

# Antikoagulationskontrolle bei neuroradiologisch interventionellen Eingriffen mit ACT (Activated clotting time)

A. Berlis<sup>1,2</sup>, M. Schumacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sektion Neuroradiologie, Radiologische Universitätsklinik Freiburg i. Br.

<sup>2</sup> Radiologische Universitätsklinik Bonn

**Zusammenfassung. Ziel:** Steuerung der Antikoagulation durch „bedside“ ACT-Messung bei interventionellen neuroradiologischen Eingriffen unter intraarterieller Heparinisierung. **Methode:** Bei 168 Patienten wurde eine intraarterielle Antikoagulation mit 5000 IE Heparin (70 Patienten) oder 7500 IE Heparin (98 Patienten) durchgeführt. Das arterielle Vollblut wurde mit einem Hemochrom-Mode 401 (Fa. Fresenius) ausgewertet. **Ergebnisse:** Der Effekt der intraarteriellen Heparinisierung zeigt sich innerhalb weniger Minuten. Innerhalb der ersten 20 Minuten steigt der ACT-Basiswert um etwa das Doppelte von  $156,1 \pm 26,1$  (5000 IE Heparin) und  $146,5 \pm 26,3$  (7500 IE Heparin) auf  $296 \pm 58,0$  und  $317,2 \pm 72,0$ . Bei 16 Patienten wurde eine Nachinjektion von 2500 IE Heparin und bei 15 Patienten eine ACT-unterstützte Reversion mit Protaminhydrochlorid durchgeführt. Bei 53 Patienten verglichen wir den ACT-Ausgangswert mit der PTT. Unter Antikoagulation kam es zu drei Thromboembolien und zu einer Blutung. **Schlussfolgerungen:** 1. Die ACT-Messung gibt vor Ort eine aktuelle Information über die momentane Gerinnungssituation, die ohne größeren technischen Aufwand das Thromboembolierisiko bei interventionellen Eingriffen minimieren läßt. 2. Heparinnonresponder können zu Beginn des Eingriffs erfaßt werden. 3. Die Gerinnung kann durch fortlaufende ACT-Messungen ständig kontrolliert und das Ausmaß der gewünschten Antikoagulation angepaßt werden. Eine Antagonisierung des Heparins durch Protaminhydrochlorid kann durch ACT-Messung sicher gesteuert werden.

**Schlüsselwörter:** Activated clotting time – Neuroradiologische Intervention – Heparin – Protamin

**Anticoagulation control with ACT (activated clotting time) during interventional neuroradiology. Purpose:** To evaluate the effect of anticoagulation control by bedside ACT during interventional neuroradiological procedures with intraarterial heparin application. **Materials and Methods:** The study included 168 patients with intraarterial anticoagulation. Depending on the expected duration of the intervention and the body weight, a heparin dose of 5000 IU (70 patients) or 7500 IU (98 patients) was given through the catheter. The clotting time was measured with the Hemochrom 401 (Fa. Fresenius). **Results:** The effect of anticoagulation with heparin was measurable a few minutes after administration. Within the first 20 minutes the ACT increased about two times above the normal ACT

from  $156.1 \pm 26.1$  (5000 IU heparin) to  $296 \pm 58.0$  and from  $146.5 \pm 26.3$  (7500 IU heparin) to  $317.2 \pm 72.0$ . Additional administration of 2500 IU heparin was necessary in 16 patients. An ACT monitored neutralisation with protamine hydrochloride took place in 15 patients with high ACT values at the end of the intervention. Three thromboembolic events and one bleeding complication occurred during the interventions. **Conclusions:** (1) The ACT is a useful and readily available parameter to monitor the anticoagulation status of patients in the interventional suits. (2) ACT detects heparin nonresponders. (3) Exact monitoring of heparin administration and neutralisation with protamine hydrochloride is helpful in preventing thromboembolic events and bleeding complications.

## Einleitung

Die Kontrolle der Antikoagulation nach Heparinisierung mit der einfachen Bestimmung der aktivierten Vollblutgerinnungszeit (Activated clotting time = ACT) wurde erstmals 1966 von Hattersley PG [1] beschrieben. Der ACT-Test stellt eine geeignetere und zuverlässigere Methode als das subjektive und zeitaufwendigere Verfahren nach Lee White dar. Die Methode hat sich in der interventionellen Koronarangiographie, in der Herzchirurgie und bei der Hämodialyse etabliert. Sie wird als sichere und rasche Methode für das Monitoring der Heparintherapie bei Bypassoperationen [2] und zur Vorsorge von embolischen und hämorrhagischen Komplikationen beschrieben [3]. Die Bedeutung der Methode spiegelt sich in der hohen Zahl der Publikationen wider (1968 bis 4/1998 im MEDLINE 358 Publikationen), die auf den Einsatz der ACT hinweisen. Jedoch befassen sich nur zwei Publikationen mit der Antikoagulationskontrolle mittels ACT bei neuroradiologischen Angiographien und Interventionen [4,5]. In einer weiteren Studie wird über 5,7% thromboembolischer Ereignisse während endovaskulärer Coil-Embolisation intrazerebraler Aneurysmen unter Antikoagulationskontrolle mit ACT berichtet [6].

Bei Heparin handelt es sich um ein Sofort- oder Direktantikoagulans, das bei genügend hoher Dosis und intravasaler Applikation sofort zu einer Gerinnungshemmung führt. Die Effekte des Heparins im Gerinnungssystem sind polyvalent. Die Hauptaktivität des Heparins ist die Neutralisation des Faktor X und die Thrombininaktivierung. Die Gerinnungshem-

mende Wirkung des Heparins ist dabei an das Vorhandensein von AT III gebunden. Die Komplexbindung von Heparin und AT III stellt dabei die eigentliche Antithrombinwirkung dar [7]. Die Heparintherapie wird mit der PTT oder aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) überwacht. In der Regel werden diese Tests in den Zentrallabors der Kliniken an zentrifugiertem Plasma durchgeführt. Die dadurch entstehende zeitliche Verzögerung ist nicht unerheblich und erschwert eine gut kontrollierte Antikoagulation. Es wurde daher untersucht, ob die „bedside“-Vollblut ACT-Messung eine zuverlässige Alternative zur Überprüfung der Antikoagulation bietet.

## Methode

In die Auswertung der ACT-Messungen wurden 168 Patienten während neuroradiologischer Interventionen einbezogen, bei denen eine intraarterielle Antikoagulation mit 5000 IE (70 Patienten) oder 7500 IE (98 Patienten) durchgeführt worden ist. Die Heparindosis wurde in Abhängigkeit des Körpergewichtes und der zu erwartenden Interventionsdauer appliziert. Bei den interventionellen Eingriffen handelte es sich um temporäre oder permanente Gefäßokklusionen, endovaskuläre Embolisationen von Aneurysmen mit GDC-Coils, von arteriovenösen Malformationen mit Histoacryl oder Ethibloc und Tumorembolisationen mit Ivalon.

Die ACT-Messungen erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor und nach Heparinisierung mit einem portablen Hemochrom 401 Gerät der Firma Fresenius. Für die Messungen wurden je 2 ml arteriellen Vollbluts, das in ein Teströhrchen mit Stabmagnet gespritzt wird, verwendet. Anschließend wird das Teströhrchen in eine rotierende mit 37 Grad temperierte Testmulde eingebracht. Die ACT-Messung beruht auf der Ausbildung von Fibrinfäden, die zu einer Auslenkung des Magneten führt. Ein in unmittelbarer Nähe zum Magneten befindlicher Detektor mißt die Zeit in Sekunden. Die Blutentnahme und die Applikation von Heparin erfolgen aus unterschiedlichen Kathetersystemen.

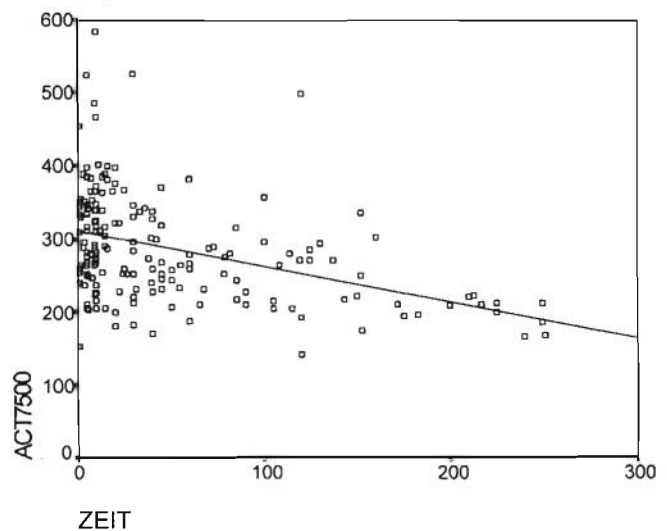
Bei 15 Patienten wurde bei zu hohem ACT-Wert nach Beendigung der Intervention mit Protaminhydrochlorid antagonisiert und abschließend mit ACT-Messung kontrolliert. Bei 16 Patienten mußte bei ungenügender Antikoagulation im Verlauf der Intervention eine erneute Heparinapplikation durchgeführt werden. Zur Heparinisierung wurde ausschließlich Liquemin N (Roche) verwendet. Bei 53 Patienten verglichen wir den ACT-Ausgangswert mit der PTT.

Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mit SPSS 7.0. Mit den normalverteilten Daten (One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung,  $p > 0,05$ ) wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson, deren Irrtumswahrscheinlichkeiten und Regressionsgeraden berechnet.

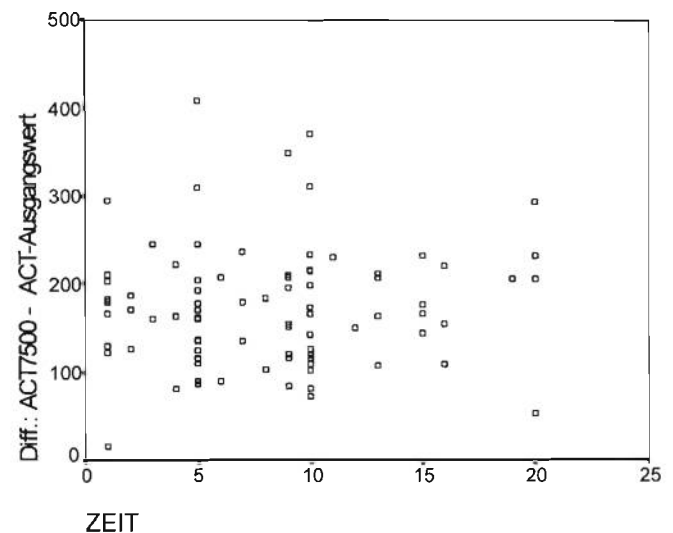
## Ergebnisse

Der Effekt der intraarteriellen Antikoagulation mit Heparin wurde bei neuroradiologischen interventionellen Eingriffen bei 168 Patienten untersucht. 98 Patienten wurden mit einem Bolus von 7500 IE und 70 Patienten mit einem Bolus von 5000 IE Heparin antikoaguliert. Zunächst wurde in beiden Gruppen ein ACT-Basiswert ermittelt, der in der 7500 IE-Gruppe bei 146,6 Sekunden bei einer Standardabweichung

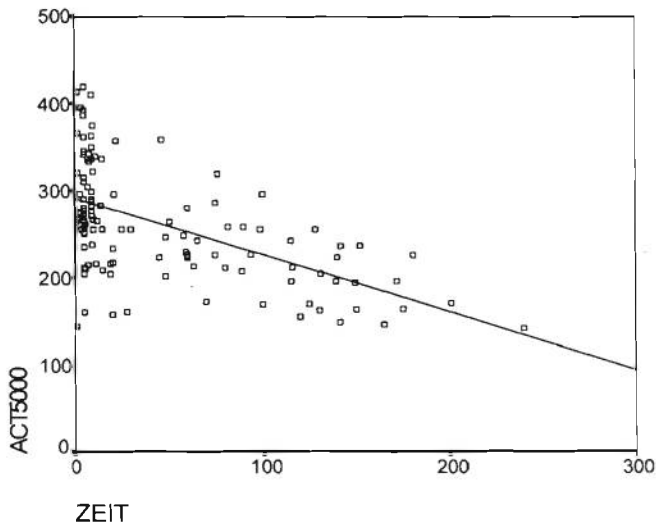
von 26,3 Sekunden, einem Minimum von 77 Sekunden und einem Maximum von 228 Sekunden lag. In der 5000 IE-Gruppe betrug der Mittelwert 156,1 Sekunden bei einer Standardabweichung von 26,1 Sekunden, einem Minimum von 83 Sekunden und einem Maximum von 206 Sekunden. In Abb. 1 sind die Untersuchungsergebnisse der Patienten, die mit 7500 IE Heparin antikoaguliert wurden, dargestellt. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation ( $r_{\text{pearson}} = -0,4$ ,  $p < 0,001$ ) zwischen den ACT-Werten und der Zeit. Die Abhängigkeit wird durch die Regressionsgeradengleichung  $\text{ACT}_{7500} = -0,5 \times \text{Zeit} + 311$  beschrieben. Somit ist eine Vorhersage des zu erwartenden ACT-Wertes nach einer bestimmten Zeit möglich. Nach z.B. 60 Minuten ist ein ACT-Wert von 281 Sekunden zu erwarten. Die Abb. 2 zeigt die absolute



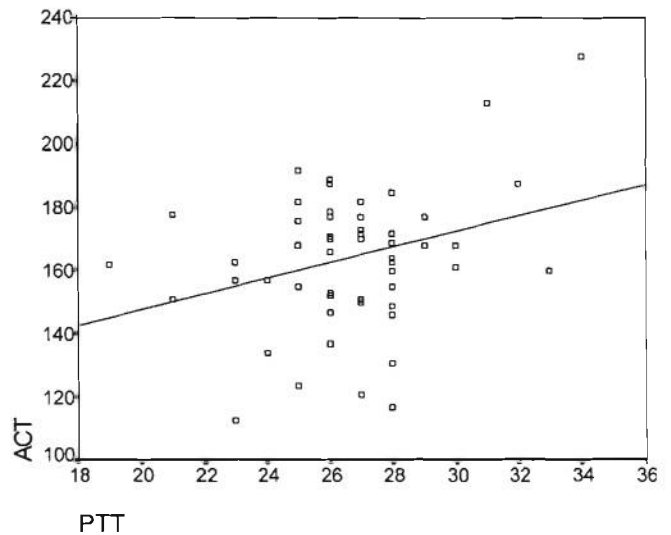
**Abb. 1** Verlauf der Antikoagulation nach intraarterieller Bolusgabe von 7500 IE Heparin: Abnehmende ACT-Werte über 4 Stunden (ACT in Sekunden, Zeit in Minuten,  $N = 98$  Patienten, Regressionsgerade  $\text{ACT}_{7500} = -0,5 \times \text{Zeit} + 311$ ,  $r_{\text{Pearson}} = -0,4$ ,  $p < 0,001$ ).



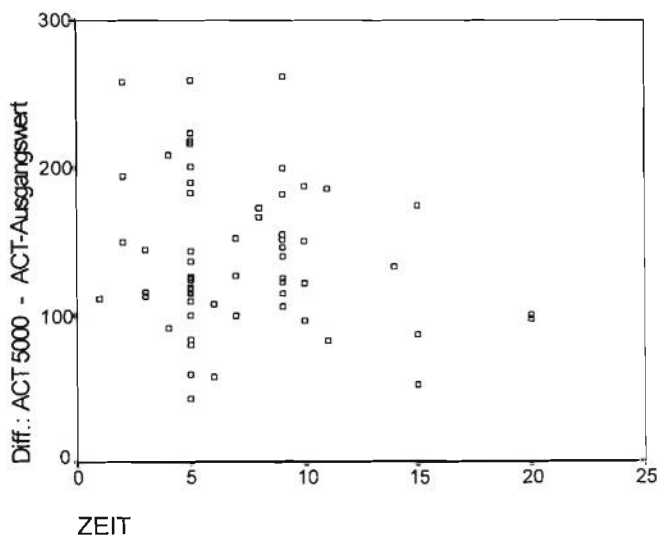
**Abb. 2** Absolute Zunahme der ACT-Werte innerhalb der ersten 20 Minuten nach intraarterieller Bolusgabe von 7500 IE Heparin (ACT in Sekunden, Zeit in Minuten).



**Abb. 3** Verlauf der Antikoagulation nach intraarterieller Bolusgabe von 5000 IE Heparin: Abnehmende ACT-Werte über 4 Stunden (ACT in Sekunden, Zeit in Minuten,  $n = 70$  Patienten, Regressionsgerade  $ACT_{5000} = 0,66 \times \text{Zeit} + 291$ ,  $r_{\text{Pearson}} = -0,56$ ,  $p < 0,001$ ).



**Abb. 5** Korrelation zwischen den beiden Meßmethoden ACT und PTT (ACT und PTT in Sekunden,  $n = 53$  Patienten, Regressionsgerade  $ACT = 2,5 \times PTT + 98$ ,  $r_{\text{Pearson}} = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ).



**Abb. 4** Absolute Zunahme der ACT-Werte innerhalb der ersten 20 Minuten nach intraarterieller Bolusgabe von 5000 IE Heparin (ACT in Sekunden, Zeit in Minuten).

Zunahme der ACT-7500-Meßwerte als Differenz zwischen dem gemessenen Wert innerhalb der ersten 20 Minuten und dem ACT-Ausgangswert. Bereits nach wenigen Minuten läßt sich ein Anstieg nachweisen. Nach 5 Minuten beträgt die absolute Zunahme im Mittel 140 Sekunden (43–260 Sekunden) und entspricht damit in etwa einer Verdopplung des Ausgangswerts. Die Daten weisen allerdings eine starke individuelle Streuung auf (Standardabweichung der 5-Minutenwerte 83 Sekunden).

In Abb. 3 sind die ACT-Werte der Patienten, die mit 5000 IE heparinisiert wurden, gegen die Zeit aufgetragen. Es zeigt sich eine signifikante negative Korrelation ( $r_{\text{Pearson}} = -0,56$ ,  $p < 0,001$ ) mit der Regressionsgeradengleichung  $ACT-5000 =$

$-0,66 \times \text{Zeit} + 291$ . Der absolute Anstieg der ACT-Werte nach Applikation von 5000 IE Heparin innerhalb der ersten 20 Minuten ist in Abb. 4 dargestellt. Nach 5 Minuten beträgt die absolute ACT-Zunahme im Mittel 174 Sekunden (89–410 Sekunden), was mehr als einer Verdopplung des Ausgangswerts entspricht. Die Betrachtung der Daten zeigt allerdings, daß eine erhebliche Streubreite besteht, z.B. beträgt die Standardabweichung der absoluten Werte nach 5 Minuten 83 Sekunden.

Bei 53 Patienten verglichen wir den ACT-Ausgangswert mit der PTT (Abb. 5). Der ACT-Mittelwert betrug 163,9 Sekunden (113–228 Sekunden) bei einer Standardabweichung von 21,8 Sekunden. Der PTT-Mittelwert wurde mit 26,6 Sekunden (19–34 Sekunden) bei einer Standardabweichung von 2,8 Sekunden ermittelt. Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation ( $r_{\text{Pearson}} = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), die durch die Regressionsgeradengleichung  $ACT = 2,5 \times PTT + 98$  anhand der PTT auf den ACT-Wert oder umgekehrt schließen läßt.

Im Verlauf des neuroradiologischen Eingriffs war bei 16 Patienten eine weiterführende Antikoagulation mit 2500 IE Heparin notwendig. Die vor der Nachinjektion gemessenen Daten sind in den entsprechend oben aufgeführten Daten der Abb. 1 und 3 miterfaßt. Bei 15 Patienten wurde nach Beendigung der Intervention bei zu hohem ACT-Endwert eine Antagonisierung mit Protaminhydrochlorid durchgeführt (Tab. 2). Nach Protamin-Applikation wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine erneute ACT-Messung durchgeführt. Wenn der Endwert nahe dem Ausgangswert lag, konnte der interventionelle Eingriff mit dem Ziehen der arteriellen Schleuse beendet werden. Bei den 168 Patienten kam es während des interventionellen Eingriffs dreimal zu einem thromboembolischen Ereignis und zu einer Blutung.

**Tab. 1** Neurologische Komplikationen bei der diagnostischen zerebralen Angiographie.

	1	2	3	4	5
Transiente neurologische Defizite (< 24 Std.)	0,55 %	1,3 %	2,2 %	1,0 %	1,96 %
Reversible Defizite (< 7 Tage)	-	0,1 %	0,1 %	-	-
Permanente Defizite	0,09 %	-	0,33 %	1,0 %	0,12 %
Angiographien	1095	1002	1517	1000	6698

1 Grzycka et al., 1990; 2 Dion et al., 1987; 3 Earnest et al., 1984; 4 Heisermann et al., 1994; 5 Kachel et al., 1991

**Tab. 2** ACT-Messung vor und nach Protaminantagonisierung.

Patient	Protamin-dosis (IE)	ACT (Sek.) vor Antagonisierung	ACT (Sek.) nach Antagonisierung	Meßzeitpunkt (Min. nach Antagonisierung)
1	1000	212	160	5
2	1500	260	171	10
3	2000	337	199	20
4	2000	320	195	10
5	2000	216	157	20
6	2000	287	207	5
7	3000	254	175	8
8	3000	287	170	10
9	3000	304	160	10
10	3000	499	171	30
11	4000	303	158	8
12	4000	233	153	4
13	4000	372	181	25
14	5000	219	152	38
15	5000	312	160	4

## Diskussion

Die Antikoagulation mit Heparin wird bei elektiv durchgeführten neuroradiologischen interventionellen Eingriffen zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen generell eingesetzt. Das Risiko, eine neurologische Komplikation bei einer diagnostischen zerebralen Angiographie zu verursachen liegt bei 0,09–1 % (Tab. 1) [8–12]. Risikofaktoren sind neben iatrogenen Schädigungen höheres Alter, atherosklerotische Plaques, ein früherer Infarkt und lange Verweildauer des Katheters im Gefäß [11,13,14]. Bei interventionellen Eingriffen liegt der koaxial eingebrachte Katheter- und Mikrokatheter häufig mehrere Stunden in einem Gefäß und stellt somit eine Quelle für thromboembolische Komplikationen dar. Das thromboembolische Risiko während endovaskulärer Coil-Embolisation bei 352 Patienten unter Antikoagulation mit Heparin und Aspirin beziffern Cronqvist et al. (1998) mit 5,7 % [6]. Am häufigsten (4 %) traten die thromboembolischen Komplikationen während der Mikrokathetermanipulation beim Plazieren und Entfernen des Katheters in und aus dem Aneurysma auf. Kontinuierliche Kochsalzspülungen der Kathetersysteme zur Vermeidung der Thrombenbildung und eine Heparinisierung sollen diesem Risiko entgegenwirken. Die Art der Heparinisierung wird unterschiedlich gehandhabt. Häufig wird nach einem Heparinbolus der Heparinplasmaspiegel durch Dauerinfusion konstant gehalten. Alternativ

hierzu ist, wie in dieser Studie, die Bolusheparingabe, die nach Interventionslänge und Körpergewicht dosiert wurde. Fujii et al. (1994) empfehlen die Dosierung mit 60 IE/kg Körpergewicht [4]. Der Vorteil der proportionalen Applikation liegt in der gut vorhersagbaren Plasmaheparinkonzentration. Die PTT- und ACT-Werte können dadurch initial um das 1,5–2,5fache zum Ausgangswert erhöht werden. In der vorliegenden Studie wurde auch ohne diese mit Mehraufwand verbundene proportionale Dosierung eine Verdopplung der ACT-Werte erreicht (Abb. 2 und 4). Dieses vereinfachte Applikationsverfahren hat allerdings den Nachteil, daß der Heparinpiegel extremen Schwankungen ausgesetzt ist, der bei sehr langen Eingriffen mit einem gegenüber der Dauerinfusion vermehrten Heparinbedarf einhergeht [7]. Bei zeitlicher Begrenzung der Eingriffe auf maximal 4–5 Stunden ist der beschriebene Effekt gering, so daß eine gezielte Heparinisierung mit ACT-Verdopplung durch die initiale Bolusgabe und eventuelle Nachinjektionen insbesondere dann, wenn das Thromboembolierisiko während der Intervention als besonders hoch eingeschätzt wird, erreicht werden kann. Da die Höhe einer therapeutisch gewünschten Gerinnungsverzögerung in keinem Verhältnis zur Steigerung der applizierten Heparindosis steht [7], ist eine effiziente Antikoagulation sowohl durch Gabe von 5000 IE als auch durch 7500 IE Heparin möglich, so daß nach wenigen Minuten auch bei Gabe von 5000 IE Heparin ein ausreichender Schutz besteht (Abb. 2 und 4). Die Halbwertszeit des Heparins liegt bei Gesunden zwischen 60 und 90 Minuten und schwankt individuell in weiten Bereichen [15]. Dies ist neben der nicht proportionalen Gabe ursächlich für die nicht unerhebliche Streubreite der ACT-Werte (Abb. 1–4). Trotzdem zeigt sich eine signifikante Korrelation von –0,4 und –0,56 (Abb. 1 und 3). Wichtig für die Beurteilung der ACT-Werte sind der individuelle Ausgangswert sowie der ACT-Wert nach Heparingabe.

Nach Fujii et al. (1994) liegt der therapeutische Bereich zwischen 0,4 und 0,8 IE Heparin/ml Plasma [4]. Deshalb empfiehlt er anhand seiner Ergebnisse eine ACT-Kontrolle nach 75 Minuten und eine Nachinjektion der Hälfte der Ausgangsdosis, die für weitere 75 Minuten einen guten Antikoagulationsschutz bietet. Nach Jaenecke (1991) stellt ein Heparinspiegel von 0,05 IE/ml Plasma die untere Grenze eines thromboembolischen Schutzes dar [7]. Nach der Berechnung von Fujii et al. (1994) wäre dieser Spiegel nach ca. 160 Minuten erreicht. Bei immerhin 10 unserer Patienten (7 Patienten mit 7500 IE und 1 Patient mit 5000 IE Heparin) war trotz einer Interventionslänge von mehr als 200 Minuten aufgrund ihrer ACT-Werte und dem absehbaren Ende des Eingriffs keine Nachinjektion nötig. Bei 16 Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten Nachinjektionen von je 2500 IE Heparin durchgeführt. Die Indikation zur Nachinjektion wurde vom aktuellen ACT-Wert und der zu erwartenden Dauer des Eingriffs abhängig gemacht. Dosierungsziel war immer eine Verdoppelung des ACT-Ausgangswertes für einen optimalen Antikoagulationsschutz. Bei zeitlich absehbarer Beendigung der Intervention wurde eine Erhöhung des ACT-Wertes um mindestens 1/3 über den Ausgangswert eingehalten. Der Vorteil der „bedside“-ACT-Messung liegt somit vor allem darin, daß die Antikoagulation an die Situation angepaßt werden kann.

Nach zwei von Fujii et al. (1994) zitierten Arbeiten sollten die PTT- und ACT-Werte nach Heparinisierung nicht um mehr als das 2,5fache ansteigen, da sonst das Blutungsrisiko steigt [4]. Nach Erath et al. (1997) ist die Plättchendysfunktion der Hauptgrund für eine Blutung [16]. In hohen Dosen vermag Heparin die Thrombozytenaggregation zu hemmen [7]. Bei 0,6–5% aller Patienten tritt zwischen dem 6. und 15. Tag einer Heparintherapie eine Thrombozytopenie auf, die in 22–61% der Fälle mit thrombotischen Komplikationen im Rahmen eines immunologisch bedingten heparin-induzierten Thrombose-Thrombozytopenie-Syndroms (HITT) Typ II vergesellschaftet ist [17–19]. Blutungskomplikationen sind beim HITT die Ausnahme [19]. Klinische Hinweise auf HITT Typ II sind neben dem deutlichen Thrombozytenabfall und dem Auftreten arterieller und venöser Thrombosen das Fehlen oder geringe Ansprechen der PTT auf hohe Heparin-Gaben [20]. Davon muß der bei 5–30% aller mit Heparin behandelten Patienten auftretende HITT Typ I abgegrenzt werden, bei dem es passager unter Heparintherapie zu einem leichten Abfall der Thrombozyten kommt, ohne daß sich thromboembolische Komplikationen einstellen [20]. Da die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin an das Vorhandensein von AT III gebunden ist, bleibt bei AT-III-Mangel die ACT-Messung auch nach Heparinabgabe konstant (nonresponder). Eine weitere Ursache für das Nicht-Ansprechen der PTT und ACT auf eine Heparintherapie ist die „Resistenz“. Hierbei liegen hohe Plasmaspiegel für heparinbindende Proteine und für Faktor VII vor. Definiert ist die Resistenz als täglicher Heparin-Bedarf von mehr als 40 000 IE intravenös, die zu keiner Verlängerung der PTT führt [21]. Bei unseren Untersuchungen trat kein Fall mit HITT, „Resistenz“ oder AT-III-Mangel auf.

Die zusätzliche Hämodilution mit Dextran und Albumin verlängert die ACT und verstärkt den Heparineffekt [22]. Die Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern wie z.B. Aspirin hat keinen Einfluß auf ACT [23], erhöht aber das Blutungsrisiko erheblich [24]. Cronqvist et al. (1998) berichten über die additive intravenöse Gabe von 200–250 mg Aspirin zusätzlich zur Heparinisierung während endovaskulärer Behandlung von zerebralen Aneurysmen bei den meisten von 352 Patienten, ohne auf Blutungskomplikationen einzugehen [6].

Mit der Einführung von Protamin [25] wurde ein Medikament zur Antagonisierung von Heparin vorgestellt, wobei 1000 IE Protamin 1000 IE Heparin inaktivieren. Mittels ACT-Messung vor und nach Gabe von Protamin ist eine gezielte Antagonisierung möglich [4,5]. Protamin kann allerdings im Überschuß oder allein verabreicht als Antithromboplastin gerinnungshemmend wirken und zu Blutungen führen. Bei den 15 Patienten (Tab. 2), die aufgrund zu hoher ACT-Endwerte mit Protaminhydrochlorid antagonisiert wurden, war bei Patient 12 und Patient 14 eine zu hohe Dosis Protamin appliziert worden, so daß hier eine potentielle Blutungsgefahr bestand. Bis auf eine Blutungskomplikation sind keine weiteren schwerwiegenden heparininduzierten Nebenwirkungen bei den 168 Patienten aufgetreten. Bei drei Patienten kam es trotz ausreichender Heparinisierung zu einer Thromboembolie, so daß eine lokale intraarterielle Fibrinolyse erforderlich war.

ACT und PTT sind Meßmethoden, die Aufschluß über die intrinsische Gerinnungssituation geben. Ein enger Zusammenhang zwischen ACT und PTT wurde erstmals von Hatters-

sley (1966) beschrieben [1]. Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation ( $r=0,31$ ) entsprechend der von Blumenthal et al. (1995) [26] mit  $r=0,42$  ermittelten Korrelation. Mit der Regressionsgleichung läßt sich anhand der PTT die ACT und umgekehrt vorhersagen ( $ACT=2,5 \times PTT+98$ ). Die ACT liefert als „bedside“-Test geeignete Resultate und ist preisgünstiger als die PTT [23]. Zudem ist die zeitliche Verzögerung durch die örtliche Entfernung der Zentrallabors sowie die relativ aufwendigere Analyse am zentrifugierten Plasma gegenüber der Vollblutuntersuchung mittels ACT ein Faktor, der für eine rasche Beurteilung der aktuellen Gerinnungssituation ungünstig ist. Ein weiterer Vorteil der ACT-Messung ist, daß es sich bei dem Gerät um ein kleines, handliches, portables Gerät mit Batteriebetrieb oder Netzanschluß und einfacher Handhabung handelt. Bei interventionellen Eingriffen, die mit einem Ortswechsel verbunden sind, kann somit das Gerät beim Patienten verbleiben. Die genannten Vorteile und die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern den hohen Wert der Bedside-Antikoagulationskontrolle bei neuroradiologisch interventionellen Eingriffen, um das Thromboembolierisiko zu reduzieren und das Blutungsrisiko besser abzuschätzen.

### Schlußfolgerung

Mit der ACT-Messung kann man vor Ort eine aktuelle Information über die momentane Gerinnungssituation während neuroradiologisch interventioneller Eingriffe erhalten. In Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf einer Intervention kann entsprechend der sofort verfügbaren Gerinnungswerte eine individuell angepaßte Nachheparinisierung oder eine gezielte Protaminantagonisierung erfolgen. Nonresponder können früh erkannt werden. Dadurch ist eine sinnvolle Prophylaxe gegen thromboembolische Komplikationen sowie eine Vermeidung erhöhter Blutungsrisiken durch hohe Heparindosen oder nach Entfernen der arteriellen Schleuse möglich.

### Literatur

- Hattersley PG: Activated coagulation time of whole blood. *J Amer Med Ass* 1966; 196: 150–154
- Bowers J, Ferguson JJ 3rd: The use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures. *Clin Cardiol* 1994; 17: 357–361
- Nakagawa T, Kubota T, Handa Y, Kawano H, Sato K: Intracranial hemorrhage due to long-term anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves – four case reports. *Neurol Med Chir* 1995; 35: 156–159
- Fujii Y, Takeuchi S, Koike T, Nishimaki K, Ito Y, Tanaka R, Okamoto K: Heparin administration and monitoring for neuroangiography. *Amer J Neuroradiol* 1994; 15: 51–54
- Scott JA, Berenstein A, Blumenthal D: Use of the activated coagulation time as a measure of anticoagulation during interventional procedures. *Radiology* 1986; 158: 849–850
- Cronqvist M, Pierot L, Boulin A, Cognard C, Castaings L, Moret J: Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: a comparison of anatomic results and clinical outcome. *Amer J Neuroradiol* 1998; 19: 157–165
- Jaenecke J: Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie. Stuttgart. Thieme 1990: 17–20
- Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ: Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke* 1987; 18: 997–1004

- <sup>9</sup> Earnest F, Forbes G, Sandok BA, Piepgras DG, Faust RJ, Ilstrup DM, Arndt LJ: Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *Amer J Roentgenol* 1984; 142: 247–253
- <sup>10</sup> Grzyska U, Freitag J, Zeumer H: Selective cerebral intraarterial DAS: complication rate and control of risk factors. *Neuroradiology* 1990; 32: 296–299
- <sup>11</sup> Heisermann JE, Dean BL, Hodak JA, Flom RA, Bird CR, Drayer BP, Fram EK: Neurologic complications of cerebral angiography. *Amer J Neuroradiol* 1994; 15: 1401–1407
- <sup>12</sup> Kachel R, Jahn U, Schiffmann R, Basche S: Komplikationen bei zerebraler Angiographie. Eine Studie über 6698 zerebrale Angiographien. *Rev Med Chir Soc med Nat Iasi* 1991; 95: 97–105
- <sup>13</sup> Gabrielsen TO: Neurologic complications of cerebral angiography. *Amer J Neuroradiol* 1994; 15: 1408–1411
- <sup>14</sup> Markus H, Loh A, Israel D, Buckenham T, Clifton A, Brown M: Microscopic air embolism during cerebral angiography and strategies for its avoidance. *Lancet* 1993; 341: 784–787
- <sup>15</sup> Gallus AS, Hirsh J: Antithrombotic Drugs, Part I. *Curr Therapy* 1976; 17: 121–145
- <sup>16</sup> Ehret MH, Nuttall GA, Klindworth JT, Mac Veih I, Santrach PJ, Orszulak TA, Harmsen WS, Oliver WC Jr: Does the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass? *Anaesth Analg* 1997; 85: 259–264
- <sup>17</sup> Cola C, Ansell J: Heparin-induced thrombocytopenia and arterial thrombosis. Alternative therapies. *Amer Heart J* 1990; 2: 368
- <sup>18</sup> Laster J, Criket D, Walker N, Silver D: The heparin-induced thrombocytopenia syndrome. An update. *Surgery* 1987; 4: 763
- <sup>19</sup> Prull A, Nechwatal R, Riedel H, Mäurer W: Therapie des Heparin-induzierten Thrombose-Thrombozytopenie-Syndroms mit Immunglobulinen. *Dtsch Med Wschr* 1992; 117: 1838–1842
- <sup>20</sup> Kemkes-Matthes B: Heparin-induzierte Thrombozytopenie. *Arzneimitteltherapie* 1997; 15: 212–214
- <sup>21</sup> Stammeler F, Diehm C: Niedermolekulare Heparine bei venöser Thromboembolie. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123: 604–611
- <sup>22</sup> Inoue M, Hirose Y, Gamou M, Goto M: Effect of hemodilution with dextran and albumin on activated clotting time. *Masui* 1997; 46: 809–812
- <sup>23</sup> Merhi Y, Bernier J, Marois Y, Guidoin R: Acute thrombogenicity of arterial prostheses exposed to reduced blood flow in dogs: effects of heparin, aspirin, and prostacyclin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 1–5
- <sup>24</sup> Forth W, Henschler D, Rummel W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mannheim. Wissenschaftsverlag 1988: 319–321
- <sup>25</sup> Chargaff E, Olson KB: Studies on chemistry of blood coagulation. VI. Studies on action of heparin and other anticoagulants. Influence of protamin on anticoagulant effect in vivo. *J Biol Chem* 1937; 122: 153–167
- <sup>26</sup> Blumenthal RS, Carter AJ, Resar JR, Coombs V, Goth ST, Dalal J, Brinker JA: Comparison of bedside and hospital laboratory coagulation studies during and after coronary intervention. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35: 9–17

Dr. med. Ansgar Berlis

Radiologische Universitätsklinik Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25  
D-53127 Bonn

Tel. 0228-5870

Fax 0228-6093

E-mail: Schmid-Berlis@t-online.de