammenfassung

Bei 20 Patienten, die einer Lungenresektion unterzogen wurden (17 Lungentuberkulosen, 1 Bronchialcarcinom, 1 Lungenabsceß, 1 Bronchiektasen), untersuchten wir vom Operationstag bis zum 10. postoperativen Tag die Fibrinogen-

konzentrationen und die fibrinolytische Aktivität des Plasmas sowie den Quick-Wert und die Recalcifizierungszeit. Während wir bei den letzteren keine Beeinflussung durch die Operation feststellen konnten, fanden wir einen signifikanten Anstieg des Fibrinogens bis zum 3. postoperativen Tag. In sieben Fällen wurde eine erhöhte fibrinolytische Aktivität festgestellt, die nur in einem Falle zu einem bedrohlichen Absinken der Fibrinogenwerte führte. Neben drei sicher fibrinolytischen Blutungen wurden auch Blutungen ohne Änderung der Gerinnungsverhältnisse beobachtet, die auf Gefäßreaktionen unter der Operation und unter der antibiotischen Therapie zurückgeführt werden. Auf die Möglichkeit einer erhöhten Fibrinolyse bei Veränderung der Retraktion durch Antibiotica wird hingewiesen. Bei Verdacht auf fibrinolytische Blutungen ist die Kontrolle der Fibrinogenwerte erforderlich, um schnell eine gezielte antifibrinolytische Therapie durchführen zu können.

Literatur

- ASTRUP, T., and P. M. PERMIN: *Nature* (Lond.) **161**, 689 (1948).
 BIERSTEDT, P.: *Persönliche Mitteilung* 1961.
 FONIO, A.: *Ergebn. Chir. Orthop.* **42**, 203 (1959).
 HÁBER, J., u. I. NAGY: *Beitr. Klin. Tuberk.* **126**, 38 (1962).
 MACHT, D. I.: *Science* **105**, 313 (1947).
 MARCHAL, G., M. SAMAMA et M. E. LEROUX: *Sem. Hôp. (Paris)* **38**, 1985 (1962).
 MOLDAVSKY, L. F., W. B. HASSELBROCK and C. CATENO: *Science* **102**, 38 (1945).
 MOSONYI, L., L. A. PÁLOS u. J. KOMAROMY: *Acta med. scand.* **135**, 458 (1949).
 PERLICK, E.: *Antikoagulantien*. Leipzig: Georg Thieme 1960.
 — *Gerinnungslaboratorium*. Leipzig: Georg Thieme 1960.
 SCHULZ, F. H.: *Das Fibrinogen*. Leipzig: Georg Thieme 1953.
 TAGNON, H. J., and G. E. PALADE: *J. clin. Invest.* **29**, 317 (1950).
 THIES, H. A.: *Postoperative Fibrinolyse*. Jena: Johann Ambrosius Barth 1960.
 TODD, J. S., and L. L. PHILLIPS: *Surgery Gynec. Obstet.* **114**, 333 (1962).

Oberarzt Dr. B. WIESNER,
 Tuberkulose-Forschungsinstitut Berlin-Buch, Karowerstr. 11