

1. Einleitung

1.1. Der Blutgerinnungsfaktor XIII

Faktor XIII, auch fibrinstabilisierender Faktor genannt, zählt seit 1963 zu den Blutgerinnungsfaktoren. Er wurde 1944 von ROBBINS et al. entdeckt [98] und 1948 von LAKI und LORAND genauer beschrieben [63]. LORAND und JACOBSEN gelang dann 1958 erstmals die Isolierung [67]. Die vollständige Primärstruktur von Faktor XIII stellten 1986 TAKAHASHI et al. dar [113].

Klinische Bedeutung erlangte der Faktor XIII jedoch erst 1960, als DUCKERT und Mitarbeiter über das Auftreten von Blutungen und Wundheilungsstörungen in einer Familie mit kongenitalem Faktor XIII-Mangel berichtete [25].

1.1.1. Vorkommen und Syntheseort

Faktor XIII ist eine Transglutaminase, welche im Plasma extrazellulär als inaktives Zymogen vorkommt. Des Weiteren findet man die A-Untereinheit des Faktor XIII auch intrazellulär, so in Monozyten sowie ihren Vorläuferzellen im Knochenmark, in Makrophagen und Thrombozyten [78, 1]. Auch in verschiedenen Geweben wurde Faktor XIII-Aktivität nachgewiesen, z.B. in Plazenta, Uterus und Prostata, jedoch beruht auch hier der Nachweis auf dem Vorkommen in Gewebsmakrophagen [86].

Als Syntheseort für die B-Untereinheit des Faktor XIII wird allgemein die Leber angesehen. Hingegen ist der Syntheseort für die A-Untereinheit noch nicht abschließend geklärt. So bilden Hepatozyten sicher nur einen geringen Teil des Faktor XIII-A, wesentlichere Quelle stellen hämatopoetische Zellen dar [86, 90].

1.1.2. Struktur

Im Plasma zirkulierender Faktor XIII bildet einen heterotetrameren Komplex aus jeweils zwei A- und B-Untereinheiten (A_2B_2), wobei die A-Untereinheiten den enzymatisch aktiven Teil des Komplexes und die B-Untereinheiten das Trägerprotein darstellen. Über nichtkovalente Bindungen wird das extrazelluläre Zymogen A_2B_2 gebildet. Dabei existiert eine hohe Affinität zwischen den A-Untereinheiten und A- und B-Untereinheiten, nicht jedoch zwischen den B-

1. Einleitung

Untereinheiten [77]. Intrazellulär findet man Faktor XIII als ein aus zwei A-Untereinheiten bestehendes Homodimer. Die Primärstruktur der A-Untereinheiten des Plasma-Faktor XIII ist der des intrazellulären identisch [86, 90, 77].

Die A-Untereinheit besteht aus 731 Aminosäuren, hat ein Molekulargewicht von ~83 kDa und enthält das aktive Zentrum (Cystein₃₁₄), zwei Thrombinbindungsstellen sowie Kalziumbindungsstellen. Die Abspaltung eines Peptids an der Thrombinbindungsstelle, welche an Position Arg₃₇-Gly₃₈ lokalisiert ist, führt zur Aktivierung des Faktor XIII im Blut unter physiologischen Bedingungen. Die Inaktivierung des Enzyms erfolgt durch Spaltung an der zweiten Thrombinbindungsstelle, welche an Position Lys₅₁₃-Ser oder Arg₅₁₅-Ser liegt.[90, 126, 77] Das Gen für die A-Untereinheit ist auf Chromosom 6p24-25 lokalisiert und besteht aus 15 Exons und 14 Introns.

Die B-Untereinheit besteht aus 641 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ~73 kDa. Das Gen für die B-Untereinheit ist auf Chromosom 1q31-32 lokalisiert und besteht aus 12 Exons und 11 Introns [86, 90].

Für beide Untereinheiten wurden genetische Polymorphismen beschrieben [116].

1.1.3. Wirkung

1.1.3.1. Wirkungsmechanismus

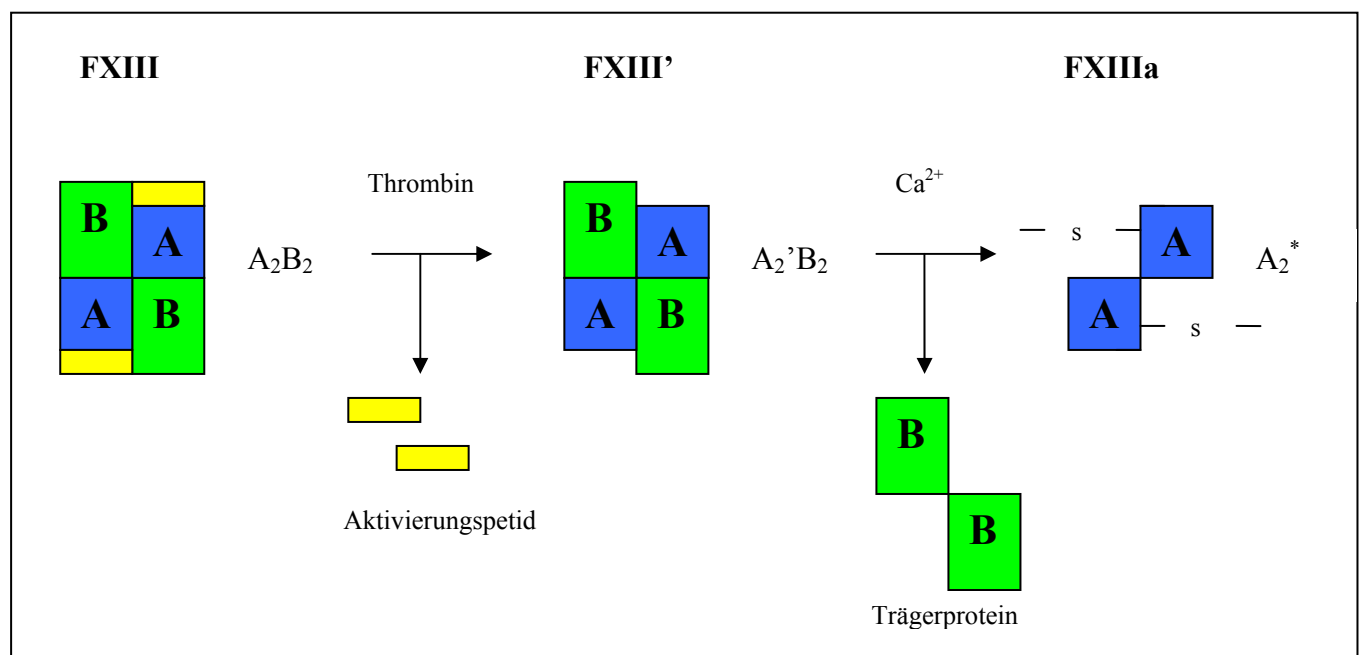


Abbildung 1: Tetramere Struktur und Aktivierungsmechanismus von Faktor XIII

1. Einleitung

Faktor XIII gehört zur Gruppe der kalziumabhängigen Endo-Glutamin-Lysin-Transferasen. Nach erfolgter Aktivierung besteht seine Funktion in der Bildung kovalenter Isopeptidbindungen zwischen der ϵ -Aminogruppe von Lysin und der γ -Carboxylgruppe von peptidgebundenem Glutamin unter der Freisetzung von Ammoniak und damit der Verknüpfung geeigneter Proteine [77, 86, 126].

Die Aktivierung des Plasma-Faktor XIII ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem neben der proteolytischen Spaltung durch Thrombin auch die Anwesenheit von Kalzium und Fibrinogen notwendig ist. Thrombin spaltet ein Aktivierungspeptid ab, allerdings liegt FXIII weiter als tetrameres Peptid vor. Diese Reaktion wird durch Fibrin beschleunigt, welches daher nicht nur Substrat ist. Das aktive Zentrum der A-Untereinheit wird erst nach einer Konformitätsänderung durch Dissoziation der A- und B-Untereinheiten, welche kalziumabhängig ist, exponiert [76, 77, 90].

Die Vernetzung von Fibrinmonomeren erfolgt durch Ausbildung von Amidbindungen zwischen zwei γ -Ketten und den α -Ketten benachbarter Fibrinmoleküle. Faktor XIII wird aufgrund dieser Wirkung auch als fibrinstabilisierender Faktor bezeichnet. Während bereits eine geringe Aktivität von 1-20% des Faktor XIII zur Vernetzung der γ -Ketten des Fibrins ausreicht [79, 96], ist zur Vernetzung der α -Ketten eine Aktivität von >65% notwendig [37]. Ohne Quervernetzung der α -Ketten des Fibrins zeigt das Gerinnsel eine geringere Stabilität und Resistenz gegenüber proteolytischen Enzymen.

Neben Fibrin-Fibrin- und Fibrinogen-Fibrinogen-Quervernetzungen sind auch Fibrin-Fibrinogen-Vernetzungen möglich.

Als weiteres wesentliches Substrat dient α_2 -Antiplasmin, welches über ein Glutamin der N-terminalen Kette an ein Lysin der α -Kette von Fibrin gebunden wird. Hierbei geht die biologische Aktivität des α_2 -Antiplasmins nicht verloren.

Neben Proteinen des Hämostasesystems werden auch Adhäsivproteine quervernetzt. Hierzu zählen insbesondere Fibronectin, Von-Willebrand-Faktor, Vitronectin, Thrombospondin und α_2 -Makroglobulin.

Des Weiteren erfolgt die Vernetzung von Fibronectin mit den Typen I, II, III und V des Kollagens durch aktivierten Faktor XIII. Ebenso werden die in Thrombozyten vorkommenden kontraktilen Proteine Aktin und Myosin mit anderen Proteinen quervernetzt [86, 126, 77, 38].

Die Funktion der B-Untereinheit ist noch nicht abschließend geklärt. Die wesentliche Aufgabe wird in der Stabilisierung und Verlängerung der Halbwertszeit der A-Untereinheiten durch die Bildung des Heterotetramers betrachtet. Die B-Untereinheit scheint einen Schutz vor zu

1. Einleitung

schneller chemischer Modifikation und Aktivierung für den plasmatischen Faktor XIII darzustellen [86, 90, 126].

1.1.3.2. Funktion

Symptome, welche bei Patienten mit homozygotem Faktor XIII-Mangel beobachtet wurden, unterstreichen die Bedeutung des Faktor XIII bei der Blutgerinnung und der Wundheilung.

1.1.3.2.1. Funktionen im Bereich der Hämostase

1.1.3.2.1.1. Fibrinstabilisierung

Letzter Schritt der plasmatischen Blutgerinnung ist die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Dessen Stabilisierung erfolgt durch die oben beschriebene Quervernetzung zuerst der γ - und dann der α -Ketten der Fibrinmonomere. Hierdurch entsteht ein mechanisch stabileres und elastischeres Gerinnsel. Die Quervernetzung von Strukturen der extrazellulären Matrix wie Kollagen und Fibronectin mit Fibrin dient unter anderem der Anheftung des Gerinnsels an Gefäßwänden. Die in Thrombozyten enthaltenen kontraktilen Proteine Aktin und Myosin, welche die Gerinnselretraktion bewirken, werden ebenfalls durch Faktor XIII vernetzt, wodurch eine feste Interaktion zwischen Thrombozyten und Fibringerinnsel erzielt wird [86, 77].

1.1.3.2.1.2. Fibrinolysehemmung durch Einbau von α_2 -Antiplasmin

Neben dem Einfluss auf die Bildung eines Thrombus spielt Faktor XIII auch eine wesentliche Rolle innerhalb der Fibrinolyse. Einerseits verhindert die Quervernetzung von Fibrin durch Faktor XIII die Bindung von Plasminogen, andererseits wird α_2 -Antiplasmin kovalent an Fibrin gebunden und schützt so den Thrombus vor einer raschen Auflösung durch Fibrinolyse [77, 86].

1.1.3.2.2. Funktionen im Bereich der Wundheilung

1.1.3.2.2.1. Fibroblasten- und Osteoblastenstimulation

Nach Ablauf der primären Blutgerinnung stimuliert aktivierter Faktor XIII die Einsprossung von Fibroblasten in das Wundgebiet. Hierbei ist die Adhäsion von Fibroblasten an die extrazelluläre Matrix ein entscheidender Schritt. Es wurde gezeigt, dass diese Adhäsion schneller an quervernetztes Fibrin im Vergleich zu nicht vernetztem Fibrin erfolgte. Ebenso hatte die Faktor

1. Einleitung

XIII-vermittelte Quervernetzung von Fibrin und auch Fibronectin einen positiven Effekt auf Einwanderung [59] und Proliferation [7] von Fibroblasten sowie deren Kollagenbildung [92]. Ebenso besteht ein Einfluss der Quervernetzung anderer Adhäsivproteine auf die Adhäsion von Zellen im Verlauf der Wundheilung [56, 81, 92].

Neben der Wirkung auf Fibroblasten wird auch eine positive Wirkung von aktiviertem Faktor XIII auf Osteoblasten beschrieben. Hierbei stimuliert er deren Proliferation und führt zu einer Aktivitätserhöhung der Osteoblasten. Diese Stimulation führt zu einer Beschleunigung der Knochenbruchheilung und Erhöhung der Bruchfestigkeit [92, 104].

1.1.3.2.2. Einfluss auf die endotheliale Barriere

Aktivierter Faktor XIII ist weiterhin in der Lage, die endotheliale Schrankenfunktion zu steigern. Dieses ist möglich durch ein Eindringen in die Interzellularräume des Endothels, welche die wesentliche Durchtrittsstelle für Makromoleküle darstellen. Eine Vernetzung von Matrixproteinen schränkt den Übertritt von Substanzen in den interstitiellen Raum ein und wirkt somit der Ödembildung entgegen. Hierin findet sich eine weitere Funktion bezüglich der Wundheilung, da eine Störung der endothelialen Barriere speziell in der Pathogenese chronischer Wunden bedeutend ist [126, 129, 127].

1.2. Nachweisverfahren zur Bestimmung von Faktor XIII

1.2.1. Historische Nachweisverfahren

Zu historischen Analysemethoden für Faktor XIII zählen neben der Elektrophorese nach LAURELL [65], mit der ein quantitativer Antigennachweis möglich wurde, Löslichkeitstests wie der Antiserumhemmtest nach BOHN und HAUPT [10] und die Messung der Gerinnsellöslichkeit nach vorheriger Hemmung mit Monojodacetat [8].

1.2.2. Berichrom® Faktor XIII-Test nach FICKENSCHER

In der Probe enthaltener Faktor XIII wird in Gegenwart von Ca^{2+} durch Thrombin aktiviert. Dabei beschleunigen durch Thrombin gebildete Fibrinmonomere, welche durch ein aggregationshemmendes Peptid an der Polymerisation gehindert werden, diese Reaktion.

Aktivierter Faktor XIII verknüpft nun ein spezifisches Peptidsubstrat mit Glycinethylester unter Freisetzung von Ammoniak. Dieser wird in einer parallel ablaufenden Nachweisreaktion unter

1. Einleitung

NADH-Verbrauch in α -Ketoglutarat eingebaut. Es wird die Abnahme der NADH-Extinktion bei 340 nm gemessen, welche der Faktor XIII-Aktivität in der zu untersuchenden Probe proportional ist [34, 35].

Störfaktoren, welche zu falschen Messergebnissen führen, sind eine Fibrinogenkonzentration über 800 mg/dl oder unter 80 mg/dl und ein deutlich erhöhter Ammoniakspiegel in den zu untersuchenden Proben.

1.2.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Der ELISA ist ein Immunassay, bei welchem mittels einer in vitro Reaktion zwischen Antigen und Antikörper die Anwesenheit einer Substanz durch einen Marker nachgewiesen wird.

Das in einer Probe enthaltene Antigen wird an spezifische Primäntikörper gebunden. In einem weiteren Schritt wird nun ein enzymmarkierter Sekundäntikörper hinzugegeben, welcher sich spezifisch an die zuvor gebildeten Immunkomplexe anlagert. Anschließend wird durch das Enzym, welches an den Sekundäntikörper gebunden ist, eine Farbreaktion katalysiert. Über eine photometrische Bestimmung der Aktivität der Immunkomplex-gebundenen Markerenzyme wird so indirekt die in der Probe enthaltene Antigenkonzentration bestimmt [57].

1.3. Erkrankungen im Zusammenhang mit Faktor XIII

1.3.1. Klinik des angeborenen Faktor XIII-Mangels

Der angeborene Faktor XIII-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt und ist mit einer Prävalenz von ca. 1:1.000.000 bis 1:5.000.000 homozygoten Merkmalsträgern sehr selten. Zumeist handelt es sich um einen Mangel der A-Untereinheit, welcher den Plasma-Faktor XIII gleichermaßen wie den intrazellulären betrifft [107, 27]. Selten ist ein Mangel der B-Untereinheit, der jedoch ebenfalls zu einer Verminderung der Faktor XIII-Aktivität führt, da hiermit das Transportprotein für die A-Untereinheit fehlt [107, 75].

Die klinische Symptomatik des kongenitalen Faktor XIII-Mangels ist sehr unterschiedlich ausgeprägt. In der Regel findet man bei homozygoten oder doppelt heterozygoten Trägern der Erbanlage eine schwere klinische Symptomatik, jedoch kann auch bei heterozygotem Faktor XIII-Mangel eine Blutungsneigung bei Eingriffen bestehen [30, 107].

Charakteristisch bei homozygotem oder doppelt heterozygotem Faktor XIII-Mangel sind Nabelschnurblutungen bereits bei Neugeborenen und eine ausgeprägte Blutungsneigung im weiteren Leben. Hierbei sind besonders intrakranielle Blutungen nach Traumen gefürchtet,

1. Einleitung

welche bei ca. 30% der Patienten auftreten können. Weitere Symptome sind das Auftreten von Hämatomen nach nur minimalen Traumen, intraabdominelle, vom Corpus luteum der Frau ausgehende Blutungen, postoperative Blutungen, habituelle Aborte sowie eine abnorme Narbenbildung und Wundheilungsstörungen [38, 84, 27, 59].

Typisch ist ein blutungsfreies Intervall von bis zu 36 Stunden Dauer, da die primäre Hämostase normal abläuft. Jedoch kommt es bei Faktor XIII-Mangel in der Folge zu Blutungen durch die fehlende Fibrinstabilisierung und die erhöhte Fibrinolyse.

Aufgrund der hohen Blutungsneigung besteht bei kongenitalem Faktor XIII-Mangel die Indikation zur prophylaktischen Langzeitsubstitution. Hierbei wird plasmatisches Faktor XIII-Konzentrat in der Regel im Abstand von 4 Wochen gegeben [27, 32, 66, 88]. Alternativ wird bereits im Rahmen von Studien die rekombinante Faktor XIII-A₂-Untereinheit substituiert [72], wobei sich die Pharmakokinetik durch Bindung an freie B-Untereinheiten nicht von der von Faktorenkonzentraten, welche den gesamten A₂B₂-Komplex enthalten, unterscheidet [93].

1.3.2. Klinik des erworbenen Faktor XIII-Mangels

Die Pathogenese des erworbenen Faktor XIII-Mangels ist bei vielen Erkrankungen sehr komplex. Als pathogenetische Mechanismen sind neben der Synthesestörung bei Leberfunktionsstörungen, die Verlust- bzw. Verdünnungskoagulopathie, der Verbrauch bei primärer disseminierter intravasaler Gerinnung, der Verbrauch durch proteolytischen Abbau, sowie erworbene Faktor XIII-Hemmkörper [28] in Betracht zu ziehen [107]:

Hieraus ergibt sich eine Reihe von Erkrankungen und Zuständen, die mit einer Faktor XIII-Verminderung einhergehen [27, 107]:

Erkrankung mit Faktor XIII-Verminderung	Literaturstelle
Chronische Lebererkrankungen	[8, 112]
Akutes Leberversagen	[31]
Tumorerkrankungen, akute/ chronische myeloische Leukämie und andere knochenmarkinfiltrierende Prozesse	[12, 29, 114, 121]
Postoperativ nach chirurgischen Eingriffen, welche große Wundflächen verursachen	[14, 42, 48, 87, 105]
Polytraumata und Verbrennungen	[33]
Schwere Infektionen, z.B. Sepsis oder Malaria	[29, 42, 50, 97]
Disseminierte intravasale Gerinnung	[17, 26, 50, 110]
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	[24, 68, 69, 70, 89, 91, 94]
Purpura-Schönlein-Henoch	[49, 61]
Kollagenosen	[54, 58]

Tabelle 1: Erwähnung von Erkrankungen mit Faktor XIII-Verminderung in der Literatur

1. Einleitung

Es kann wie auch bei kongenitalem Faktor XIII-Mangel zu Blutungskomplikationen nach primär normaler Hämostase, sowie Wundheilungsstörungen kommen. Therapeutisch greift man auch hier zur vorübergehenden Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat.

1.4. Klinische Anwendung der Faktor XIII-Substitution

1.4.1. Blutungen infolge eines Faktor XIII-Mangels

1.4.1.1. Blutungskomplikationen bei Leukämien und myeloproliferativen Erkrankungen

Bei Leukämien mit massiver Leukozytose treten neben Komplikationen durch die Leukostase oft schwere Blutungen auf, welche noch vor dem Greifen einer Chemotherapie tödlich verlaufen können. In einer Fallstudie an 6 Patienten mit mäßigen bis schweren Blutungskomplikationen ohne wesentliche Thrombozytopenie aber erniedrigtem Faktor XIII-Spiegel auf 75% oder darunter bei hohen Leukozytenzahlen (50-300/nl) konnte WOITINAS den positiven Effekt der Substitution von Faktor XIII-Konzentrat, welcher sich durch eine deutlich verminderte Blutungsneigung und das Ausbleiben intrakranieller Blutungen darstellte, beschreiben. Zwei Patienten mit gleichen Risikofaktoren, welche nicht mit Faktor XIII substituiert wurden, starben innerhalb weniger Tage an intrakraniellen Blutungen [121].

TEICH und FIEDLER führten eine Anwendungsbeobachtung zur Faktor XIII-Substitution bei Patienten mit akuter unreifzelliger Leukose oder einem Blastenschub bei myeloproliferativer Erkrankung bei 128 Patienten durch. Hierbei litten Patienten mit einem initialen Faktor XIII-Mangel signifikant häufiger unter Blutungen aller Schweregrade. Aufgrund der häufigen Kombination von Thrombozytopenie unter Chemotherapie mit Faktor XIII-Mangel und primärer Hyperfibrinolyse war eine gleichzeitige Substitution von Faktor XIII, Thrombozyten und Fibrinogen sinnvoll zur Reduktion letaler Blutungskomplikationen [114].

1.4.1.2. Gastrointestinale Blutungen

SCHWEIGART et al untersuchten in einer Fallstudie den Effekt der Faktor XIII-Substitution auf 13 Patienten mit massentransfusionsbedürftigen gastrointestinalen Blutungen bei unterschiedlicher Grunderkrankung, welche anderweitig konventionell therapierefraktär geblieben waren. Hierbei zeigte sich ein positiver Effekt bei 7 Patienten, dabei war dieser bei 2 Patienten mit Blutungen aus arteriovenösen Malformationen besonders eindrucksvoll [106].

1. Einleitung

In einer Fallstudie an 2 Patienten mit intestinalen Blutungen bei Purpura Schönlein-Henoch konnten KRÖNINGER et al in einem Fall durch Faktor XIII-Substitution (initiale Faktor XIII-Aktivitäten von 10 bzw. 20%) neben einer Normalisierung der Faktor XIII-Aktivität ebenfalls einen Stillstand der Blutung und Minderung der abdominalen Schmerzsymptomatik bewirken [61]. EGBRING und KRÖNINGER konnten durch Substitution bei Patienten mit Purpura Schönlein-Henoch einen Rückgang der ödematös-hämorrhagischen Dünndarmschwellung und ein Sistieren der intestinalen Blutung erreichen [27].

1.4.2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind phasenhaft verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankungen bei denen es durch ausgedehnte Ulzerationen der Darmschleimhaut zum Teil zu deutlichen Blutungen kommt. Mehrfach wurde eine Verminderung der Faktor XIII-Aktivität beschrieben, die sich indirekt proportional zum Grad der Entzündung, welcher über die Höhe des Akute-Phase-Proteins CRP gemessen werden kann, verhält. Dabei wurde kein Zusammenhang zwischen der Stärke der Aktivitätsminderung und dem Auftreten von Blutungen gefunden [24].

Durch zusätzliche Behandlung der Patienten mit Faktor XIII-Konzentrat wurde mehrfach ein schneller Rückgang der gastrointestinalen Blutungen beschrieben [24, 69]. Weiterhin erzielte man eine Besserung der klinischen Symptomatik durch Rückgang der Stuhlfrequenz, Minderung der Schmerzen und einer Gewichtszunahme, sowie der endoskopischen Befunde.[69] Diese Beobachtungen wurden durch eine prospektive Pilotstudie an 12 Patienten mit therapieresistenter Colitis ulcerosa durch LORENZ bestätigt [68, 70, 71]. Aufgrund der beeindruckenden klinischen Erfolge in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wird die Faktor XIII-Substitution inzwischen als adjuvante Therapie diskutiert [89, 91]. Allerdings konnte die Überlegenheit einer adjuvanten Faktor XIII-Substitution bei Colitis ulcerosa bei einerseits therapierefraktärem und andererseits akutem Verlauf in prospektiven, kontrollierten Studien bis zu deren Abbruch nicht nachgewiesen werden [94].

1.4.3. Knochenbruchheilung

In mehreren Arbeiten wurde der Einfluss von Faktor XIII auf gesteigerte Zellmigration und Mitoserate von Osteoblasten beschrieben [2, 59, 82, 92].

Tierexperimentell beschrieben CLAES und GERNGROß die Beschleunigung der Frakturheilung und den positiven Einfluss auf die Einheilung autologer Spongiosatransplantate nach Faktor

1. Einleitung

XIII-Gabe [44, 104]. Es konnte ein signifikanter FXIII-Einfluss auf die primäre und sekundäre Knochenbruchheilung beobachtet werden, dabei zeigte sich eine Erhöhung der Zugfestigkeit und damit der Stabilität sowie insgesamt eine Beschleunigung der Knochenbruchheilung. In weiteren Studien wurde die Beschleunigung der Kallusheilung sowohl in der Kallusbildungs- als auch in der Kallusreifungsphase und damit eine signifikante Erhöhung der Belastbarkeit nach Faktor XIII-Gabe belegt [18]. Diese Beobachtungen konnten in einer klinischen Studie bestätigt werden [104]. Dabei scheint eine therapeutische Anwendung der Faktor XIII-Substitution in Fällen verzögerter Frakturheilung wie beispielsweise bei Pseudarthrosen sinnvoll [43].

1.4.4. Wundheilungsstörungen

Nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen, besonders im Bereich der Abdominalchirurgie wurde ein Abfall der Faktor XIII-Aktivität beschrieben. Daneben wurde von einem vermehrten Auftreten von Wundheilungsstörungen wie zum Beispiel das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen oder Nahtdehiszenzen im Zusammenhang mit einem besonders starken Abfall der Faktor XIII-Aktivität berichtet [43].

MUTO et al führten 1997 eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Studie durch, in der der Einsatz einer Faktor XIII-Substitution bei Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen oder Fisteln nach gastrointestinalen Eingriffen untersucht wurde. Hierbei wurden signifikant bessere Ergebnisse der Wundheilung unter Faktor XIII-Substitutionstherapie beschrieben [87].

Ähnliche Fallbeobachtungen machten MEYER [82] sowie JOKIEL [53].

1.4.4.1. Ulcera cruris

Durch lokale Applikation von Faktor XIII-Konzentrat konnten WOZNIAK et al in offenen klinischen Studien anderweitig therapieresistente chronische Ulcera cruris zur Abheilung bringen [122, 124, 128]. Ähnlich positive Ergebnisse erzielten WIGBELS et al durch Lokaltherapie mit FXIII in der Behandlung eines Ulkus bei Livedo-Vaskulopathie.

Durch den Einfluss von Faktor XIII auf eine Verbesserung der endothelialen Schrankenfunktion [127] findet diese Behandlung insbesondere bei stark sekretierenden Wunden im Bereich des venösen Ulkus oder auch der diabetischen Wunde Anwendung. Des Weiteren kann man durch Lokalapplikation von Faktor XIII ein gutes Wundpriming vor geplanter Hauttransplantation erreichen [123].

1. Einleitung

1.4.4.2. Wundheilungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich

Bereits SILBERZAHN berichtete über den erfolgreichen Einsatz von Faktor XIII-Konzentrat in der Therapie von Wundheilungsstörungen bei HNO-Patienten, die zumeist eine maligne Grunderkrankung hatten [109].

In einer Pilotstudie von BROCKMEIER und ARNOLD wurden Patienten mit manifesten Wundheilungsstörungen nach ausgedehnter Tumorresektion im Kopf-Hals-Bereich mit Faktor XIII-Konzentrat therapiert. Die Faktor XIII-Substitution erfolgte unabhängig von der Höhe der FXIII-Plasmawerte zumeist zu einem Zeitpunkt, an dem der postoperative Faktor XIII-Abfall bereits wieder ausgeglichen war. Hierbei waren gute Ergebnisse bei der Abheilung von Dehiszenzen und Fisteln zu erreichen, Patienten mit ausgedehnten Gewebedefekten wurden jedoch zusätzlich einer chirurgischen Wundrevision unterzogen [23].

DAVIDS und HODEL berichteten über den prophylaktischen Einsatz von Faktor XIII bei HNO-Tumorpatienten mit Rezidivtumoren nach primär erfolgter chirurgischer Therapie und Radiatio vor erneuter chirurgischer Intervention, die erfahrungsgemäß mit einer höheren Rate an Wundheilungsstörungen verbunden ist. Hierbei waren ebenfalls gute Ergebnisse zu verzeichnen [23].

In einer randomisierten und kontrollierten Studie, auf deren Ergebnisse später eingegangen wird, untersuchten CHAOUI, ZIEMER und LAMMERT den Sinn einer Faktor XIII-Substitution zur Prophylaxe von Wundheilungsstörungen nach ausgedehnten Tumorresektionen im Kopf-Hals-Bereich [15].

1.4.5. Andere Einsatzgebiete der Faktor XIII-Substitution

Neben den oben genannten Einsatzgebieten für eine Faktor XIII-Substitution wurden weiterhin Indikationen zur Substitution im Rahmen der Therapie der disseminierten intravasalen Gerinnung [26, 110], aber auch in der Therapie anderweitig ungeklärter perioperativer Blutungen [60], in der Herzchirurgie [14, 42] und in der Therapie ausgedehnter Verbrennungen [33] beschrieben.

1.5. Schritte der Wundheilung

Ziel der Wundheilung ist der Verschluss einer Wunde in kurzer Zeit zur Minimierung von Blutverlusten und des Infektionsrisikos. Hierzu ist ein multifaktorieller Prozess zu durchlaufen, wobei man mehrere fließend ineinander übergehende Phasen unterscheidet.

Während der ersten Phase, der exsudativen Phase, erfolgt die Blutgerinnung, wobei eine Fibrinmatrix gebildet wird, welche einen provisorischen Wundverschluss ermöglicht. Parallel zur Gerinnselbildung werden durch die aggregierten Thrombozyten und den Ablauf der plasmatischen Gerinnung chemotaktisch und mitogen aktive Substanzen wie Fibronektin, Serotonin und Faktor XIII freigesetzt. Diese Vorgänge erfolgen innerhalb der ersten Stunde.

In der zweiten Phase, der Entzündungsphase- einer proliferativen Phase, kommt es zur Einwanderung von Entzündungszellen. Eingedrungene Keime werden neutralisiert und es werden Faktoren gebildet, welche eine Entzündungsreaktion auslösen und die Einwanderung von Fibroblasten und Endothelzellen fördern. Diese Phase ist normalerweise innerhalb der ersten Woche abgeschlossen.

Während der dritten Phase, der Granulationsphase, wird durch Bildung von Matrixproteinen durch die eingewanderten Zellen ein Granulationsgewebe aufgebaut. Gleichzeitig kontrahiert sich die Wunde. Diese Phase ist nach ungefähr 2-4 Wochen beendet.

Die letzte Phase ist durch den Umbau des Granulationsgewebes in Narbengewebe gekennzeichnet und erstreckt sich oft über mehrere Jahre [38, 81, 92].

1.6. Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich

1.6.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der HNO-Tumoren ist laut Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland von 1961 bis 1990 kontinuierlich um 25% angestiegen. Bei Larynxtumoren war dieser Anstieg der Inzidenz unwesentlich, hingegen verachtachte sie sich bei Oropharynxtumoren. Diese Entwicklung war bei Männern besonders deutlich. Seit 1990 ist ein Inzidenz-anstieg vornehmlich bei Frauen erkennbar, hingegen blieb sie bei Männern annähernd konstant [41].

1998 werden bei Männern 6,1% und bei Frauen 1,9% aller Malignome als HNO-Tumoren ausgewiesen. Nach Haut- und Lippentumoren sind Larynxkarzinome am häufigsten. Es folgen

1. Einleitung

Tonsillen-, Hypopharynx- Zungen-, Mundboden-, Zungengrund- und Gaumenkarzinome [3, 41, 95].

HNO-Tumoren treten bei Männern häufiger auf als bei Frauen, das Verhältnis liegt bei 7:3 [41]. Der Erkrankungsgipfel liegt in der zweiten Lebenshälfte, zwischen 40 und 70 Jahren [74].

1.6.2. Ätiologie

Haupttrisikofaktoren für das Auftreten von Malignomen im Kopf-Hals Bereich, speziell von Larynx- und Oropharynxkarzinomen sind langjähriger Nikotin- und Alkoholabusus [64]. Sie sind dabei synergistisch wirkende Risikofaktoren [16]. Daneben werden ätiologisch schlechte Mundhygiene [74], Vitamin A-Mangel [84] und berufsspezifische Noxen [4] diskutiert. HNO-Tumoren treten überdurchschnittlich häufig bei Patienten mit niedriger Schul- und Berufsausbildung auf [74].

Geographische Häufungen werden weniger durch Umwelteinflüsse als durch regional unterschiedlichen Genussmittelverbrauch verursacht [64].

1.6.3. Histopathologie, Tumorausdehnung und Prognose

Histologisch überwiegen bei den HNO-Tumoren Plattenepithelkarzinome mit über 90% gegenüber adenoidzystischen Karzinomen, Lymphomen, Sarkomen und anderen. Benigne Tumoren sind selten [64].

Zum Diagnosezeitpunkt überwiegen die begrenzten Stadien T1 und T2 leicht. Bei Tonsillen-, Hypopharynx- und Zungengrundkarzinomen sind aber bereits zwei Drittel den Stadien T3 und T4 zuzuordnen [81]. Bei einem Drittel der Mundhöhlen- und supraglottischen Larynxkarzinome und zwei Dritteln der Oro- und Hypopharynxkarzinome sind zum Diagnosezeitpunkt lymphogene Metastasen nachweisbar [37]. Systemische Metastasen treten bei 23% der Hypopharynx-, 15% der supraglottischen und Oropharynxkarzinome, 7,5% der Mundhöhlenkarzinome und 3% der Glottiskarzinome auf [80]. Sie werden vor allem in Spätstadien und dann bevorzugt in der Lunge manifest.

Die 5-Jahres-Überlebensrate von HNO-Tumoren wird insgesamt auf über 50% geschätzt. Sie variiert stark in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und vom TNM-Stadium [55]. Auch Zweitkarzinome bestimmen die Prognose stark mit. Sie werden bei 10 bis 30% der Patienten beobachtet [120].

1.6.4. Therapie

Kurative Behandlungsmöglichkeiten der Malignome im Kopf-Hals-Bereich sind die Chirurgie und Strahlentherapie. Hierbei ist bei der stadiengerechten Therapie neben der Behandlung des Primärtumors auch eine Sanierung der Lymphbahnen notwendig [111, 131].

Zusätzlich gibt es Bemühungen über eine primäre oder adjuvante Chemotherapie besonders in fortgeschrittenen Tumorstadien [36, 99, 131]. Untersuchungen zur primären sequentiellen Radio-Chemotherapie bei inoperablen Tumoren zeigen eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse gegenüber alleiniger Strahlentherapie [118, 119].

Die Langzeitergebnisse in der Behandlung lokal begrenzter Tumoren der Stadien T1 und T2 sind bei alleiniger chirurgischer Therapie und alleiniger Strahlentherapie vergleichbar [22]. Die Chirurgie hat hierbei die Priorität bei strahlenresistenten, gut differenzierten Karzinomen [55], während die radiologische Therapie bei ausgeprägten resektionsbedingten Funktionseinbußen bevorzugt werden sollte.

Bei größeren Tumoren der Stadien T3 und T4 ist die Kombinationsbehandlung aus chirurgischer und radiologischer Therapie die Methode der Wahl [6, 22]. Die alleinige Strahlentherapie ist wegen der schlechteren Oxygenierung größerer Tumoren nicht mehr kurativ möglich, so dass die radikale Chirurgie mit vollständiger Resektion des Primärtumors und der regionären Lymphknoten im Vordergrund steht. Hierbei waren die chirurgischen Möglichkeiten durch die Größe der entstehenden Weichteil- und Knochendefekte jedoch lange Zeit begrenzt. Erst der Einsatz verschiedener plastischer Rekonstruktionsmethoden zur Defektdeckung mit dem Ziel der Wiederherstellung von Kontinuitäten und Wiedererlangung verloren gegangener Funktionen ließ ein radikales chirurgisches Vorgehen zu. In der Kombination mit einer postoperativen Bestrahlung wurde auch bei fortgeschrittenen Malignomen eine kurative Therapie möglich.