

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

nach erfolglosen Behandlungsversuchen wurde in der Kasuistik eine nicht heilende Wunde lokal mit Faktor XIII behandelt. Zwar besteht bei Faktor XIII die Zulassung für die systemische Anwendung. Doch im Rahmen der Therapiefreiheit und nach mehreren frustrierten Versuchen hatte die lokale Behandlung hier ein beeindruckend positives Ergebnis. Dies wundert nicht, wenn man die pathophysiologischen Hintergründe in den weiteren Beiträgen dieser Ausgabe liest: Faktor XIII baut „Straßen“ für die Fibroblasten in das Wundgebiet, ist wichtig für die Zellmigration, die Reorganisation der extrazellulären Matrix und für die Remodellierung des Gewebes nach Verletzung.

Untersuchungen an Zellkulturen belegen eindrucksvoll die Einlagerung von Faktor XIII in interendotheliale Lücken bei kapillärem Leck und somit die Hemmung einer erhöhten Endothelpermeabilität.

Klinische Studien zum myokardialen Ödem zeigen den Nutzen der systemischen Applikation. Doch lesen Sie selbst!

Vergessen Sie nicht unser CME-Angebot in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer: Unter www.gerinnungsforum.net können Sie derzeit für ein Modul 3 CME-Punkte erwerben! Auf der Einlegekarte sehen Sie aufgelistet, wie viele Module wir Ihnen bereits bieten. Viel Erfolg!

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie



Inhalt

Der aktuelle Fall

Rezidivierende Ulzeration
– Therapie mit Faktor XIII – 1–3

Zum aktuellen Fall

Hintergrund zum Faktor XIII 3–6

Kommentar

Gefäßpermeabilität und Faktor XIII 7–8

Der aktuelle Fall

Rezidivierende Ulzeration – Therapie mit Faktor XIII –

In der Ambulanz stellt sich eine 69-jährige, deutlich übergewichtige (Größe 165 cm, 98 kg) Patientin vor, die kaum den Weg von der Umkleidekabine zur Untersuchungs-liege zurücklegen kann. Das rechte Bein wird schmerzbedingt kaum belastet. Grund der Vorstellung in der Ambulanz ist eine chronische Wunde im Unterschenkelbereich rechts, die sich trotz verschiedener vorangegangener Therapiemaßnahmen immer wieder dramatisch verschlechterte. Zusätzlich klagt die Patientin über starke Schmerzen im LWS-Bereich, wodurch eine angemessene Positionierung auf der Untersuchungs-liege kaum möglich ist.

Lokalbefund

Im Bereich des rechten Beines findet sich ein schlecht sitzender

Mullverband, der bereits die Sicht auf eine sehr belegte und stark riechende Wunde freigibt. Das Verbandsmaterial kann nur sehr langsam bei dauernder Befeuchtung entfernt werden. Anschließend zeigt sich ein extrem „ungepflegtes“ Gamaschenulkus. Es ist im nahezu gesamten umgebenden Hautbereich deutlich druckschmerzhaft und weist teilweise eine erhebliche Rötung auf. Bei der weiteren Inspektion findet sich ein seitlicher Bereich, der nach einer vorangegangenen Mesh-Deckung aussieht, was von der Patientin auch so bestätigt wird (Abb. 1).

Zusätzlich zeigt sich eine erhebliche lymphogene Komponente mit schwellungsbedingter Deformierung der gesamten Unterschenkel-silhouette. Neben den Schmerzen



Abb. 1: Wundbefund bei Aufnahme

erschwerte vor allem die starke Flüssigkeitsproduktion der Wunde die lokale Behandlung. Seit einiger Zeit litt die Patientin unter einer deutlichen Depression. Diese hat auch das Vertrauensverhältnis hinsichtlich der unmittelbar vorausgegangenen Wundbehandlung sehr belastet. Zudem findet sich eine so starke Weichteildestruktion im Übergang des Unterschenkels zum Fußrücken, dass bereits Strecksehnenanteile freiliegen und beginnend nekrotisch sind. Wegen der erheblichen medizinischen und sozialen Belastungen bittet die Patientin um die stationäre Aufnahme und Behandlung.

Sonstige Anamnese und Befunde

Neben einer bekannten arteriellen Hypertonie und einer resultierenden linksventrikulären Hypertrophie ist bei der Patientin ein HWS- und LWS-Syndrom bekannt.

Eine Thrombose sei nicht erinnerlich, doch zeigen die duplexsonographischen Untersuchungen postthrombotische Veränderungen im Bereich von Vena poplitea und Vena femoralis superficialis. Das tiefe Beinvenensystem ist stark gefüllt, und der Klappenapparat ist in großen Teilen insuffizient, so dass man eine schwere chronisch venöse Insuffizienz als relevante Ursache der Ulzeration annehmen kann. Eine arterielle Dopplerdruckmessung ist wegen der Schmerzen durch die Kompressionsmanschette nur eingeschränkt durchführbar. Sie zeigt eine Reduktion des ABI (ankle-brachial-Index) auf 0,73 über der peripheren Arteria dorsalis pedis, wobei ein peripherer Puls nicht sicher tastbar ist. Die Patientin hat einen erheblichen Nikotinkonsum.

„Vergebliche Bemühungen“

Vor etwa 6 Monaten war eine Mesh-Graft-Deckung im Wundbereich durchgeführt worden, wobei die Wundfläche deutlich kleiner gewesen sei. Obwohl ein Kompressionsstrumpf – dessen Kompressionsstärke jedoch nicht zu erfahren war – nach der Entlassung getragen wurde, ist es dennoch zu einer neuen Wundbildung gekommen. In der Folgezeit wurden daraufhin eine Crossektomie und eine Unterbindung von Perforansvenen am rechten Bein durchgeführt. Die Notwendigkeit für diese operative Therapie war schon lange bekannt, die Patientin hatte jedoch zu viel Angst.

Therapie

Bei Aufnahme liegt das CRP bei 55,7 mg/l, die Leukozyten bei $11,5 \times 10^3/\mu\text{l}$. Ein Screeningabstrich ergibt keinen MRSA-Nachweis.

Die Patientin wird zunächst durch i.v. Gabe eines Breitspektrum-Antibiotikums und systemische Heparinisierung behandelt. Im Wundbereich erfolgt ein Verbandswechsel mit Octenisept zweimal täglich. Zur Entstauung wird der Patientin nach Anlage eines leichtgradigen Kompressionsverbandes zunächst nur der Toilettengang erlaubt. Nach Rückgang der lokalen Infektions-

zeichen und Abfall des CRP-Wertes erfolgt eine erste operative Sanierung durch die komplette Resektion des freiliegenden Strecksehnenapparates. Gleichzeitig wird eine VAC (Vacuum Assisted Closure)-Behandlung noch im Operationssaal begonnen, die in einer Frist von zwei Wochen zu einer guten Granulationsverbesserung der Wunde führt. Eine Problemzone bleibt der Bereich der entfernten Sehnen im Übergang vom Unterschenkel zum Fußrücken.

Einsatz von Faktor XIII

Trotz der zuvor auswärts gescheiterten Hautdeckung entscheiden wir uns mit der Patientin zu einem zweiten Versuch. Da die Sekretionsmenge der Wunde jedoch nach wie vor erheblich ist, und wir auf eine VAC-Behandlung direkt nach Wunddeckung verzichten wollen, wird nun ein lokales Wundpriming mit Faktor XIII (Fibrogammin HS) für drei Tage durchgeführt. Nach der Mesh-Graft-Deckung wird diese Lokaltherapie mit jeweils 250 E F XIII pro Tag ab dem 3. postoperativen Tag wegen der beständigen Sekretionsneigung über fünf Tage weiter durchgeführt. Diese Lokalbehandlung wird weiterhin begleitet von einer eingeschränkten Mobilisation der Patientin und einem leichten Kompressionsverband.



Abb. 2: Wundbefund nach postoperativer Lokaltherapie mit Fibrogammin HS (250 E F XIII pro Tag)



Abb. 3: Befund am 14. Tag nach erneuter Lokalbehandlung und nun komplett abgeheilte Wunde

Die Bestimmung der systemischen F XIII-Aktivität ergab vor der Lokalbehandlung mit Fibrogammin HS mit 78 % einen Wert im unteren Normbereich.

Trotz eines gut angeheilten Hauttransplantates zeigt sich dann eine deutliche Wundheilungsverzögerung im ehemaligen Bereich der Strecksehnenresektion, von der ausgehend es nach 10 Tagen erneut zu einer verstärkten Sekretion kommt (Abb. 2).

Weitere Lokaltherapie

Um das gute Deckungsergebnis nicht zu gefährden und zusätzlich

die Granulation anzuregen, haben wir nach einer Applikationspause von 11 Tagen erneut mit der Lokalbehandlung mit F XIII begonnen.

Nach einem Behandlungszeitraum von weiteren 13 Tagen und Gabe von jeweils 250 E F XIII an jedem 2. Tag kommt es zu einem kompletten Abheilen der gesamten Wunde (Abb. 3).

Nach einem Gesamtaufenthalt von acht Wochen kann die Patientin mit stabil abgeheilte Wunde bei weiterhin moderater Kompressionsbehandlung in die ambulante Betreuung entlassen werden. Die zwischenzeitlich erfolgten Kontrollen zeigen auch nach mehreren Monaten eine unauffällige Deckungszone.

Prof. Dr. med. Gernold Wozniak, Knappschafts-Krankenhaus Bottrop

Gründe für die Lokalapplikation:

- › Wegen der deutlichen Stauung und Durchblutungsstörung im Wundgebiet wurde auf eine systemische F XIII-Behandlung verzichtet. Da der F XIII bei endothelialen Schrankenstörungen die Durchlässigkeit der Endothelien vermindern kann (s. Kommentar zum Fallbeispiel), wurde aufgrund bereits vorliegender positiver Erfahrungen mit der Lokalgabe von F XIII-Konzentrat bei chronischen Wunden in dem hier vorgestellten Fallbeispiel diese Option ebenfalls als individueller Therapieversuch bei mehrfach erfolgloser auswärtiger Vorbehandlung genutzt.

Strategie der Lokalbehandlung mit F XIII in diesem Fall:

- › Konditionierung mit F XIII (3 Tage je 250 E F XIII pro Tag lokal)
- › weitere postoperative Lokaltherapie mit F XIII (5 Tage je 250 E)
- › Nach 11 Tagen Applikationspause erneute Lokaltherapie (über 13 Tage an jedem zweiten Tag 250 E)

Anmerkung der Redaktion

Zum aktuellen Fall

Hintergrund zum Faktor XIII

Das Gerinnungssystem dient primär der Blutstillung. Es besteht aus einer Kaskade nacheinander geschalteter Serinproteasen, die im aktivierten Zustand jeweils ihr Substrat proteolytisch spalten. Am Ende der Gerinnungsaktivierung spaltet Thrombin die Fibrino-

peptide A und B vom Fibrinogenmolekül ab. Die entstehenden Fibrinmonomere polymerisieren durch nicht-kovalente Bindungen untereinander. Diese Bindungen können relativ leicht wieder aufgelöst werden, ein solches Gerinnsel ist daher nicht stabil (Abb. 4).

Faktor XIII und seine Substrate

Thrombin kann neben dem Fibrinogen auch den Faktor XIII aktivieren. Beim Faktor XIII handelt es sich – entgegen den übrigen Gerinnungsproteinen – nicht um eine Serinprotease, sondern um eine Transamidase. Sie ist in der Lage, inter- und intramolekulare Amidbindungen zwischen den

Aminosäuren Lysin und Glutamin zu knüpfen. Hauptsubstrat für Faktor XIII ist das nicht kovalent polymerisierte Fibringerinnsel, das durch die Aktion von Faktor XIII quervernetzt wird (Abb. 5).

Dadurch gewinnt das Fibringerinnsel an Stabilität und Elastizität. Neben Fibrin stellen Fibrinolyse-Inhibitoren wie Plasminogenaktivatorinhibitor und α_2 -Plasmininhibitor weitere Substrate des Faktors XIII dar. Durch Einbindung dieser Fibrinolyse-Inhibitoren in das Fibringerinnsel wird die reaktive Fibrinolyse gehemmt – eine weitere Stabilisierung des Fibringerinnsels ist die Folge. Auch Proteine der extrazellulären Matrix (z. B. Fibro-

nektin, Kollagen) werden von Faktor XIII mit dem Fibringerinnsel kovalent verbunden. Dies erhöht die Festigkeit des Fibringerinnsels an der Verletzungsstelle. Außerdem sind diese Vernetzungen von Matrixproteinen und dem Fibringerinnsel für eine optimale Reorganisation des entstandenen Defekts wichtig, also neben der endgültigen Blutstillung auch für die Induktion und den Ablauf der Wundheilung.

Struktur

Faktor XIII zirkuliert im Plasma als ein heterotetramerer Komplex aus je zwei a- und zwei b-Untereinheiten. Der Komplex weist in dieser Form keine enzymatische Aktivität

auf. Die Halbwertszeiten liegen bei 5 bis 12 Tagen für die a-Untereinheit und bei 5 Stunden für die b-Untereinheit. Die a-Untereinheit weist zwei Thrombinspaltungsstellen auf. Die erste, lokalisiert bei Arg₃₇-Lys₃₈, führt zur Abspaltung eines Peptids und ist für die Aktivierung des Faktors XIII im Blut unter physiologischen Bedingungen notwendig. Durch Spaltung an der zweiten Bindungsstelle wird das Enzym inaktiviert. Als aktives Zentrum ist die Aminosäure Cystein₃₁₄ anzusehen, zwei mögliche Calciumbindungsstellen sind an Position 251 und 473 lokalisiert. Disulfidbrücken oder Glykosylierungen lassen sich nicht nachweisen. Das Gen für Faktor XIII ist auf dem Chromosom 6p24-25 lokalisiert. Interessanterweise weist das Gen für Faktor XIII a keine so genannte „Leader“-Sequenz auf. Diese ist für solche Proteine typisch, welche nach extrazellulär sezerniert werden. Intrazellulärer Faktor XIII, z. B. in Thrombozyten oder Monozyten, besteht lediglich aus a-Dimeren. Faktor XIII weist Homologien zu anderen Transglutaminasen auf. Sie haben Aufgaben, die z. B. der Stabilität von Zellmembranen oder der Struktur der extrazellulären Matrix in terminal differenzierten Geweben dienen.

Die b-Untereinheit zirkuliert im Plasma als Dimer in einer nicht-kovalenten Bindung mit der a-Untereinheit. Die b-Untereinheit hat eine typische „Leader“-Sequenz, die es als sezerniertes Protein ausweist.

Syntheseort

Zwar kann die Faktor XIII a-Untereinheit in vielen Geweben und Zellen nachgewiesen werden (z. B.

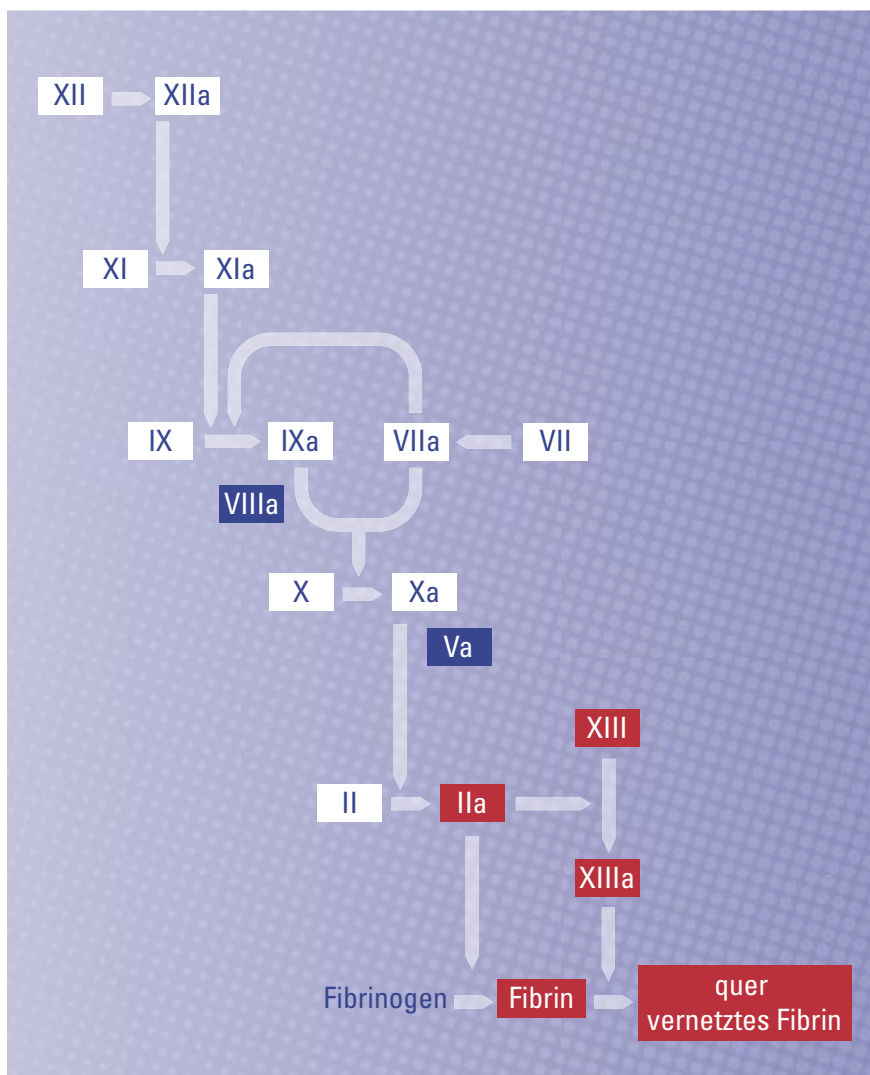


Abb. 4: Schema des Gerinnungssystems (rot = die an der kovalenten Polymerisierung des Fibrins beteiligten Faktoren)

Thrombozyten, Monozyten/Makrophagen, Plazenta, Prostata). Die Herkunft des Plasma-Faktors XIII a ist allerdings nicht endgültig geklärt. Untersuchungen an knochenmarkstransplantierten Patienten haben gezeigt: Nach der Transplantation ist der Faktor XIII a-Phänotyp des Knochenmarkspenders nachweisbar. Demnach scheinen hämatopoetische Zellen zumindest zu einem Teil Quelle des Plasma-Faktors XIII a zu sein. In Thrombozyten liegt die a-Untereinheit im Zytoplasma gelöst vor. Eine Freisetzung während der Aktivierung der Thrombozyten findet nicht statt. Auch in Monozyten lässt sich Faktor XIII a im Zytoplasma nachweisen. Darüber hinaus ist er in diesen Zellen auch membranständig, wird allerdings ebenfalls nicht sezerniert. Ob Hepatozyten von wesentlicher Bedeutung für die Produktion des Plasma-Faktors XIII a sind, erscheint unwahrscheinlich. Wenn überhaupt, ist Faktor XIII nur in sehr geringem Ausmaß in Hepatozyten nachweisbar.

Dem gegenüber wird als Synthesort der b-Untereinheit die Leber angesehen. Hepatozyten sind in Kultur in der Lage, Faktor XIII b zu synthetisieren. Lebertransplantierte Patienten weisen den Phänotyp des Spenders auf.

Aktivierung

Zur Aktivierung des Plasma-Faktors XIII ist neben einer proteolytischen Spaltung durch Thrombin auch die Anwesenheit von Calcium und von Fibrin(ogen) notwendig. Die Aktivierung des Faktors XIII beginnt mit der Abspaltung des Aktivierungspeptids durch Thrombin. Diese Reaktion wird beschleunigt durch die Anwesenheit von Fibrin:

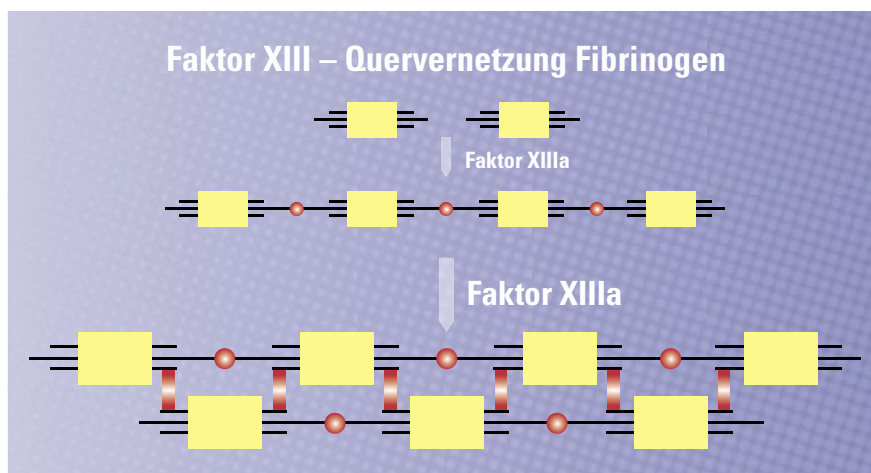


Abb. 5: Faktor XIII Aktivierungsmechanismus

Fibrin ist nicht nur Substrat, sondern besitzt auch Kofaktoraktivität für den Faktor XIII. Die Spaltung des Aktivierungspeptids bedeutet allerdings noch nicht, dass der Faktor XIII nun ein aktives Enzym ist. Weiterhin liegt er als Tetramer vor, das aktive Zentrum in der a-Untereinheit wird durch die Komplexbildung mit der b-Untereinheit blockiert. Die Dissoziation in zwei a- und zwei b-Untereinheiten wird durch Calcium bewirkt. Unter physiologischen Calciumkonzentrationen kommt die Dissoziation der a- und b-Untereinheiten und damit die Exposition des aktiven Zentrums dann zum Tragen, wenn gleichzeitig Substrate für den Faktor XIII a anwesend sind – im Plasma also in der Regel Fibrin. Die wesentliche Aufgabe der Faktor XIII b-Untereinheit wird in der Stabilisierung und Verlängerung der Halbwertszeiten der Faktor XIII a Untereinheit durch die Bildung des Heterotetramers gesehen.

Funktion

Die Hauptaufgabe des Plasma-Faktors XIII ist die Stabilisierung des Fibringerinnsels durch die Knüpfung kovalenter Bindungen des Fibrins untereinander und des Fibrins mit anderen Proteinen des Gerinnsels.

Die vom Faktor XIII katalysierte Reaktion ist die Bildung einer Amidbindung zwischen der γ -Carboxylgruppe eines Glutamins und der ϵ -Aminogruppe eines Lysins. Die Interaktion des Faktors XIII mit Fibrin ist durch zwei unterschiedliche Reaktionen gekennzeichnet.

1. Katalysierung der Vernetzung von γ -Ketten des Fibrins durch Amidbindung zwischen dem Glutamin³⁹⁸ und dem Lysin⁴⁰⁶ der nächsten γ -Kette. (γ -Dimerisierung = rasch ablaufender Prozess, innerhalb weniger Minuten komplettiert).
2. Langsam ablaufende, konzentrationsabhängige α -Dimerisierung, die zur Komplettierung mehrere Stunden benötigt. Die endgültige Stabilität und Elastizität des Gerinnsels wird erst durch diese Quervernetzung gewährleistet.

Zudem wird α_2 -Plasmininhibitor in einer Reaktion, die ähnlich rasch abläuft wie die Bildung der γ -Dimere, im Fibrin quervernetzt. Hierdurch wird das Gerinnsel vor einer zu raschen Auflösung durch Plasmin geschützt.

Das Fibringerinnsel bildet sich in enger räumlicher Nähe zu einer Gefäßverletzung. Dort werden

Strukturen der extrazellulären Matrix wie Kollagen und Fibronectin freigesetzt. Die durch Faktor XIII katalysierte Quervernetzung von Kollagen und Fibronectin mit Fibrin dient nicht nur der Anhaftung des Fibringerinnsels an die Wundränder. Auch für die **Wundheilung** ist sie von Bedeutung, da eine optimale Einwanderung und Funktion der Fibroblasten für die Reorganisation der zellulären und extrazellulären Matrix von hoher Wichtigkeit ist.

Klinische Bedeutung von Faktor XIII

Faktor XIII-Mangel ist mit **Blutungsneigung und Wundheilungsstörungen** assoziiert. Beim **angeborenen** Faktor XIII-Mangel tritt in über 80 % der Fälle postpartal eine Nabelschnurblutung auf. Darüber hinaus sind intrazerebrale Blutungen häufig zu beobachten. Die Therapie des angeborenen Faktor XIII-Mangels besteht in der prophylaktischen Substitution in Risikosituationen bzw. der therapeutischen Substitution bei eingetretener Blutung oder bei akuter bzw. chronifizierter Wundheilungsstörung.

Die Assoziation zur Blutungsneigung ist bei **erworbenem** Faktor XIII-Mangel weniger klar. In vielen Situationen werden erniedrigte Faktor XIII-Spiegel gefunden, z. B.:

- › postoperativ,
- › bei DIC,
- › bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen etc.

Oft sind gleichzeitig weitere Veränderungen, die eine Blutungsbereitschaft bedeuten können, vorhanden – so wie ein insgesamt verringertes Hämostasepotenzial oder eine Hyperfibrinolyse. Per-

sistiert eine ausgeprägte Blutungsneigung nach Substitution prokoagulatorischer Faktoren, und ist eine Thrombozytopenie bzw. Thrombozytopathie nicht nachweisbar, so kann bei erniedrigter Faktor XIII-Aktivität ein Therapieversuch unternommen werden.

Thromboseneigung

Ein Polymorphismus im Faktor XIII-Gen mit einer Prävalenz von bis zu 25 % in der europäischen Bevölkerung führt zum Austausch der Aminosäure Valin durch Leucin an Position 34. Dadurch wird die Aktivierungskinetik von Faktor XIII durch Thrombin verändert. Der Polymorphismus scheint das Risiko für arterielle sowie venöse Thromboembolien zu beeinflussen und das Hirnblutungsrisiko zu erhöhen. Zwar weisen die meisten Untersuchungen auf ein vermindertes Risiko hin, allerdings gibt es auch gegenteilige Befunde. Möglicherweise beeinflusst die Fibrinogenkonzentration auch das Risiko bei vorhandenem Polymorphismus. Bislang existieren wenige Hinweise für eine Korrelation des F XIII-Polymorphismus mit Wundheilungsstörungen.

Wundheilung

Faktor XIII spielt als Transglutaminase nicht nur eine Rolle in der Blutstillung, sondern hat auch wichtige Funktionen in der Wundheilung. Hierbei ist es notwendig, dass Fibroblasten in das Wundgebiet einwandern. Faktor XIII baut „Straßen“ für die Fibroblasten in das Wundgebiet hinein. Am Ort der Wunde ist durch Faktor XIII bereits das dreidimensionale Fibringerüst gebildet worden. Dieses wird erweitert durch Proteine der extrazel-

lulären Matrix. Da diese ebenfalls Substrate vom Faktor XIII sind, werden sie mit dem Fibringerinnsel sowie untereinander verknüpft. Insgesamt entsteht dadurch ein Gerüst, an dem Fibroblasten in das Wundgebiet einwandern können. Somit besitzt Faktor XIII wichtige Funktionen für:

- › die Zellmigration,
- › die Reorganisation der extrazellulären Matrix und somit
- › die Remodellierung des Gewebes nach einer Verletzung.

Unklar ist dabei allerdings, inwieweit der Plasmaspiegel des Faktors XIII hier wichtig ist, oder ob nicht die schwer zu messende Gewebekonzentration die höhere Bedeutung besitzt. Dafür würde auch der Erfolg der in dieser Applikationsform bislang nicht zugelassenen topischen Therapie mit Faktor XIII bei schweren Wundheilungsstörungen in der Kasuistik sprechen.

Einige klinische und experimentelle Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass der aktivierte F XIII eine weitere bislang unbekannt Funktion am Endothel zeigt. Er ist offenbar in der Lage, durch Interaktionen mit verschiedenen Proteinen die endotheliale Schrankenfunktion zu verbessern. Gerade bei chronischen Wunden kann eine erhöhte vaskuläre Permeabilität eine wundheilungsbehindernde Problematik darstellen, deren Beherrschung von großem Interesse ist (siehe Kasuistik).

Prof. Dr. med. H. Ostermann (München)

Literatur

Ichinose A: Physiopathology and regulation of factor XIII. Thromb Haemost 86:57-65 (2001)

Kobbervig C., Williams E. FXIII polymorphism, fibrin clot structure and thrombotic risk. Biophysical Chemistry; 112:223-228 (2004)

Kommentar

Gefäßpermeabilität und Faktor XIII

Physiologisch wird das Gleichgewicht zwischen intravasalem und interstitiellem Flüssigkeitsvolumen u. a. gewährleistet durch einen ausgeglichenen onkotischen und osmotischen Druckgradienten, einen an die aktuellen Anforderungen adaptierten Vasotonus (und somit adäquaten Kapillardruck) sowie durch die Permeabilität des Gefäßendothels. Wie wird die Permeabilität durch den Faktor XIII beeinflusst?

Bei pathologischen Zuständen (z. B. Schockzuständen unterschiedlichster Genese wie septische Krankheitsbilder) wird dieses Gleichgewicht gestört. Ein resultierendes **Ödem** verlängert in den unterschiedlichen Abschnitten des Körpers die Diffusionsstrecke. In der Lunge ist die Folge eine verminderte O₂-Aufnahme, in der Kreislaufperipherie (Leber, Darm, Niere, Muskulatur) eine Störung des O₂-Angebotes und der O₂-Utilisation sowie ein gestörter Austausch wichtiger Substrate. Bei längerem Bestehen führt dies zum Multiorganversagen (multi-organ-failure, MOF).

Das kapilläre Leck

Es können zwei verschiedene Ödemformen entstehen: ein funktionell reversibles und ein strukturell „irreversibles“ Ödem. In beiden Fällen liegt ein **kapilläres Leck** zu Grunde. An diesem Geschehen

sind nach entsprechender Stimulation (z. B. Gewebshypoxidose) unterschiedlichste Mediatorsysteme beteiligt.

Reversibles und irreversibles Ödem

Das funktionell **reversible Ödem** ist gekennzeichnet durch

- › einen erhöhten Gefäßtonus und somit Zunahme des kapillären Filtrationsdruckes (z. B. durch Prostanoiden) sowie
- › die **Lockerung interendotheliale Verbindungen (interendotheliale Lücken**, z. B. durch Leukotriene, Histamin, Bradykinin).

Das strukturell **irreversible**, so genannte „low pressure“ Ödem entsteht durch **Destruktion** der Endothelschranke („finale Mediatoren“, O₂-Radikale, Proteinase).

Die Konsequenz heißt: Zum Zeitpunkt der **reversiblen funktionellen Störung** muss **interveniert** werden. So zielen therapeutische Überlegungen unter anderem auf die oben erwähnten interendotheliale Lücken.

Interendotheliale Lücken

Makromoleküle und gelöste Substanzen nehmen ihren Weg vom intravasalen zum extravasalen Kompartiment. Der Transport

findet über verschiedene Pfade statt. Im Gegensatz zum vesikulären transzellulären Transport ist die so genannte **parazelluläre Route** durch die interendotheliale Lücken **energetisch besonders günstig**. Sie ist daher mit etwa 80 % der Transportkapazität der **bevorzugte Weg**. Für die strukturellen Besonderheiten der Endothelbarriere sind verschiedene interendotheliale Verbindungs- und Kontaktstellen verantwortlich, die je nach Organlokalisation wiederum unterschiedlich stark ausgeprägt sind.

Faktor XIII hemmt die Permeabilität

WOZNIAK et al. behandelten Patienten mit chronischen, therapieresistenten Ulzera lokal mit Faktor XIII. Ein Sistieren starker Sekretion der Wunden mit anschließender Abheilung (siehe Kasuistik) wurde in vielen Fällen beobachtet.

Als experimentelle Untermauerung führte diese Arbeitsgruppe Studien zur **endothelialen Permeabilität** mit entsprechenden Zellkulturen im Zwei-Kompartiment-Modell durch. Markiertes Albumin diente als Markersubstanz für den Transport vom einen in das andere Kompartiment über eine Schranke aus kultivierten Endothelzellen.

Wurde **aktivierter Faktor XIII** hinzu gegeben, konnte ein signifikanter Abfall der endothelialen Permeabilität beobachtet werden. Dieses Phänomen war dosisabhängig. Hingegen hatte **nicht-aktivierter Faktor XIII** – unabhängig von der Dosis – keinen Einfluss.

Immunhistochemisch fand sich der angefärbte Faktor XIII in den

interendothelialen Lücken.

An Zellkulturen wurde außerdem eine **Hyperpermeabilität induziert**, um „gestresstes Endothel“ zu simulieren. Mit einer speziellen Methode wurden die interendothelialen Lücken vergrößert, ohne strukturelle Schädigungen hervorzurufen. Unter diesen Bedingungen wurde wieder mit Faktor XIII inkubiert.

Die **Permeabilität sank** daraufhin ebenfalls. Auch hier fand sich der Faktor XIII ausschließlich in den erweiterten interendothelialen Spalten. Je größer die Lücken zwischen den Endothelzellen waren, desto mehr Faktor XIII wurde dort gebunden. Andere Faktoren, welche für die Regulation der Permeabilität verantwortlich sind (z. B. Signaltransduktion) blieben unbeeinflusst.

Myokardiales Ödem – vom Experiment zur Klinik

Besonders problematisch sind Myokardödeme nach herzchirurgischen Eingriffen bei Kindern. Der Herzmuskel schwillt nach extrakorporaler Zirkulation mitunter so stark, dass der Thorax nicht verschlossen werden kann!

Experimentelle Untersuchungen von WOZNIAK et al. zeigen: Nach simulierter Ischämie am isolierten, perfundierten Rattenherz entsteht nach Reperfusion ein myokardiales Ödem. Verantwortlich dafür sind die einleitend genannten, stimulierten Mediatorsysteme nach Gewebshypoxidose. Nach Zugabe von aktiviertem Faktor XIII in das Perfusat konnte der Anstieg des myokardialen Wassergehaltes am Ende der Reperfusionzeit signifikant gesenkt werden.

Klinische Studie

Untersuchungen zeigen eine negative Korrelation zwischen der Faktor XIII-Aktivität im Plasma und der Inzidenz einer myokardialen Ödemneigung bei Kindern nach herzchirurgischer Versorgung angeborener Vitien. Je niedriger die Aktivität, desto höher ist die Inzidenz eines Ödems.

Kindern mit zyanotischen Vitien wurden in einer prospektiv randomisierten, einfach verblindeten Studie präoperativ einmalig 250 Einheiten Faktor XIII (Fibrogammin HS) bis zum Erreichen supranormaler Werte substituiert. Bei den Standard-Gerinnungsparametern fanden sich keine signifikanten Beeinflussungen.

In der Verum-Gruppe (n = 18) erlitt noch ein Kind ein schweres Myokardödem, in der Placebo-Gruppe (n = 20) hingegen leider 7 Kinder.

Im Gesamtergebnis konnte in der Verum-Gruppe eine signifikante Reduktion der Inzidenz des Auftretens eines Myokardödems beobachtet werden.

Fazit

Die Arbeitsgruppe um WOZNIAK konnte zeigen:

- › in vitro eine **endotheliale Protektion** durch Faktor XIII,
- › am isolierten Rattenherzen ein **geringeres myokardiales Ödem** nach Reperfusion,
- › unter spezifischen klinischen Bedingungen eine beeindruckende **Abnahme der Inzidenz**

von Myokardödemen bei Kindern nach extrakorporaler Zirkulation sowie

- › im Therapieversuch unter lokaler Applikation des F XIII bei chronischen Wundheilungsstörungen mit starker Sekretionsneigung ein Sistieren der Sekretion und nachfolgende meist schnelle Abheilung.

Prof. Dr. med. D. M. Albrecht (Dresden),
Dr. med. P. Kohler (Koblenz)

Literatur:

Wozniak G, Noll T, Alemany J: Behandlung stark sekretirender chronischer Wunden mit Faktor XIII, Teil 1-3 ZfW 20/2 (2001)

Noll T, Wozniak G, McCarron K, Hadjimohammad A, Metzner H J, Inserte J, Kummer W, Hehrlein F W, Piper H M: Effect of Factor XIII on Endothelial Barrier Function. J. Exp. Med. Vol 198 Nr 9: 1373-1382 (1999)

Wozniak G, Noll T, Akintürk H, Thul J, Müller M: Factor XIII prevents Development of Myocardial Edema in Children Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease. Ann N Y Acad Sci; 936: 617-20 (2001)

Quelle:

Kohler P, Langenfeld-Oster B: 46. GTH-Jahrestagung, Erfurt, Hämostaseologie 2/2002: pp 56-59 (2002)

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb)
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag:

MEDI DIDAC GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702, Mail ask@medi-didac.de

Redaktion:

Rotraut Flörkemeier
Dr. med. S. Rödel
Dr. med. M. Rode
Dr. phil. nat. K. Bonik
Dr. rer. nat. L. Rodewald

Ein Projekt der ZLB Behring GmbH

CME: www.gerinnungsforum.net

Gestaltung:

Q, Wiesbaden
Druck: Görres Druckerei, Koblenz

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.