

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im  
Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinikum der Universität  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein



**Studien zur interdisziplinären Versorgung angeborener und  
erworbener Gerinnungsstörungen bei Neugeborenen Kindern,  
Jugendlichen und jungen Erwachsenen**

Kumulative Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi für das  
Fach Kinder- und Jugendmedizin der Medizinischen Fakultät der Ludwig-  
Maximilians-Universität München vorgelegt von

**Dr. med. Dr. med univ. Martin Olivieri**

aus Sterzing (IT)

2021

# Inhaltsverzeichnis zur Kumulativen Habilitationsschrift

1. Einleitende Zusammenfassung	3
1.1. Allgemeines	3
1.1.1. Altersabhängige Normalwerte	4
1.1.2. Präoperative Diagnostik	4
1.2. angeborener Gerinnungsstörungen	7
1.2.1. Hämophilie A und B	7
1.2.2. Thrombozytenfunktionsstörungen	12
1.2.3. Hereditäre Thrombophilie und Thrombosen	14
1.2.3.1. Hereditärer Antithrombin Mangel	15
1.2.3.2. Hereditärer Protein C Mangel	16
1.3. Erworbene Gerinnungsstörungen	17
1.3.1. Schlaganfall im Kindesalter	18
1.3.2. Thrombosen im Kindesalter	21
1.3.3. Kinderschutzmedizin – die komplexe Differentialdiagnose Kindesmisshandlung	24
1.4. Zusammenfassung und Ausblick	28
1.5. Literaturnachweis	30
2. Lebenslauf	34
3. Verzeichnis der wissenschaftlichen Publikationen und Buchbeiträge	38
4. Danksagung	48

# 1. Einleitende Zusammenfassung

## 1.1. Allgemeines

Gerinnungsstörungen im Kindesalter sind selten und zählen damit zu den im LMU Klinikum – Dr. von Haunerschen Kinderspital – im Fokus liegenden „rare diseases“. Die betroffenen Kinder und Jugendlichen gehören zur Gruppe der „Children with Medical Complexity - CMC“, der Gruppe der Kinder mit komplex chronischen Erkrankungen. Mit ihrer Seltenheit und Komplexität sind sie in Diagnosestellung, Interpretation von Laborwerten und zielgerichtete Therapie immer wieder eine Herausforderung. Die Versorgung von Kindern mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen bedarf einer speziellen Expertise, sowohl hinsichtlich des theoretisch-physiologischen Hintergrundes als auch hinsichtlich der praktischen, oft notfall-getriggerten therapeutischen Entscheidungen.

Pro- und antikoagulatorische Faktoren im Gerinnungssystem stehen im Kindesalter in einem, sich mit dem Lebensalter ändernden physiologischen Gleichgewicht. Störungen dieses Gleichgewichts führen entweder zu Blutungen und/oder Thrombosen und sind dabei „angeboren“ oder „erworben“ klassifiziert. Aufgrund der kleinen Fallzahlen und situativ gegebener ethischer Studiendiskrepanz fehlen die Studien, die einem gewünschten Standard mit doppelblind-randomisierten Studiendesign genügen würden.

Diagnostische und therapeutische Konzepte werden und müssen häufig von denen der Erwachsenen abgeleitet werden. Allerdings gilt es dabei, in der klinischen Präsentation, Diagnostik und Therapie die altersabhängigen Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters zu erkennen und in den care-pathways zu differenzieren.

### 1.1.1 Altersabhängige Normalwerte

„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ – dieser Leitsatz gilt insbesondere auch für die Pädiatrische Hämostaseologie. Physiologisch unterscheidet sich die Blutgerinnung des Kindes, insbesondere des Neugeborenen und des Säuglings wesentlich von der des älteren Kindes und des Erwachsenen. Reaktionskaskaden laufen zwar grundsätzlich in der gleichen Weise ab, einzelne prokoagulatorische und inhibitorische Gerinnungsfaktoren sind dabei aber erniedrigt oder erhöht. Postnatal sind beispielweise der Quickwert leicht erniedrigt und die aPTT Werte verlängert. Verursacht wird dies durch eine Erniedrigung – bis auf ca. 1/3 der Erwachsenenwerte – der Vitamin K- abhängigen Einzelfaktoren und Inhibitoren. Diese nähern sich ab dem 6. Lebensmonat den Werten des Erwachsenen an. Faktor V und VIII sind bei Geburt bereits normal, der von Willebrand-Faktor erhöht. Zur Interpretation gemessener Laborwerte ist somit die Kenntnis der altersabhängigen Normalwerte der einzelnen Faktoren und Inhibitoren unabdingbar.<sup>1-4</sup>

Im einem Review und up-date unserer Arbeitsgruppe (Kurnik K, Olivieri M. 2016) haben wir diese Besonderheiten des Kindesalters herausgearbeitet, diskutiert und die aktuellen Therapiestrategien sowohl der angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörungen im Bereich der Blutungsneigungen und Thrombosen zusammengefasst.

*Kurnik K, Bidlingmaier C, Hütker S, **Olivieri M.** Hämostaseologie in der Pädiatrie [Haemostatic disorders in children]. Haemostaseologie 2016;36:109–25. [IF: 1,828]*

### 1.1.2 Präoperative Diagnostik

Die Notwendigkeit bzw. der Sinn und/oder Unsinn einer schematisierten präoperativen Gerinnungsdiagnostik wird in der Erwachsenen- wie in der Kindermedizin seit Jahren kontrovers diskutiert. Für Erwachsene wurden Empfehlungen erarbeitet, die eine Gerinnungsdiagnostik nur bei positiver Eigen- oder Familienanamnese bzw. bei Hochrisikoperationen (z.B.

Neurochirurgie) empfehlen.<sup>5</sup> Für Kinder hingegen lagen keine Empfehlungen vor.

Dabei werden in Deutschland jährlich über 500.000 Operationen bei Kindern (Stand 2014) im Alter zwischen 0 und 15 Jahren durchgeführt.<sup>6</sup> Die Operationen im HNO Bereich (Adenotomien und/oder Tonsillektomien) stellen einen Großteil der Indikationen (109.045) dar. Wesentlicher Unterschied zur Erwachsenen Chirurgie ist, dass es sich in der Regel um elektive Eingriffe handelt und Kinder deutlich seltener an Komorbiditäten leiden. Aber auch hier müssen OP- Risiken im Voraus ausgeschlossen werden, um Komplikationen zu vermeiden.

Derzeit liegen zwar keine allgemeinen Daten zu intra- und postoperativen Blutungskomplikationen vor, allerdings treten insbesondere im Rahmen von HNO-OPs, vor allem Tonsillektomien, häufiger Blutungen auf.<sup>7</sup> Einige Studien berichten, dass es trotz geeigneter präventiver Maßnahmen bei Kindern mit bekannter Blutungsneigung in bis zu 53% zu Blutungskomplikationen kommt.<sup>8</sup> Allerdings zeigt sich im Patientenkollektiv mit perioperativer Blutung keine besondere Häufung von bisher nicht diagnostizierten Gerinnungsstörungen im Rahmen der Abklärung.<sup>9</sup>

Analog zu den Erwachsenen, bei denen präoperativ neben z.B. EKG und Röntgen Thorax häufig eine Blutentnahme mit Gerinnungsglobaltest empfohlen wird, erfolgt häufig auch bei Kindern ein solcher Gerinnungstest zur Abklärung eines möglichen Blutungsrisikos. Da aber weder die Globaltests noch eine ausführliche Anamnese das perioperative Blutungsrisiko sicher vorhersagen können, bleibt eine Blutung immer eine mögliche, klinisch zu antizipierende Komplikation. In mehreren Studien konnte dabei auch gezeigt werden, dass die durchgeführten Screening Untersuchungen häufig falsch positive Ergebnisse liefern bzw. irrelevante Gerinnungsstörungen erfassen, während relevante und häufige Gerinnungsstörungen wie z.B. das Von-Willebrand-Syndrom (VWS) schlecht erkannt werden.<sup>10</sup>

In mehreren weiteren Reviews und Originalarbeiten haben wir in unserer Arbeitsgruppe dieses perioperative Blutungsrisiko insbesondere bei Tonsillektomien und/oder Adenotomien erhoben und entsprechende Algorithmen zur perioperativen Abklärung, Risikoerfassung und rationalen Diagnostik etabliert. Unter anderem erfolgte dabei bei 100 Kindern ein Vergleich des kanadischen Pädiatrischen-Blutungsfragebogens (Pediatric Bleeding Questionnaire, PBQ) mit dem neuen ISTH-Blutungsbewertungstool (International Society on Thrombosis and Haemostasis -

Bleeding Assesment Tool, ISTH-BAT) zur Bestimmung von Blutungssymptomen in einer pädiatrischen Ambulanz.

Im Rahmen der durchgeführten Gerinnungsdiagnostik konnte bei 56 der 100 Kinder eine Blutungsneigung ausgeschlossen werden. Bei 11 bestand der Verdacht auf das Vorliegen eines möglichen VWS. Bei einem Kind konnte ein VWS Typ 1, bei 11 mit VWS Typ 2, bei fünf eine mögliche Thrombozytenfunktionsstörung und bei fünf ein leichter Einzel-Faktormangel diagnostiziert werden. Mit den beiden zusätzlich evaluierten Fragebögen konnten das Vorliegen einer milden Blutungsneigung gut erfasst werden. Die zusätzlichen Fragen zur Familienanamnese führten hingegen zu keiner signifikanten Verbesserung der Differenzierung in Vorliegen „einer Blutungsneigung“ oder „keiner Blutungsneigung“. Es zeigte sich zudem auch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verwendeten Fragebögen (ISTH BAT und PBQ) oder einfachen qualitativen Kriterien, wie z. B. Ja/Nein-Fragen zum Vorhandensein von Blutungssymptomen. Ein Blutungsscore <2 macht das Vorliegen einer Blutungsneigung unwahrscheinlich.

In allen Studien unserer Arbeitsgruppe konnten wir zeigen, dass die Erhebung einer standardisierten Blutungsanamnese mittels Fragebogen eine Blutung zwar nicht vorhersagen kann, aber klinisch valide Hinweise auf das mögliche Vorliegen gibt. Bei entsprechenden Hinweisen muss dann aber eine ausführliche und differenzierte Gerinnungsdiagnostik durchgeführt werden, da die Globalteste allein die häufigsten Gerinnungsstörungen nicht erfassen.

*Bidlingmaier C, Eberl W, Knöfler R, **Olivieri M**, Kurnik K. Haemostatic testing prior to elective surgery in children? Not always! Haemostaseologie 2009;29:64–7. [IF: n.a.]*

*Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Stelter K, Eberl W, Kries R v., Kurnik K. Postoperative bleeding in paediatric ENT surgery. First results of the German ESPED trial. Haemostaseologie 2010;30 Suppl 1:S108-11. [IF: 0,780]*

*Bidlingmaier C, Treutwein J, **Olivieri M**, Kurnik K. Repeated coagulation testing in children. Does it improve the diagnostic value? Haemostaseologie 2011;31 Suppl 1:S51-6. [IF: 1,190]*

*Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, **Olivieri M**, Kurnik K. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. J Thromb Haemost 2012;10:1335–41. [IF: 6,081]*

*Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Hütker S, Dietl S, Kurnik K. Perioperative management of hemostasis in children and adolescents. Blood Cells Mol Dis 2017;67:91–5. [IF: 1,836]*

## 1.2 Angeborene Gerinnungsstörungen

Angeborene Gerinnungsstörungen, sowohl die prokoagulatorischen als auch inhibitorischen Faktoren betreffend, gehören auch zu der Gruppe der seltenen Erkrankungen. In Abhängigkeit des Schweregrades manifestieren sie sich in unterschiedlichen Altersphasen. Während sich schwere Mangelzustände mit Restaktivitäten unter 1% (bzw. unter 10%) in der Regel im frühen Lebensalter manifestieren, zeigen sich mittelschwere und leichte Gerinnungsstörungen erst später, z.B. im Rahmen von Verletzungen, Unfällen oder Operationen. Ein schwerer Faktor II, V, VII, X oder XIII-Mangel und die Afibrinogenämie manifestieren sich beispielweise bereits im frühen Säuglingsalter mit Nabel-, Gastrointestinal-, Haut- oder selten auch intrazerebralen Blutungen.<sup>11</sup>

### 1.2.1 Hämophilie A und B

Die Hämophilie, eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, die mit einem Mangel an Faktor VIII oder IX einhergeht, wird je nach Restaktivität des Faktor VIII oder IX in eine schwere Form (< 1% Restaktivität), moderate Form (1-5% Restaktivität) und eine milde Form (>5% Restaktivität) unterteilt.<sup>12</sup> Die Inzidenz der Hämophilie A beträgt ca. 1:5.000 - 10.000, die der Hämophilie B 1:30.000 – 40.000. Dem X-chromosomal erbgen entsprechend, erkranken fast ausschließlich Männer, während Frauen als Konduktorinnen die Erkrankung an ihre Kinder vererben. In 70% der Fälle besteht eine

positive Familienanamnese. Weltweit sind laut World Federation of Hemophilia (WFH) etwa 400.000 Menschen an Hämophilie erkrankt, in Deutschland leben ca. 9000 – 10.000 Patienten mit Hämophilie A oder B.<sup>13,14</sup> 10 - 20% der Hämophilie-Patienten (Faktor VIII-/IX-Mangel), insbesondere mit der schweren Form, zeigen bereits als Neugeborene Blutungszeichen, wie ausgeprägte Kephalthämatome, subgaleatische Blutungen oder auch Hirnblutungen während der überwiegende Teil der Patienten erst in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres mit Hämatomen, insbesondere an atypischen Lokalisationen, sowie durch Schleimhaut-, Weichteil- und später mit Muskel- und Gelenkblutungen auffällt.<sup>11,13</sup>

Grundlage der Hämophilietherapie ist die Substitution des fehlenden Faktor VIII oder IX mit dem Ziel, akute Blutungen zu stillen sowie durch eine regelmäßige Substitution den Talspiegel (Faktorspiegel vor der nächsten Substitution) beim Patienten anzuheben bzw. bei der Hämophilie A durch bi-spezifische Antikörper die Funktion des Faktor VIII in der Gerinnungskaskade zu imitieren und so das Auftreten von spontanen Blutungen zu vermeiden. Das Auftreten blutungsbedingter Komplikationen, insbesondere der Hämophiliearthropathie mit deutlicher Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität und Partizipation, kann dadurch signifikant reduziert werden.<sup>15-19</sup>

In verschiedenen Studien konnte aber auch gezeigt werden, dass bereits kleinste bzw. klinisch nicht zu erkennende, subklinische Gelenkblutungen zu chronischen Schäden im Sinne einer Hämophiliearthropathie führen können. In unserer Studie untersuchten wir mittels MRT die Entwicklung früher Veränderungen in klinisch asymptomatischen Gelenken bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die eine prophylaktische Therapie erhielten. In dieser retrospektive Kohortenstudie wurden Patienten mit klinischem Nachweis einer Gelenkschädigung in einem Knöchel und einem klinisch asymptomatischen Knöchel eingeschlossen und ein MRT-Scan beider Knöchel durchführten. Die MRT-Befunde wurden mit einem 4-Punkte-Score bewertet (0 = normaler Befund und III = schwerer Gelenkschaden). Insgesamt wurden 38 MRT Untersuchungen bei 26 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, durchgeführt. Dabei zeigte sich bei der Untersuchung der klinisch unauffälligen Gelenke bei 8 Patienten (31%) ein MRT-Score von 0, 12 (46%) hatten einen Score von I, vier (15%) einen Score von II und zwei (8%) hatten einen Score von III. Die sechs Patienten mit MRT-Scores zwischen II und III hatten im Alter zwischen 2 und 15

Jahren mit einer regelmäßigen Prophylaxe begonnen. Keiner der eingeschlossenen Patienten hatte einen Inhibitor entwickelt oder vor Einschluss bzw. während der Studiendauer eine klinisch offensichtliche Blutung im asymptomatischen Knöchel dokumentiert. Im Studienverlauf zeigten fünf von 26 Patienten eine Verschlechterung der MRT-Befunde, ohne dass dabei eine klinisch manifeste Gelenkblutung auftrat. Mit dieser Studie konnten wir zeigen, dass frühe morphologische Veränderungen klinisch asymptomatischer Knöchel trotz adäquater Prophylaxe auftreten und mittels MRT nachgewiesen werden können. Dies unterstreicht nicht nur die Notwendigkeit einer regelmäßigen Prophylaxe, sondern stellt umso mehr die Diskussion über die Höhe der Talspiegel zur Vermeidung von klinischen und subklinischen Gelenksblutungen in den Vordergrund. Gleichzeitig wird die Notwendigkeit kontinuierlich funktionierender care-pathways unterstrichen.

Nicht nur regelmäßige Faktorsubstitution zur Vermeidung von Blutungen oder die Höhe der Talspiegel können die Entwicklung einer Hämophiliearthropathie beeinflussen, sondern auch Übergewicht/Adipositas kann zu einer Ausbildung von sogenannten Zielgelenken (rezidivierende Einblutungen in ein Gelenk und damit Ausbildung einer Hämophiliearthropathie) und in der Folge einer Reduktion des möglichen Bewegungsumfangs insbesondere der Gelenke der unteren Extremität führen.<sup>20</sup>

In einer retrospektiven Querschnittstudie haben wir die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in unserem Hämophiliezentrum (Promotionsarbeit Olivieri M: Übergewicht- und Adipositasprävalenz und deren sozioökonomische Aspekte bei Patienten mit angeborener Hämophilie, 2018) sowie im Vergleich dazu in sieben deutschen pädiatrischen Hämophiliezentren erfasst. Wir konnten zeigen, dass ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung auch bei Patienten mit Hämophilie Übergewicht und Adipositas zu einer zunehmenden medizinischen und wirtschaftlichen Belastung führen. Die Prävalenz für Übergewicht und Adipositas lag bei Kindern und jungen (unter 30 Jahre) Erwachsenen mit Hämophilie A in unserem untersuchten Kollektiv bei 25,2 % (n=254). Insbesondere in der Altersgruppe von 3-17 Jahren zeigte sich dabei eine doppelt so hohe Prävalenz von Adipositas (9,2%) im Vergleich zu gesunden Kindern (5,9%).<sup>21</sup> Hier kann diskutiert werden, welche Auswirkungen die Beratungen zu Bewegung/Sport in dieser vulnerablen Gruppe von Patienten haben können und

warum diese Beratungen bei gegebener Spezifität alle Aspekte von Gesundheit umfassen sollten, was im Weiteren näher beleuchtet wird.

Die wirtschaftliche Belastung durch die Hämophiliebehandlung (mittlere Kosten pro Kopf) ist in Deutschland schätzungsweise 79-mal höher als die von nicht betroffenen Personen.<sup>22</sup> Da die Substitutionsdosis im Kindesalter häufig gewichtsbasiert berechnet wird würde dies insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten aber zu einem postulierte deutlich höheren jährlichen Faktorverbrauch und damit höheren Kosten führen. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die mediane gewichtsbasierte FVIII-Dosierung bei normalgewichtigen Patienten im Gegenteil sogar signifikant höher war als bei übergewichtigen oder adipösen Patienten (96,9 vs. 72,9 I.E./kg/Woche,  $p = 0.0001$ ). Dies zeigt, dass die Dosierung nicht rein gewichtsbasiert, sondern individualisiert erfolgen und die FVIII Pharmakokinetik, körperliche Aktivität des Patienten und eine möglicherweise bereits bestehende Hämophiliearthropathie berücksichtigt werden sollte.

Zudem konnten wir zeigen, dass die jährlichen Blutungsraten trotz geringerem Verbrauch an Faktorkonzentrat bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten tendenziell niedriger sind (Median: 1; Bereich: 0–17 vs. Median: 2; Bereich: 0–28,  $p=0.057$ ). Diese niedrigeren Blutungsraten könnten neben einer geringeren sportlichen Aktivität auch durch höhere Faktorspiegel und längere Halbwertszeiten des substituierten Faktor VIII bedingt sein.

Da neben den „hämophiliebedingten“ Kosten und Problemen auch die Langzeitfolgen und die durch Übergewicht bedingte Folgeerkrankungen nicht außer Acht gelassen werden dürfen, sind interdisziplinäre, multimodale, biopsychosoziale Ansätze zur individualisierten Hämophiliebehandlung und Programme zur Gewichtsreduktion notwendig. Die in unserer Studie gezeigte zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit Hämophilie und deren Implikationen für Therapie und Therapiekosten verdeutlicht die Wichtigkeit des Themas in der aktuellen Betreuung und Behandlung.

Neben Gelenksblutungen können bei Patienten mit schweren Blutungsneigungen auch vermehrt Muskelblutungen auftreten. Aus diesem Grund werden Impfungen nach Diagnosestellung ausschließlich subkutan und nicht gemäß dem Zulassungsstatus intramuskulär empfohlen. Obwohl die Spontanmutationsrate bei Hämophilie bei

lediglich 30% liegt, wird bei vielen Kindern die Diagnose häufig erst nach den ersten 3 Grundimmunisierungen im Alter von 2-4 Monaten gestellt.<sup>23,24</sup> Ein Großteil der Patienten wird damit vermutlich vor dem Bekanntwerden der Diagnose einer Blutungsneigung intramuskulär geimpft. In einer retrospektiven Analyse von Hochart et al. (2019) wird eine Hämatomrate von 2% bei Patienten mit Hämophilie und einer Restaktivität <2% berichtet.<sup>25</sup> Evans et al. (1990) zeigte, dass in 4% Hämatome bei Patienten mit Blutungsneigung auftreten, wobei in dieser Studie nur 53% Patienten mit schwerer Hämophilie eingeschlossen wurden.<sup>26</sup>

Derzeit existieren aber weiterhin keine einheitlichen Empfehlungen zur Injektionsart für Impfungen bei Patienten mit angeborener Blutungsneigung. Trotz fehlender Zulassung einiger in Deutschland erhältlicher Impfstoffe für die subkutane Injektion, wird diese Applikation trotzdem empfohlen und ist nach Maßgabe des Impfplans des RKIs auch möglich, obwohl in Studien nicht getestet.<sup>27</sup> Zur Erfassung des aktuellen Vorgehens bei Impfung von Patienten mit Blutungsneigung in Deutschland erfolgte eine webbasierte Befragung von hämostaseologisch tätigen Ärzten. An der Umfrage nahmen 39 Hämostaseologen (Rücklaufquote Fragebogen 43,5%) teil. 51% der Hämostaseologen empfehlen eine Impfung intramuskulär oder subkutan in Abhängigkeit vom Schweregrad der Blutgerinnungsstörung. 28% hingegen führen die Impfungen ausschließlich subkutan durch. 13% impfen strikt nach Zulassungsstatus, während 31% eine subkutane Injektion trotz fehlender Zulassung aber bei vorhandenen Daten zur subkutanen Applikationsmöglichkeit empfehlen. In 48% werden im Rahmen der subkutanen Injektion eines Impfstoffes außerhalb der Zulassung selten bzw. keine Komplikationen beobachtet. Bei 68% treten nach intramuskulärer Impfung selten bzw. in 32% keine Komplikationen auf. Als häufige Komplikationen nach subkutaner Injektion werden lokale Hautreaktionen (49%) und Granulome (26%), nach intramuskulärer Impfung Granulome (51%), lokale Hautreaktionen (44%) und Blutungen (33 %) angegeben. Eine entsprechende Impftiterkontrolle erfolgt nach subkutaner Impfung in 42% und nach intramuskulärer Impfung in 19%. Ein zeitlicher Abstand zwischen Faktorensubstitution und Impfung wird von 71% der Befragten eingehalten. Noch ungenutzt scheint hier die klinische Kontrolle durch den sensitiven Muskelultraschall.

Unsere Umfrage zeigt die große Diskrepanz in den Empfehlungen und der Art der Durchführung von Impfungen bei Patienten mit einer Blutungsneigung in Deutschland.

Während die meisten Ärzte eine Applikationsform der Impfung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Blutungsneigung empfehlen, impfen viele Ärzte immer noch ausschließlich subkutan unabhängig vom Zulassungsstatus des Impfstoffes. Niedrige Komplikationsraten, kein erhöhtes Risiko für die Bildung eines Hemmkörpers in Zusammenhang mit der Faktorsubstitution im Gegensatz zu früheren Meinung<sup>28</sup> sowie Empfehlungen zur „sicheren“ intramuskulären Impfung auch bei Blutungsneigung könnten und sollten hier zu einem Umdenken führen.

***Olivieri M**, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia* 2012;18:369–74. [IF: 3,17]*

***Olivieri M**, Königs C, Heller C, et al. Prevalence of Obesity in Young Patients with Severe Haemophilia and Its Potential Impact on Factor VIII Consumption in Germany. *Haemostaseologie* 2019;39:355–9. [IF: 1,345]*

*Pfrepper C, Krause M, Sigl-Kraetzig M, Königs C, Wendisch J, **Olivieri M**. Vaccination in patients with haemophilia-Results from an online survey among haemophilia treatment centres in Germany. *Haemophilia* 2019;25:e304-e306. [IF: 3,590]*

### **1.2.2 Thrombozytenfunktionsstörungen**

Plasmatische Gerinnungsstörungen zeigen sich typischerweise durch Hämatome, Gelenks- und Muskelblutungen. Petechien, Schleimhautblutungen wie Epistaxis oder Menorrhagie sind hingegen typische Zeichen für Störungen der primären Hämostase, insbesondere der Thrombozyten. Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen sind deutlich seltener als plasmatische Gerinnungsstörungen und stellen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die einerseits Teil eines Syndromkomplexes oder als eine eigenständige Blutungsneigung auftreten können. Je nach zugrundeliegenden Defekt können leichte bis schweren Symptome auftreten.

Erkrankungen wie die Thrombasthenie Glanzmann können sehr früh klinisch manifest werden, während leichte Störungen wie z.B. Freisetzungsstörungen häufig erst im Rahmen von Operationen oder Verletzungen zu einer vermehrten Blutungsneigung führen.<sup>29</sup> Im Rahmen des von unserer Arbeitsgruppe initiierten THROMKID-Qualitätsprojekt der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. (GTH) wurden in der Promotionsarbeit (Olivieri M: Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen: Diagnose und Therapie - eine Standortbestimmung In Kooperation der Medizinischen Universität Innsbruck mit dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden zur Erfassung und Beurteilung aller Kinder mit angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen in Deutschland, Österreich, Schweiz und Südtirol, 2006) an der Medizinischen Universität Innsbruck zunächst Labormethoden und die diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit hereditären Thrombozytopathien aus Deutschland, Österreich und der Schweiz erfasst. Ziel dieses Projektes war es, auf Grundlage dieser Daten evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnose und Therapie dieser seltenen Erkrankungen zu erarbeiten und ein Kompetenznetzwerk aus erfahrenen pädiatrisch-hämostaseologischen Zentren in den deutschsprachigen Ländern zu etablieren.

In der von 2005 – 2007 durchgeführten Erhebung mittels Fragebogen wurden insgesamt 41 Zentren erfasst. 37 der 41 Zentren nahmen an der Studie teil. Neben der Aggregometrie wurden der PFA-100®, die Durchflusszytometrie und die in vivo Blutungszeit am häufigsten angewendet, um Patienten mit Verdacht auf eine Thrombozytenfunktionsstörungen zu diagnostizieren. Die Erhebung veranschaulicht die Präferenzen klinischer Zentren bei der Auswahl, Durchführung und Interpretation von Thrombozytenfunktionstests. Die Studie zeigte deutlich die Notwendigkeit, bestehende Tests zu optimieren und zu standardisieren sowie neue, schnellere und zuverlässigere Tests zu entwickeln.

Basierend auf den im THROMKID Projekt erhobenen Daten wurden die Empfehlungen zur Diagnostik und zur Therapie in zwei AWMF Leitlinien zusammengefasst (*AWMF-Register Nr. 086 – 003, update 2/2018 gültig bis 27.02.2023, AWMF-Register Nr. 086 – 004, update 04/2020 gültig bis 01.04.2025.*

Knöfler R, **Oliveri M**, Weickardt S, Eberl W, Streif W. Erste Ergebnisse der THROMKID-Studie: Qualitätsprojekt zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz [First results of the THROMKID study: a quality project for the registration of children and adolescents with hereditary platelet function defects in Germany, Austria, and Switzerland]. *Haemostaseologie* 2007;27:48–53. [IF: n.a.]

Streif W, **Oliveri M**, Weickardt S, Eberl W, Knöfler R. Thromkid - a Competence Network for Functional Platelet Abnormalities: Results of a population based survey carried out by the Pediatric Group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Transfus Med Hemother* (34):56–62. [IF: 0,37]

Streif W, Streif W, **Oliveri M**, et al. Testing for inherited platelet defects in clinical laboratories in Germany, Austria and Switzerland. Results of a survey carried out by the Permanent Paediatric Group of the German Thrombosis and Haemostasis Research Society (GTH). *Platelets* 2010;21:470–8. [IF: 2,117]

Streif W, Knöfler R, **Oliveri M**, et al. Therapie hereditärer Thrombozytopathien. Interdisziplinäre S2K-Leitlinie der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V [Therapy of inherited diseases of platelet function. Interdisciplinary S2K guideline of the Permanent Paediatric Committee of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e. V.)]. *Haemostaseologie* 2014;34:269-75, quiz 276. [IF: 1,602]

S2k Leitlinie: Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien; AWMF-Register Nr. 086 – 003, update 2/2018 gültig bis 27.02.2023.

S2k Leitlinie: Therapie angeborener Thrombozytärer Erkrankungen; AWMF-Register Nr. 086 – 004, update 04/2020 gültig bis 01.04.2025

### 1.2.3 Hereditäre Thrombophilie und Thrombosen

Thrombosen treten im Kindesalter deutlich seltener auf als bei Erwachsenen. Die Inzidenz zeigt hier einerseits einen Gipfel im Neugeborenen- und Säuglingsalter und gleicht sich dann ab der Pubertät der des Erwachsenen an. Insbesondere unter

hospitalisierten und schwerkranken Neugeborenen und Kindern zeigen Studien eine Inzidenz von 5,3-24/10.000 hospitalisierten Kindern. Die Letalität der Thrombosen im Kindesalter liegt bei ca. 2,2 %, die Rezidivrate bei Neugeborenen bei 3% und bei Kindern bei 21%. Thrombosen sind – wie auch bei Erwachsenen – multifaktoriell bedingt. Während aber bei Erwachsenen arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen typischerweise zu arteriellen Verschlüssen wie Schlaganfällen oder Herzinfarkt führen, sind im Kindesalter erworbene Risikofaktoren wie zentrale Zugänge oder Immobilisation häufig primäre Ursache für Thrombosen. Angeborene Risikofaktoren erhöhen zusätzlich das Risiko einer Thrombose sind aber nur selten der alleinige Auslöser.<sup>30,31</sup> Bei schweren angeborenen Mängeln der inhibitorischen Gerinnungsfaktoren Antithrombin, Protein C und Protein S treten bereits in der Neugeborenenzeit rezidivierende und lebensbedrohliche Thrombosen auf.

### **1.2.3.1 Hereditärer Antithrombinmangel**

Antithrombin – eine Serinprotease – spielt eine entscheidende Rolle in der Regulierung der Gerinnung. Als wichtigstes Antikoagulans hemmt Antithrombin mit seinem Co-faktor Heparin hauptsächlich den Faktor Xa und Thrombin, aber auch die Faktoren IXa, XIa und XIIa.<sup>32</sup> Der hereditäre Antithrombinmangel (Typ I = quantitativ, Typ II = qualitativ) ist zwar selten, aber einer der klinisch schwersten angeborenen Thromboserisikofaktoren. Die Prävalenz liegt bei 1:500 - 1:5000 in der Bevölkerung.<sup>33</sup> Der homozygote Zustand mit einem schwerem Mangel führt in den meisten Fällen zum intrauterinen Fruchttod bzw. zum Auftreten von peri- und postnatalen Thrombosen und Embolien. Die Therapie mit Substitution von Antithrombin mit begleitender sekundärer Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin sowie anschließender lebenslanger Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten konnten in der Fallbeschreibung eines Reifgeborenen Jungen mit einer Missense-Mutation im Exon 2 des SERPINC1-Gens (Typ „Budapest 3“) und mit thrombotischen Verschluss der A. radialis und ulnaris, A. carotis interna und externa sowie der A. cerebri media aufgezeigt werden. Da dieselbe Mutation auch beim dreijährigen, bisher asymptomatischen Bruder nachgewiesen werden konnte, erfolgte auch hier eine Langzeitantikoagulation.

Die Fallbeschreibung unterstreicht, dass schwere und/oder rezidivierende perinatale Thrombosen die sofortige Abklärung eines angeborenen Antithrombin, Protein C oder S Mangels erfordern und eine lebenslange Antikoagulation zur Rezidivprophylaxe notwendig ist. Aufgrund der perinatalen Thrombose ist eine primäre Prophylaxe auch bei klinisch bisher unauffälligen Geschwistern mit derselben Mutation notwendig.

*Olivieri M, Bidlingmaier C, Schetzeck S, Borggräfe I, Geisen C, Kurnik K. Arterial thrombosis in homozygous antithrombin deficiency. Haemostaseologie 2012;32 Suppl 1:S79-82. [IF: 1,479]*

### **1.2.3.2 Hereditärer Protein C Mangel**

Neben dem schweren Antithrombinmangel führt auch ein schwerer Protein C Mangel zu perinatalen Schlaganfällen und rezidivierenden Thrombosen sowie zu bedrohlichen Zuständen mit Purpura fulminans. Die Inzidenz liegt bei 1:500.000 – 1:750.000 Lebendgeborenen/Jahr. Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Zymogen das in der Leber produziert und durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert wird. Das aktivierte Protein C bindet an Protein S und inaktiviert die Faktoren VIIIa und Va.<sup>34,35</sup>

Homozygote Protein-C-Mängel sind klinisch mit einer Purpura fulminans, mehrfachen arteriellen und venösen Thrombose sowie retinalen und Glaskörperblutungen der Augen assoziiert. Die Therapie besteht in der Substitution von Protein C Konzentrat intravenös sowie im Verlauf subkutan und anschließend die Einstellung auf eine Langzeitantikoagulation. In einer Zusammenstellung von insgesamt 14 Patienten mit schwerem Protein C Mangel konnten wir in einer internationalen Studiengruppe zeigen, dass die subkutane Protein C Substitution trotz fehlender Zulassung eine sichere und effektive Therapie darstellt. Trotz individualisierter Therapieschemata in den einzelnen Zentren ist zusammenfassend ein Dosierungsregime mit Substitution von Protein C Konzentrat subkutan mindestens alle 1-3 Tage mit Zieltalspiegeln > 0,25 IU/ml notwendig um weitere Thrombosen und das Auftreten einer Purpura fulminans zu verhindern.

Unsere Arbeitsgruppe konnte damit zeigen, dass die subkutane Protein C Substitution somit gerade bei schlechter Venensituation im Rahmen eines „off-labels-use“ eine sinnvolle und effektive Alternative zur intravenösen Substitution sein kann, bis eine orale Antikoagulation etabliert werden kann.

**Olivieri M, Kurnik K, Engelsberger I., Bidlingmaier C.** Management of subcutaneous protein C substitution in a child with severe protein C deficiency. *Haemostaseologie* (29):103–4. [IF: n.a.]

Minford A, Behnisch W, **Olivieri M**, et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency--experience from 12 centres. *Br J Haematol* 2014;164:414–21. [IF: 5,731]

### 1.3 Erworbene Gerinnungsstörungen

Zu den erworbenen Gerinnungsstörungen zählen auch bei Kindern die medikamentös induzierten Koagulopathien. Sowohl eine Blutungsneigung zum Beispiel durch Verminderung der Vitamin K-Resorption (Antibiotika), durch Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Störung der Thrombozytenfunktion oder -zahl als auch Thrombosen durch orale Kontrazeptiva, Asparaginase oder Steroide werden beobachtet.<sup>36,37</sup>

Einer Verbrauchskoagulopathie, Leberfunktionsstörungen, einem Vitamin K-Mangel, einem erworbenen Antikörper gegen Einzelfaktoren oder schweren Vaskulitiden/Vaskulopathien liegen im Kindesalter wie bei den Erwachsenen in der Regel schwere Krankheitsbilder zugrunde. Sowohl Blutungen als auch venöse und arterielle Thrombosen können hierbei ein Leitsymptom sein. Die Therapieprinzipien unterscheiden sich aber nicht wesentlich von denen Erwachsener, zumal häufig keine allgemeingültigen Therapieempfehlungen bzw. randomisiert kontrollierte Studien für Kinder vorliegen.

### 1.3.1 Schlaganfall im Kindesalter

Der Schlaganfall im Kindesalter ist mit einer Inzidenz von 1-8/100.000 eigentlich ein seltenes Ereignis, dennoch zählt er auch im Kindesalter weltweit zu den 10 häufigsten Todesursachen. Schlaganfälle können im Kindesalter prinzipiell in allen Altersstufen auftreten. Epidemiologische Daten zeigen aber insbesondere eine erhöhte Inzidenz bei Säuglingen und Vorschulkindern sowie bei Jugendlichen. Eine Vielzahl an Differentialdiagnosen mit „schlaganfallähnlichen Symptomen erschweren die zeitnahe Diagnosestellung und Therapie.<sup>38,39</sup> Fehlendes Bewusstsein zur Inzidenz, Prävalenz, den Symptomen sowie zur Akut- und Langzeittherapie des Schlaganfalls im Kindesalter sind häufige Ursachen für die Zeitverzögerung von Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung.<sup>39</sup> Unsere interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Pediatric stroke“ hat im Rahmen einer emailbasierten Umfrage unter 1697 Kinderärzten versucht dieses Bewusstsein, das Wissen und das Interesse zum Schlaganfall im Kindesalter zu erfassen.

14% der angeschriebenen Kinderärzte haben an der Umfrage teilgenommen. 46% der Teilnehmer gaben an mindestens einmal im vergangenen Jahr die Diagnose „Schlaganfall im Kindesalter“ in Betracht gezogen zu haben und 47% gaben an Kinder mit einem Schlaganfall zu betreuen. Bei Erwachsenen wird versucht, das Zeitintervall bis zur Diagnosestellung und Therapie durch „Schnelltests“ insbesondere den FAST/be-FAST Test (Face-Arm-Speech-Time-Test) zu verkürzen. Dieses Akronym wurde lediglich in 27% von den Kinderärzten korrekt zitiert obwohl eine Studie zeigt, dass dieses Tool ähnlich wie der in der Notaufnahme eingesetzte Rosier-Test (Recognition Of Stroke In The Emergency Room) mit einer Sensitivität von 78% bzw. 81% auch für den kindlichen Schlaganfall einsetzbar ist.<sup>40</sup>

Unter den Kinderärzten wurden insbesondere Hemiparese (90%), Sprachstörungen (58%), epileptische Anfälle (44%), Kopfschmerzen (40%) und Bewusstseinsstörungen (33%) als bekannte mögliche Symptome eines Schlaganfalls im Kindesalter genannt. Migräne (63%), epileptische Anfälle (39%) und Infektionen des Gehirns (31%) sind die häufigsten Differentialdiagnosen. 39% der Teilnehmer gaben an, an Fortbildungsveranstaltungen teilgenommen zu haben, 61% hatten entsprechende Literatur gelesen, 37% diskutierten dazu mit Kollegen und 25% haben eine Internetrecherche zum Thema durchgeführt.

Aus der Studie konnten wir schlussfolgern, dass der Schlaganfall im Kindesalter für Kinderärzte im niedergelassenen und stationären Bereich trotz der Seltenheit ein Thema von klinischer Bedeutung ist. Unter den Teilnehmer zeigte sich doch ein sehr fundiertes Wissen aber auch Spielraum für Verbesserung um die Zeitverzögerung von Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung und Therapie möglichst zu reduzieren. Für unsere Arbeitsgruppe bedeutet dies, Aus- und Weiterbildung als multimodalen Ansatz mit Schulungsprogrammen, regelmäßigen Fortbildungsartikel in Fachzeitschriften und webbasierte Angebote weiterzuentwickeln und zu etablieren, um möglichst viele Mitarbeiter im Gesundheitswesen zu erreichen. Zusätzlich könnten weiter, konzertierte Kinderschlaganfall-Kampagnen analog zu den öffentlichen Sensibilisierungskampagnen für Erwachsene dazu beitragen, die Betreuung von Schlaganfallkindern zu verbessern.

In der in einem weiteren Schritt von uns initiierten populations-basierten ESPED-Studie war es das Ziel, für Deutschland aussagekräftige Daten zur Inzidenzverteilung, altersspezifischen klinischen Präsentation sowie Risikofaktoren zu erheben. Neben Angaben zu zeitlichen Abläufen, durchgeführter Diagnostik und Therapie sowie der Art der Nachsorge sollte die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland abgebildet werden. Im Zeitraum von 01/2015-12/2017 wurden insgesamt 164 Kinder an ESPED gemeldet. Die höchste Inzidenz zeigte sich bei Säuglingen und Kindern im Alter von 2 Jahren sowie bei Jugendlichen (12-18 Jahre). Unabhängig vom Alter manifestierte sich der Schlaganfall bei den meisten Kindern (91%) mit fokalen Symptomen, insbesondere mit einer akuten Hemiparese. Bei Säuglingen zeigten sich zudem häufig epileptische Anfälle (57%) bei Schulkindern und Jugendlichen in 54% mehrere unspezifische Symptome. Dies ist als ein Grund anzusehen, warum bei 39% der Patienten (n=32) die Diagnose erst nach mehr als 12 Stunden diagnostiziert wurde. Als Ursache des Schlaganfalls wurden in 34% prothrombotische Risikofaktoren, in 29% kardiale Erkrankungen und in 19% Arteriopathien identifiziert. Die vorliegende Studie liefert erste populations-basierte Daten zum arteriell-ischämischen Schlaganfall im Kindesalter und spiegelt die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland wider. Es zeigt sich deutlich, dass wir weiterhin auch in Deutschland eine Verbesserung des Bewusstseins und des Wissens zum Schlaganfall im Kindesalter benötigen, um die Diagnose schneller zu stellen und Kindern zeitkritische hyperakute Therapieverfahren wie Thrombolyse und/oder Thrombektomie zu ermöglichen.

In der ESPED Studie wurden mittels eines zweiten Fragebogens neben dem Schlaganfall im Kindesalter auch neonatale arterielle ischämische Schlaganfälle (Falldefinition: Neugeborene mit Schlaganfall bis zum 28. Lebenstag, Frühgeborene wurden ausgeschlossen) erfasst. Zielsetzung war auch hier die Erhebung der jährlichen Inzidenz des perinatalen Schlaganfalls in Deutschland. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz für den perinatalen Schlaganfall in unserem Kollektiv bei 7,1/100.000 Geburten lag und somit mit anderen ähnlich populationsbasierten Studien vergleichbar ist. In 69% der Fälle manifestierte sich der Schlaganfall primär mit epileptischen Anfällen. Als weitere Symptome wurden auffällige Bewegungsmuster, respiratorische Symptome, Trinkschwäche und Lethargie genannt. Die mittlere Zeitdauer zwischen dem erstmaligen Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung betrug 2,9 Tage. Die Sensitivität des initial durchgeführten kranialen Ultraschalls betrug 69 %. Wir konnten schlussfolgern, dass der perinatale Schlaganfall eine seltene, aber relevante Erkrankung des Neugeborenen ist. Insbesondere Krampfanfälle, aber auch andere, unspezifische und klinisch- ätiologisch primär ungeklärte Symptome bedürfen einer diagnostischen Abklärung mittels Ultraschall und cMRT. Ein unauffälliger kranialer Ultraschall zum Beginn der Symptomatik schließt dabei einen Schlaganfall nicht aus. Diese Daten belegen die Notwendigkeit einer weiteren Abklärung von neonatalen epileptischen Anfällen und zeigen, dass auch hier eine MRT Diagnostik zur Diagnosestellung eines perinatalen Schlaganfalls zu fordern ist.

*Gerstl L, Heinen F, **Olivieri M**, et al. The "seagull cry": An initial sign in a child with intracranial carotid stenosis. Neurology 2016;87:850–1. [IF: 7,592]*

*Gerstl L, **Olivieri M**, Heinen F, et al. Successful mechanical thrombectomy in a three-year-old boy with cardioembolic occlusion of both the basilar artery and the left middle cerebral artery. Eur J Paediatr Neurol 2016;20:962–5. [IF: 2,013]*

***Olivieri M**, Kurnik K, Heinen F, et al. Epileptic Seizure, Postictal Hemiparesis, and Hyperleukocytosis. Glob Pediatr Health 2016;3:1-5. [IF: n.a.]*

Gerstl L, Bonfert MV, **Olivieri M**, et al. „Childhood stroke“ : Was macht den Schlaganfall beim Kind besonders? [Childhood stroke : What are the special features of childhood stroke?]. *Nervenarzt* 2017;88:1367–76. [IF: 0,738]

Klemme M, Gerstl L, **Olivieri M**, et al. Neonatal arteriell ischämischer Schlaganfall – eine Krankenhaus basierte Deutschland-weite Beobachtungsstudie [Neonatal Arterial Ischemic Stroke - A Hospital Based Active Surveillance Study in Germany]. *Klinische Paediatric* 2017;229:142–6. [IF: 0,698]

Bonfert MV, **Olivieri M**, Gerstl J, et al. Childhood Stroke: Awareness, Interest, and Knowledge Among the Pediatric Community. *Front Pediatr* 2018;6:182. [IF: 2,335]

Gerstl L, Weinberger R, **Olivieri M**, et al. Symptome des arteriell ischämischen Schlaganfalls im Kindesalter: Ergebnisse einer populationsbasierten Studie in Deutschland [Symptom patterns in childhood arterial ischemic stroke: Analysis of a population-based study in Germany]. *Klinische Paediatric* 2018;230:319–25. [IF: 0,698]

Gerstl L, Weinberger R, **Olivieri M**, et al. Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: Findings from a population-based study in Germany. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:380–6. [IF: 2,362]

Gerstl L, Weinberger R, **Olivieri M**, et al. Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany-wide surveillance study 2015-2017. *J Neurol* 2019;266:2929–4.1 [IF: 4,204]

### 1.3.2 Thrombosen im Kindesalter

In der Neugeborenenzeit zeigen sich nicht nur vermehrte arterielle Thrombosen, sondern auch venöse Thrombosen. Zentrale Venenkatheter sind dabei in ca. 14 % alleinige Ursache der Thrombose. Begünstigend wirken Situationen wie peripartale Asphyxie, Fetopathia diabetica, Exsikkose, Sepsis oder zyanotische Herzvitien. Bei älteren Kinder ist eine Prädisposition für das Auftreten einer Thrombose bei verschiedenen schweren Erkrankungen wie nephrotischem Syndrom, Colitis ulcerosa, Herzvitien und -rhythmusstörungen, Sepsis, Autoimmunerkrankungen und schwerer

Dehydratation beschrieben. Auch durch Arzneimittel können Thrombosen induziert werden. Dazu gehören insbesondere Steroide, Asparaginase und Kontrazeptiva. Klinisch zeigen sich je nach Lokalisation unterschiedliche Symptome von Beinschwellung, Verfärbung und Schmerzen bis hin zu epileptischen Anfällen. Therapieziel ist wie bei Erwachsenen die Rekanalisierung des verschlossenen Gefäßes, die Vermeidung einer Größenzunahme des Thrombus und die Verhütung weiterer Thrombosen. Wie bei Erwachsenen gibt es 3 Therapieoptionen: (a) Thrombektomie, (b) Thrombolyse, (c) Antikoagulation.

Zum Vorgehen bei thrombotischen Erkrankungen sollten die Empfehlungen der „ACCP Guidelines und ASH Guideline“ herangezogen werden.<sup>41,42</sup> Der Evidenzlevel der meisten Empfehlungen wird dort mit „2C“ angegeben, so dass auch hier die individuelle Situation des Patienten besonders berücksichtigt werden muss. Allgemeingültige Empfehlungen für Kinder fehlen.

Absteigende iliofemorale Thrombosen bei Kindern sind ein seltenes Ereignis und treten eher bei älteren Kindern (Pubertät) auf. Gemäß den Empfehlungen ist die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) Therapie der Wahl. Allerdings wird damit die Rekanalisation nicht in allen Fällen erreicht, so dass das Risiko für eine Re-Thrombose und ein postthrombotisches Syndrom deutlich erhöht sind.<sup>43</sup> Um insbesondere die venösen Klappen und deren Funktion zu erhalten wird bei Erwachsenen in vielen Fällen eine lokale, katheter-gestützte Thrombolyse durchgeführt. In unserem Fallbericht werden zwei jugendliche Mädchen (17 und 15 Jahre alt) mit akuter absteigender ilio-femoraler Thrombose vorgestellt. Die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin wurde bis zum Einsetzen eines EkoSonic Mach 4e Katheters mit ultraschall-unterstützter lokaler Thrombolyse fortgeführt. In beiden Fällen wurde nach 24 Stunden bzw. 48 Stunden eine vollständige Rekanalisation erreicht. Es traten bis auf eine kleine lokale Blutung an der Insertionsstelle keine Komplikation auf. Aufgrund des vorliegenden May-Thurner-Syndroms als mögliche Ursache für die Entstehung der Thrombose wurde in beiden Fällen ein Stent in die linke V. iliaca communis eingesetzt um Rezidivthrombosen zu vermeiden. Wir konnten zeigen, dass eine ultraschallgestützte Katheter-gesteuerte lokale Thrombolyse mit dem EkoSonic Mach 4e-System auch bei Jugendlichen/Kindern erfolgreich zur Rekanalisierung eingesetzt werden kann. Aufgrund des weiteren Wachstums, den multifaktoriellen Ursachen einer Thrombose

im Kindesalter und bisher geringen Erfahrungen zur Langzeitprognose ist die Indikation sicherlich streng zu stellen.

**Olivieri M, Kurnik K, Hoffmann F, et al. Ultrasound Assisted Endovascular Thrombolysis in Adolescents: 2 Case Reports. Pediatrics 2016;138. [IF: 5,705]**

Während die Behandlung von venösen Thrombosen in der Regel trotz fehlender Zulassung für die Anwendung im Kindesalter mit niedermolekularem Heparin durchgeführt wird, erfolgt bei arteriellen Thrombosen insbesondere im Rahmen der Rezidivprophylaxe eine Hemmung der Thrombozytenaggregation mit Acetylsalicylsäure. Zur Überwachung der Wirksamkeit dieser Aggregationshemmung stehen als Tests der primären Hämostase der PFA100® (In-vitro-Blutungszeit) und das Multiplate® (Vollblutaggregometrie) als Point-of-care Methode (POC) zur Verfügung. Ziel unserer Studie war es, die klinische Anwendbarkeit der beiden Methoden bei Kindern zu untersuchen. Wir konnten zeigen, dass sich sowohl der PFA100® und das Multiplate® sehr gut zum Monitoring der Aggregationshemmung bei Kindern eignen. Beide Geräte zeigten in unserer Studie eine nahezu gleiche Sensitivität zwischen 80% und 90% (PFA100® 88%, Multiplate® 80%) sowie eine Spezifität von etwa 90% ((PFA100® 91%, Multiplate® 90%). Auf Grund bis dato geringer Fallzahlen ist eine abschließende Bewertung (noch) nicht möglich. Um bessere Aussagen über die Anwendbarkeit bei Kindern zu ermöglichen, sind weitere Untersuchungen notwendig.

**Olivieri M, Bidlingmaier C, Calatzis A, Kurnik K. Monitoring of Anticoagulation with ASS in children by PFA100® and Multiplate®. Haemostaseologie (28(6)):72. [IF: n.a.]**

Wesentlich komplexer gestaltet sich die Therapie von Thrombosen, die im Rahmen von hoch inflammatorischen Erkrankungen mit nachfolgenden „Autoimmunphänomenen“ auftreten. Wir berichten über einen 3-jährigen Jungen, der wenige Tage nach einem leichten respiratorischen Infekt eine schwere Purpura fulminans mit Verbrauchskoagulopathie im Rahmen eines erworbenen Protein S Mangels entwickelte. Neben der Standardantikoagulation erfolgte zusätzlich die

Substitution von Protein S mittels Frischplasma (Fresh Frozen Plasma, FFP), eine Plasmapherese sowie die Gabe von Rituximab und Ecolizumab. Die Purpura fulminans war darunter zwar deutlich rückläufig aber aufgrund der schweren Nekrose war eine Teilamputation des Fußes notwendig.

Der Fallbericht zeigt eine seltene Differentialdiagnose einer schweren Purpura fulminans mit Verbrauchskoagulopathie. Die Abklärung eines septischen Krankheitsbildes wie z.B. Septischer Schock bei Meningokokkensepsis und entsprechende Volumensubstitution und antibiotische Therapie steht natürlich primär im Vordergrund, aber gerade bei fehlenden Infektionszeichen sollten seltene Erkrankungen wie z.B. ein erworbener oder angeborener Protein C oder S Mangel ausgeschlossen werden.

Ein ähnliches hyper-inflammatorisches Syndrom zeigt sich aktuell auch bei Patienten mit COVID-19. Neben einer übermäßigen Gerinnungsaktivierung, die zu einem gehäuften Auftreten von venösen Thromboembolien bei Erwachsenen führt, zeigen sich auch bei Kindern Kawasaki-ähnliche Krankheitssymptome im Sinne einer Vaskulopathie. Hier ist eine interdisziplinäre und insbesondere auch fortlaufende hämostaseologische Überwachung und Betreuung notwendig.<sup>44</sup>

*Olivieri M, Huetker S, Kurnik K, et al. Purpura fulminans – nicht immer Sepsis [Purpura fulminans - It's Not Always Sepsis]. Klinische Paediatric 2018;230:225–6. [IF: 0,698]*

### **1.3.3 Kinderschutzmedizin – die komplexe Differentialdiagnose „Kindesmisshandlung“**

In Deutschland werden jährlich ca. 3000 Fälle von Kindesmisshandlung gemeldet.<sup>45</sup> Werden Kinder mit ungewöhnlichen Verletzungen, Frakturen und insbesondere Hämatomen oder auch intrakraniellen Blutungen in der interdisziplinären Notaufnahme vorgestellt, steht primär die lückenlose Dokumentation und Notfallversorgung sowie eine stationäre Aufnahme zum Schutz der Kinder im Vordergrund. Anschließend müssen weitere Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Dazu zählen aus hämostaseologischer Sicht angeborene und erworbene Blutungsneigungen aber auch

Kollagendefekte wie das Ehlers-Danlos-Syndrom als Bindegewbserkrankung. Neben einer ausführlichen Eigen- und Familienanamnese sowie klinischen Untersuchung, sollten entsprechende Gerinnungstests durchgeführt werden, die möglichst alle Defekte der primären und sekundären Hämostase erfassen. In einer Übersichtsarbeit konnten wir eine entsprechende Empfehlung zu sinnvollen und vollständigen Diagnostik darstellen. Da die Globalteste auch hier nicht ausreichen alle Gerinnungsstörungen zu erfassen, muss analog zur „Präoperativen Diagnostik“ eine Bestimmung der Von-Willebrand-Faktoren, des Faktor XIII und der Thrombozytenfunktion erfolgen. Bei auffälligen Globaltesten muss dann eine weitere Abklärung und Bestimmung der Einzelfaktoren erfolgen. Unabhängig von der durchgeführten Diagnostik sollte stets auch daran gedacht werden, dass trotz einer vorliegenden Gerinnungsstörung zugleich auch eine Misshandlung vorliegen kann. Interdisziplinäre Fallkonferenzen in einer Kinderschutzgruppe können hier einen wesentlichen Beitrag leisten einerseits das Kindeswohl zu sichern und andererseits jede Art falscher Anschuldigungen zu vermeiden.

**Olivieri M, Kurnik K, Bidlingmaier C.** *Coagulation testing in the evaluation of suspected child abuse. Haemostaseologie 2009;29:190–2. [IF: n.a.]*

**Landgraf M, Heinen F, Olivieri M, et al.** *Shaken baby Syndrome in a young infant. Course, outcome, discussion. Z Rechtsmed. (28(6)):507–13.*

Der Habilitand ist neben seiner primär hämostaseologischen Tätigkeit eng in die Teams der Kinderintensivstation, der Notfallambulanz (ZNA – zentrale Notaufnahme) und Pediatric Stroke eingebunden und hat hier eine Reihe wichtiger und viel genutzter Fortbildungsartikel (nicht Pubmed gelistet) über die Besonderheit und das Management von Kindernotfällen verfasst.

**Wagner J, Reiter K, Olivieri M, et al.** *Ventricular fibrillation as initial rhythm in pediatric cardiac arrest by suicidal hanging. Resuscitation 2017;117:e9-e10.*

Keil J, **Olivieri M**, Hoffmann F. Das 1×1 der häufigsten Kindernotfälle. Notfallmedizin up2date. Thieme; 2013;8(02):133–47.

**Olivieri M**, Pleinert A, Gerstl L. Der Krampfanfall: ein häufiger pädiatrischer Notfall. Rettungsdienst. S+K; 2014.

**Olivieri M**, Keil J, Reuter LV, Hoffmann F, Waldherr S. Kindernotfälle – unbegründete Angst? retten! 2020; 9(02): 108-118

In mehreren Übersichtartikel und Fortbildungsbeiträgen in deutscher Sprache sowie Buchbeiträgen wurden die hämostaseologischen Besonderheiten des Kindesalters und einzelner Erkrankungen didaktisch und methodisch anschaulich dargestellt.

Kurnik K, **Olivieri M**, Bidlingmaier C. A female patient with congenital haemophilia A and an acquired type-2 inhibitor to FVIII. Haemophilia; 2008. p. 59.

**Olivieri M**, Kurnik K, Bidlingmaier C. Gerinnungsdiagnostik bei V.a. Kindesmisshandlung. Hauner Journal. 2009.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Budde U, Kurnik K. Prospective validation of a modified von Willebrand score in children. Haemophilia; 2010. p. 147.

Bidlingmaier C, Knorr S, **Olivieri M**, Kurnik K. Mild vs. severe haemophilia A: the dilemma of an underestimated disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2011. p. 694.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Budde U, Kurnik K. Prospective validation of two bleeding scores in 100 children including their families. Journal of Thrombosis and Haemostasis; 2011. p. 695.

Bidlingmaier C, Knorr S, Grote V, **Olivieri M**, Kurnik K. The medical and economic burden of mild hemophilia in comparison to the severe type: Long-term data from a single German centre. Haemophilia; 2012. p. 15.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Kurnik K. Hautblutungen bei Kindern. Monatsschrift Kinderheilkunde. Springer; 2012;160(6):538–44.

Gerstl L, **Olivieri M**, Reiter K, Heinen F. Die erste deutsche Pädiatrische Stroke Unit - eine Initiative des Hauner. Hauner J. 2014.

Abeck D, Nagel F, von Mutius E, **Olivieri M**, Kurnik K, Pfäffle R, et al. *Haut und äußeres Erscheinungsbild. Pädiatrische Differentialdiagnose mit 114 Abbildungen.* Springer-Verlag; 2014;24.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Kurnik K. *Von-Willebrand-Syndrom. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* Springer; 2014. p. 479–82.

**Olivieri M**, Kurnik K. *Petechien. Pädiatrische Differentialdiagnose.* Springer; 2014;33–5.

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Kurnik K. *Thrombosen und Thrombophilie. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* Springer; 2014. p. 495–500.

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Kurnik K. *Plasmatische Hämostasesstörungen. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* Springer; 2014. p. 483–90.

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Kurnik K, Nicolai T. *Gerinnungsstörungen. Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin.* Springer; 2014.

**Olivieri M**, Gerstl L, Borggräfe I. *Der Epileptische Anfall.* Hauner Journal. 2015.

Gerstl L, Borggräfe I, **Olivieri M**, Heinen F. *Pediatric Stroke- Arterieller ischämischer Schlaganfall im Kindesalter.* Kinder- und Jugendarzt; 2/2015

Hoffman F, Keil J, **Olivieri M**, Heinrich M. *Schmerztherapie im Kindesalter.* Hauner Journal. 2015.

Gerstl L, Heinen F, Borggräfe I, **Olivieri M**, Kurnik K, Nicolai T, Reiter K, Berweck S, Schröder AS. *Pädiatrischer Schlaganfall – ein kinderneurologischer Notfall: Klinik, Diagnostik und Therapie.* Monatsschrift Kinderheilkunde 7/2016

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Hüttker S, Kurnik K. *Akute Blutung im Kindesalter - Diagnostik und Management.* Hauner Journal 7/8 2016

Genzel-Boroviczény et al. *Checkliste Neonatologie.* 6. Auflage 2018. **Olivieri M**. *Gerinnungsstörungen*

Frenz S, · Bonfert M, ·Reiter K, ·Hübner J, ·Borggräfe I, ·**Olivieri M**, ·Gerstl L. *Akut ischämischer Schlaganfall bei einem 9-jährigen Jungen.* Monatsschrift Kinderheilkunde

**Olivieri M, Bonfert MV, Bidlingmaier C, Kurnik K, Hoffmann F\*, Reiter K, Liebig T, Heinen F, Gerstl L. Akuter ischämischer Schlaganfall im Kindesalter – ein Fall für die Interventionelle Neuroradiologie? Hauner Journal 73/74 - 2019**

**Olivieri M, Bidlingmaier C, Dietl S, Kurnik K, Hoffmann U, Cizhal M, Treitl M. Thrombosen im Kindesalter: Standardisierte Interdisziplinäre Abläufe im Dr. von Haunerschen Kinderspital – Campus Innenstadt. Hauner Journal 73/74 – 2019**

## 1.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Habilitationsschrift mit den Publikationen aus den unterschiedlichen Bereichen der Blutgerinnung zeigt wie vielfältig, integrativ und interdisziplinär das Fach der pädiatrischen Hämostaseologie ist und welche wesentlichen Beiträge geleistet werden.

Ziel dieser Habilitationsschrift ist, zu belegen, dass trotz der Seltenheit der Gerinnungsstörungen auch bei Kindern Studien, insbesondere klinische Studien durchgeführt werden können und damit zur Datenevidenz beitragen. Aufgrund geringer Fallzahlen sind randomisierte, kontrollierte Studien selbst in einem internationalen Kontext kaum möglich. Umso wichtiger sind „Real World Daten“ wie die hier dargestellten Ergebnisse im Sinne einer translationalen Forschung, eingebettet in die interdisziplinären Teams universitärer Hochleistungsmedizin. So kann Kindern mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen die bestmögliche und innovativste Diagnostik und Therapie ermöglicht werden mit dem weiteren Ziel, evidenzbasierte Therapieempfehlungen zu erarbeiten und weiter zu differenzieren. Die vorliegenden Studien haben einen wesentlichen Beitrag dazu geleistet und sind Grundlage für weitere Studien und Anträge.

Zukünftige neue Therapiemodalitäten wie z.B. Antikörper, die verschiedene Gerinnungswege inhibieren, die Gentherapie bei schweren Blutungsneigungen sowie die Zulassung der Direkten Oralen Antikoagulantien (DOAC) zeigen einerseits die Notwendigkeit einer pädiatrischen, klinischen Expertise in diesem Bereich, die durch entsprechende, strukturierte Ausbildungskonzepte erhalten und vermittelt werden

muss, sowie den Bedarf an Grundlagenforschung, translationaler und klinischer Forschung um Schritt für Schritt die nötige Evidenz zu erreichen.

## 1.5 Literaturnachweis

1. Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost* 2013;11:1850–4.
2. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72:1651–7.
3. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165–72.
4. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362–72.
5. Chee Y-L, Greaves M. Role of coagulation testing in predicting bleeding risk. *Hematol J* 2003;4:373–8.
6. Statistisches Bundesamt. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser, 2014. (<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeser/OperationenProzeduren.html>).
7. Windfuhr JP, Verspohl BC, Chen Y-S, Dahm JD, Werner JA. Post-tonsillectomy hemorrhage--some facts will never change. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:1211–8.
8. Warad D, Hussain FTN, Rao AN, Cofer SA, Rodriguez V. Haemorrhagic complications with adenotonsillectomy in children and young adults with bleeding disorders. *Haemophilia* 2015;21:e151-5.
9. Windfuhr JP, Chen Y-S, Remmert S. Unidentified coagulation disorders in post-tonsillectomy hemorrhage. *Ear Nose Throat J* 2004;83:28, 30, 32 passim.
10. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc* 2007;82:864–73.
11. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615–21.

12. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1935–9.
13. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47.
14. IQWiG. [A13-07] Therapie von Hämophilie-Patienten - Rapid Report, 2015. (<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2013/a13-07-therapie-von-haemophilie-patienten-rapid-report.3253.html>).
15. BÄK. Querschnittsleitlinie (BÄK) zu Therapie mit Blutkomponenten und Plamaderivaten - 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, 2014. ([https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf)).
16. Fischer K, Konkle B, Broderick C, Kessler CM. Prophylaxis in real life scenarios. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:106–13.
17. Fischer K, van den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia* 2003;9:376–81.
18. Fischer K. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood Transfus* 2012;10:169–73.
19. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells Mol Dis* 2017;67:81–5.
20. Soucie JM, Wang C, Siddiqi A, Kulkarni R, Recht M, Konkle BA. The longitudinal effect of body adiposity on joint mobility in young males with Haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17:196–203.
21. Schienkiewitz A, Damerow S, Schaffrath Rosario A, Kurth B-M. Body-Mass-Index von Kindern und Jugendlichen: Prävalenzen und Verteilung unter Berücksichtigung von Untergewicht und extremer Adipositas : Ergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends [Body mass index among children and adolescents: prevalences and distribution considering underweight and extreme obesity : Results of KiGGS Wave 2 and trends]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019;62:1225–34.
22. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego D-AG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:106.

- 23.** Ständige Impfkommission. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut – 2019/2020, 2019. ([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/34_19.pdf?__blob=publicationFile)).
- 24.** Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773–9.
- 25.** Hochart A, Falaise C, Huguenin Y, Meunier S. Intramuscular vaccination of haemophiliacs: Is it really a risk for bleeding? *Haemophilia* 2019;25:e322-e323.
- 26.** Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694–5.
- 27.** Robert Koch Institut. Impfen bei Blutungsneigung. ([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Stichwortliste/G/Injektionsort\\_Tabelle.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Stichwortliste/G/Injektionsort_Tabelle.pdf?__blob=publicationFile)).
- 28.** Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018;24:283–90.
- 29.** Nurden AT. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost* 2005;3:1773–82.
- 30.** Holzhauser S, Goldenberg NA, Junker R, et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study. *Blood* 2012;120:1510–5.
- 31.** Young G, Albisetti M, Bonduel M, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008;118:1373–82.
- 32.** Hunt LT, Dayhoff MO. A surprising new protein superfamily containing ovalbumin, antithrombin-III, and alpha 1-proteinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;95:864–71.
- 33.** Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia* 2008;14:1229–39.
- 34.** Knoebl PN. Human protein C concentrates for replacement therapy in congenital and acquired protein C deficiency. *Drugs Today* 2008;44:429–41.

35. Dreyfus M, Masterson M, David M, et al. Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:371–81.
36. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24–33.
37. Parker RI. Coagulopathies in the PICU: DIC and liver disease. *Crit Care Clin* 2013;29:319–33.
38. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol* 2014;13:35–43.
39. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al. Diagnostic delays in paediatric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:917–21.
40. Yock-Corrales A, Babl FE, Mosley IT, Mackay MT. Can the FAST and ROSIER adult stroke recognition tools be applied to confirmed childhood arterial ischemic stroke? *BMC Pediatr* 2011;11:93.
41. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e737S-e801S.
42. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;2:3292–316.
43. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2010;95:1952–9.
44. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7.
45. Statista. Anzahl der polizeilich erfassten Fälle von Misshandlung von Kindern in Deutschland von 2008 bis 2019. (<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/157324/umfrage/polizeilich-erfasste-faelle-der-misshandlung-von-kindern-seit-1995/>).

## 2. Lebenslauf

### Persönliche Informationen

Geboren: 23.06.1981 in Sterzing (I)

Familienstand: verheiratet, 2 Söhne, 1 Tochter

### Berufserfahrung

• Funktionsoberarzt Kinderintensivstation	Seit 5/2016
• Leiter der 1. Deutschen Pediatric Stroke Unit (Pilotprojekt)	Seit 5/2014
• Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Spez. Päd. Intensivmedizin, Hämostaseologie und Notfallmedizin am Dr. von Haunerschen Kinderspital, LMU München (Direktor: Prof. Dr. C. Klein)	Seit 3/2007
• Mitarbeiter der Abt. für Pädiatrische Hämostaseologie und Pädiatrisches Hämophiliezentrum (Leitung: Fr. PD Dr. K. Kurnik) am Dr. von Haunerschen Kinderspital, mit Mitarbeit im telefonischen Hintergrunddienst und Betreuung Notfalldepot für Faktorenkonzentrate	Seit 3/2007
• EPALS Instruktor, CRM Trainer für Pädiatrisches Simulationstraining, Notarzttätigkeit als Kindernotarzt in München und Notarzt in Sterzing	Seit 2010
• Peer Reviewer für Päd. Intensivmedizin	Seit 11/2016
• Volontariat Abt. für Anästhesie und Intensivmedizin und Abt. für Pädiatrie KH Brixen	2006/2007
• Verschiedene Praktika bei Rettungsdienst und Sozialen Organisationen	

• Assistentensprecher	2010 - 2014
• Klinikumssprecher	Seit 2014
• Vertreter der Wissenschaftlichen Mitarbeiter im Fakultätsrat der LMU	2015 - 2017

## Ausbildung

• Zusatzbezeichnung Spezielle Pädiatrische Intensivmedizin	6/2015
• Zusatzbezeichnung Hämostaseologie	1/2014
• Facharzt für Kinder und Jugendmedizin	12/2012
• Zusatzbezeichnung Notfallmedizin	10/2011
• Approbationsprüfung in Bologna (I) mit 270/270 Punkten	07/2006
• Medizinstudium an der Med. Universität Innsbruck und Promotion Gesamtnote 1,96. Doktorarbeit mit "sehr gut" bewertet	2000 - 2005
• Naturwissenschaftliches Gymnasium in Sterzing, Abschluss mit 100/100 Punkten	1995 - 2000
• Mittelschule „Vigil Raber“ in Sterzing mit Abschluss „sehr gut“	1992 – 1995
• Grundschule „K. Domanig“ in Sterzing	1987 – 1992

## Weiterbildungskurse

Mitarbeiterauswahl erfolgreich gestalten

Intensivkurs „Ärztliche Entscheidungsgrundlagen“

GCP Kurs

Lehre Exzellent! Professionalisierung von Vorlesungen, Seminaren und Prüfungen

Ignite Summer School Neurointensivmedizin

Peer Review in der Pädiatrischen Intensivmedizin

## Sprachkenntnisse

Muttersprache: Deutsch

Italienisch mit Doppelsprachigkeitsnachweis „livello A“

Englisch (verhandlungssicher)

## Doktorarbeit an der Medizinischen Universität Innsbruck

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen: Diagnose und Therapie - eine Standortbestimmung

In Kooperation der Medizinischen Universität Innsbruck mit dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden zur Erfassung und Beurteilung aller Kinder

mit angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen in Deutschland, Österreich, Schweiz und Südtirol.

Benotung: „sehr gut“ (Med. Uni Innsbruck)

### **Doktorarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München**

---

Übergewicht- und Adipositasprävalenz und deren sozioökonomische Aspekte bei Patienten mit angeborener Hämophilie.

Promotionsprüfung: 10/2018

### **Mitgliedschaften**

---

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendheilkunde (DGKJ)

Mitglied der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Mitglied der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Mitglied der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG)

Mitglied der Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG)

Mitglied der European Society of Pediatric Intensive Care Medicine (ESPNIC)

Mitglied des Deutschen Rates für Wiederbelung (GRC)

Mitglied der Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

### **Lehrtätigkeit, Vorträge, Reviewtätigkeit**

---

Seit 2013 Mentor im MeCum- Mentor Programm für Studierende

Seit 2014 Vorlesung „Pädiatrische Notfälle“ und Tutorial „Pädiatrie“ für Studenten

Vortragstätigkeit „Pädiatrische Notfälle“ für die Bayrische Landesärztekammer und das Lehrinstitut für präklinische Rettungsmedizin, ICP München, Rettungsdienst Südtirol, Schwesternunterricht Städt. Klinikum Schwabing, Berufsfeuerwehr München

Vorträge „Pädiatrische Hämostaseologie“, „Hämophilie“, „Von Willebrandsyndrom“, „Schlaganfall im Kindesalter“, „Gerinnungsmanagement beim Pädiatrischen Polytrauma“ „Rotem in der Pädiatrie“ im Rahmen verschiedener Fachtagungen, Fortbildungsveranstaltungen und nationalen und internationalen Kongressen

Reviewer für die Zeitschriften Haemophilia, Notfall und Rettungsmedizin, Thrombosis Research

### **Laufende Drittmittelprojekte und Stipendien:**

---

Firma CSL Behring, 120.000€

*Die Therapie jugendlicher Patienten mit Hämophilie im Wandel der Zeit. Untersuchungen zu Veränderungen der Therapie bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen , Erfassung der*

*Komplikationen und Blick auf die berufliche Perspektive – Erfahrungen aus der Hämophilieambulanz von 1990 bis 2012.*

*Förderung für Forschung und Lehre (LMU), 38.750€*

*Pädiatrischer und Neonataler Schlaganfall – Inzidenz, Symptome, Therapie*

*Etablierung klinischer Pathways für präklinische und klinische Erstversorgung, Diagnostik, Therapie, und Rehabilitation*

*Registerstudie – Kindlicher Schlaganfall*

*Firma CSL Behring, 60.000€, Laufzeit 2 Jahre*

*Prävalenz eines Faktor XIII Mangels bei Patienten mit schweren Thermische Traumata*

*Pfizer Global Medical Grant, 195.000€, Juni, 2020*

*ELSA PHD: Education for Life – Support & Awareness – Paediatric Haemostasis challenging Development*

  
Martin Olivieri

### 3. Verzeichnis der Wissenschaftlichen Publikationen

#### Erst-und Letztautorenschaft:

#### Originalarbeiten:

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Calatzis A, Kurnik K. Monitoring of Anticoagulation with ASS in children by PFA100® and Multiplate®. Haemostaseologie. 2008;28(6):72. doi:10.1055/s-0037-1621428 IF: n.a.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1621428>

Minford AMB, Mathias M, Morgan M, David M, Gomez NG, Behnisch W, **Olivieri M**. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency--experience from 12 centres. Br J Haematol. 2014 Feb;164(3):414-21. doi: 10.1111/bjh.12640 IF: 5,731

<https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/bjh.12640>

**Olivieri M**, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. Haemophilia. 2012 May;18(3):369-74. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02682.x IF: 3,17

<https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1365-2516.2011.02682.x>

Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, Heinen F, Schroeder AS, Bonfert MV, Borggraefe I, Tacke M, Vill K, Landgraf MN, Kurnik K, **Olivieri M**. Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: Findings from a population-based study in Germany. Eur J Paediatr Neurol. 2018 May;22(3):380-386. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.001 IF: 2,362

<https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/science/article/abs/pii/S1090379817317397?via%3Dihub>

Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, Heinen F, Sebastian Schroeder A, Veronika Bonfert M, Borggräfe I, Tacke M, Vill K, N Landgraf M, Kurnik K, **Olivieri M**. Symptom patterns in childhood arterial ischemic stroke: Analysis of a population-based study in Germany. *Klin Padiatr.* 2018 Oct;230(6):319-325. doi: 10.1055/a-0684-9794 IF: 0,698

<https://www-thieme-connect-com.emedien.uni-muenchen.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0684-9794>

**Olivieri M**, Königs, C, Horneff S, Halimeh S, Kentouche K, Knöfler R, Fischer L, Pfrepper C, Kurnik K, Bidlingmaier C. Prevalence of Obesity in Young Patients with Severe Haemophilia and Its Potential Impact on Factor VIII Consumption in Germany. *Hamostaseologie.* 2019 Nov;39(4):355-359. doi: 10.1055/s-0039-1677874 IF: 1,345

<https://www-thieme-connect-com.emedien.uni-muenchen.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1677874>

Gerstl L, Weinberger R, Heinen F, Bonfert MV, Borggräfe I, Schroeder AS, Tacke M, Landgraf MN, Vill K, Kurnik K, Sorg AL, **Olivieri M**. Arterial ischemic stroke in infants, children, and adolescents: results of a Germany-wide surveillance study 2015-2017. *J Neurol.* 2019 Dec;266(12):2929-2941. doi: 10.1007/s00415-019-09508-5 IF: 4,204

<https://link-springer-com.emedien.uni-muenchen.de/article/10.1007/s00415-019-09508-5>

**Olivieri M**, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. *Eur J Haematol.* 2020 Apr;104(4):310-317. doi: 10.1111/ejh.13378 IF: 2,217

<https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/ejh.13378>

#### **Letter:**

Pfrepper C, Krause M, Sigl-Kraetzig M, Königs C, Wendisch J, **Olivieri M**. Vaccination in patients with haemophilia-Results from an online survey among haemophilia treatment centres in Germany. *Haemophilia.* 2019 Jul;25(4):e304-e306. doi: 10.1111/hae.13781 IF: 3,590

<https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/hae.13781>

**Review:**

**Olivieri M**, Kurnik K, Bidlingmaier C. Coagulation testing in the evaluation of suspected child abuse. *Haemostaseologie*. 2009 May;29(2):190-2. doi: 10.1055/s-0037-1617017

IF: n.a.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1617017>

Kurnik K, Bidlingmaier C, Hütker S, **Olivieri M**. Blood coagulation disorders in children. *Hamostaseologie*. 2016 May 10;36(2):109-25. doi: 10.5482/HAMO-15-04-0016

IF: 1,828

[https://www.thieme-connect-com.emedien.ub.uni-](https://www.thieme-connect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/products/ejournals/abstract/10.5482/HAMO-15-04-0016)

[muenchen.de/products/ejournals/abstract/10.5482/HAMO-15-04-0016](https://www.thieme-connect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/products/ejournals/abstract/10.5482/HAMO-15-04-0016)

**Case series:**

**Olivieri M**, Kurnik K, Hoffmann F, Reiter K, Bidlingmaier C, Kuhlencordt P, Treitl M. Ultrasound assisted endovascular thrombolysis in adolescents: 2 case reports. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20160022. doi: 10.1542/peds.2016-0022 IF: 5,705

<https://pediatrics-aappublications-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/content/138/1/e20160022.long>

**Case report:**

**Olivieri M**, Kurnik K, Engelsberger I, Bidlingmaier C. Management of subcutaneous protein C substitution in a child with severe protein C deficiency. *Haemostaseologie*. 2009;29:103–4. doi: 10.1055/s-0037-1621504 IF: n.a.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1621504>

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Schetzeck S, Borggräfe I, Geisen C, Kurnik K. Arterial thrombosis in homozygous antithrombin deficiency. *Haemostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S79-82. doi: 10.1055/s-0037-1619781 IF: 1,479

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1619781>

**Olivieri M**, Kurnik K, Heinen F, Schmid I, Hoffmann F, Reiter K, Gerstl L. Epileptic Seizure, Postictal Hemiparesis, and Hyperleukocytosis. *Glob Pediatr Health*. 2016 Dec 13;3:2333794X16681934. doi: 10.1177/2333794X16681934 IF: n.a.

[https://journals-sagepub-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/10.1177/2333794X16681934?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub 0pubmed](https://journals-sagepub-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/10.1177/2333794X16681934?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub 0pubmed)

**Olivieri M**, Huetker S, Kurnik K, Bidlingmaier C, Keil J, Reiter K, Hoffmann F. Purpura fulminans - It's Not Always Sepsis. *Klin Padiatr*. 2018 Jul;230(4):225-226. *Klin Padiatr*. 2018 Jul;230(4):225-226. doi: 10.1055/s-0044-100620 IF: 0,698

<https://www.thieme-connect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0044-100620>

#### **Coautorenschaften:**

#### **Originalarbeiten:**

Knöfler R, **Olivieri M**, Weickardt S, Eberl W. Erste Ergebnisse der THROMKID-Studie-Qualitätsprojekt zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *Haemostaseologie*. 2007;27(1):48–53. doi: 10.1055/s-0037-1616899 IF: n.a.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1616899>

Streif W, **Olivieri M**, Weickardt S, Eberl W, Knöfler R. Thromkid – a Competence Network for Functional Platelet Abnormalities: Results of a Population Based Survey Carried Out by the Pediatric Group of the German Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 56-62. doi:10.1159/000097848 IF: 0,37

<https://www.karger.com/Article/Pdf/97848>

Bidlingmaier C, Eberl W, Knöfler R, **Olivieri M**, Kurnik K. Haemostatic testing prior to elective surgery in children? Not always!, *Haemostaseologie* 2009; 29(1):64-7. doi: 10.1055/s-0037-1616942 IF: n.a.

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1616942>

Streif W, **Olivieri M**, Weickardt S, Eberl W, Knöfler R. Testing for inherited platelet defects in clinical laboratories in Germany, Austria and Switzerland. Results of a survey carried out by the Permanent Paediatric Group of the German Thrombosis and Haemostasis Research Society (GTH). *Platelets*. 2010;21(6):470-8. doi: 10.3109/09537104.2010.482163 **IF: 2,117**

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09537104.2010.482163>

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Stelter K, Eberl W, von Kries R, Kurnik K. Postoperative bleeding in paediatric ENT surgery. First results of the German ESPED trial. *Haemostaseologie*. 2010;30(41):S108-11. doi: 10.1055/s-0037-1619089 **IF: 0,780**

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1619089>

Bidlingmaier C, Treutwein J, **Olivieri M**, Kurnik K. Repeated coagulation testing in children. Does it improve diagnostic value? *Haemostaseologie*. 2011;31(1):S51–6. doi: 10.1055/s-0037-1619750 **IF: 1,190**

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1619750>

Bidlingmaier C, Grote V, Budde U, **Olivieri M**, Kurnik K. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. *J Thromb Haemost*. 2012 Jul;10(7):1335-41. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04775.x **IF: 6,081**

<https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2012.04775.x>

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Hütker S, Dietl S, Kurnik K. Perioperative management of hemostasis in children and adolescents. *Blood Cells Mol Dis*. 2017 Sep;67:91-95. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.01.009

<https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/science/article/abs/pii/S1079979616301784?via%3Dihub>

**IF: 1,836**

Klemme M, Gerstl L, Weinberger R, **Olivieri M**, Flemmer A, von Kries R, Felderhoff-Müser U, Dzierko M. Neonatal Arterial Ischemic Stroke - A Hospital Based Active Surveillance Study in Germany. *Klin Padiatr.* 2017 May;229(3):142-146. doi: 10.1055/s-0043-104699 IF: 0,698

<https://www.thieme-connect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-104699>

Bonfert MV, Badura K, Gerstl J, Borggraefe I, Heinen F, Schroeder S, **Olivieri M**, Weinberger R, Landgraf MN, Vill K, Tacke M, Berweck S, Reiter K, Hoffmann F, Nicolai T, Gerstl L. Childhood Stroke: Awareness, Interest, and Knowledge Among the Pediatric Community. *Front Pediatr.* 2018 Jun 25;6:182. doi: 10.3389/fped.2018.00182 IF: 2,335

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00182/full>

#### **Review:**

Gerstl L, Bonfert MV, Nicolai T, Dieterich M, Adamczyk C, Heinen F, **Olivieri M**, Steinlin M. [Childhood stroke : What are the special features of childhoodstroke?]. *Nervenarzt.* 2017 Dec;88(12):1367-1376. doi: 10.1007/s00115-017-0435-7 IF: 0,738

<https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/article/10.1007%2Fs00115-017-0435-7>

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Hütker S, Dietl S, Kurnik K. Perioperative management of hemostasis in children and adolescents. *Blood Cells Mol Dis.* 2017 Sep;67:91-95. doi: 10.1016/j.bcmed.2017.01.009 IF: 1,836

<https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/science/article/abs/pii/S1079979616301784?via%3Dihub>

Streif W, Knöfler R, Eberl W, **Olivieri M**, Andres O, Bakchoul T, Bergmann F, et al. Therapy of inherited diseases of platelet function. Interdisciplinary S2K guideline of the Permanent Paediatric Committee of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e. V.). *Haemostaseologie.* 2014;34(4):269–75. doi: 10.5482/HAMO-2014040001 IF: 1,602

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.5482/HAMO-2014040001>

**Case series:**

Gerstl L, Heinen F, Schroeder AS, Tacke M, **Olivieri M**, Dorn F, Voll C, Borggräfe I. The “seagull cry”: an initial sign in a child with intracranial carotid stenosis. *Neurology*. 2016 Aug 23;87(8):850-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000003012 IF: 7,592

<https://n-neurology-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/content/87/8/850.long>

Gerstl L, **Olivieri M**, Heinen F, Borggraefe I, Schroeder AS, Tacke M, Vill K, Dalla-Pozza R, Reiter K, Lutz J, Brueckmann H, Janssen H. Successful mechanical thrombectomy in a three-year-old boy with cardioembolic occlusion of both the basilar artery and the left middle cerebral artery. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Nov;20(6):962-965. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.014 IF: 2,013

[https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-](https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/science/article/abs/pii/S1090379816301192?via%3Dihub)

[muenchen.de/science/article/abs/pii/S1090379816301192?via%3Dihub](https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/science/article/abs/pii/S1090379816301192?via%3Dihub)

Wagner J, Reiter K, Schön C, Keil J, Strobelt M, **Olivieri M**, Hoffmann F. Ventricular fibrillation as initial rhythm in pediatric cardiac arrest by suicidal hanging. *Resuscitation*. 2017 Aug;117:e9-e10. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.04.021

IF: 5,863

[https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-](https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/science/article/abs/pii/S0300957217301740?via%3Dihub)

[muenchen.de/science/article/abs/pii/S0300957217301740?via%3Dihub](https://www.sciencedirect-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/science/article/abs/pii/S0300957217301740?via%3Dihub)

Landgraf MN, Heinen F, Kammer B, Seubert C, **Olivieri M**, Schon C, Hoffmann F, Reiter K, Well T, Muller-Felber W. Shaken baby syndrome in a young infant. Course, outcome, discussion. *Z Rechtsmed*. 2018;28(6): 507-513 doi: 10.1007/s00194-018-0281-3

IF: 0,642

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00194-018-0281-3>

**Kumulativer IF: 68,72**

**Mittelwert: 2,08**

**Range:0,37 – 7,592**

**h-index: 8**

### **Sonstige Publikationen, Artikel und Buchbeiträge:**

Kurnik K, **Olivieri M**, Bidlingmaier C. A female patient with congenital haemophilia A and an acquired type-2 inhibitor to FVIII. *Haemophilia*; 2008. p. 59.

**Olivieri M**, Kurnik K, Bidlingmaier C. Gerinnungsdiagnostik bei V.a. Kindesmisshandlung. *Hauner Journal*. 2009.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Budde U, Kurnik K. Prospective validation of a modified von Willebrand score in children. *Haemophilia*; 2010. p. 147.

Bidlingmaier C, Knorr S, **Olivieri M**, Kurnik K. Mild vs. severe haemophilia A: the dilemma of an underestimated disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2011. p. 694.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Budde U, Kurnik K. Prospective validation of two bleeding scores in 100 children including their families. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2011. p. 695.

Bidlingmaier C, Knorr S, Grote V, **Olivieri M**, Kurnik K. The medical and economic burden of mild hemophilia in comparison to the severe type: Long-term data from a single German centre. *Haemophilia*; 2012. p. 15.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Kurnik K. Hautblutungen bei Kindern. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. Springer; 2012;160(6):538–44.

Keil J, **Olivieri M**, Hoffmann F. Das 1×1 der häufigsten Kindernotfälle. *Notfallmedizin up2date*. Thieme; 2013;8(02):133–47.

**Olivieri M**, Pleinert A, Gerstl L. Der Krampfanfall: ein häufiger pädiatrischer Notfall. *Rettungsdienst*. S+K; 2014.

Gerstl L, **Olivieri M**, Reiter K, Heinen F. Die erste deutsche Pädiatrische Stroke Unit - eine Initiative des Hauner. Hauner J. 2014.

Abeck D, Nagel F, von Mutius E, **Olivieri M**, Kurnik K, Pfäffle R, et al. Haut und äußeres Erscheinungsbild. Pädiatrische Differentialdiagnose mit 114 Abbildungen. Springer-Verlag; 2014;24.

Bidlingmaier C, **Olivieri M**, Kurnik K. Von-Willebrand-Syndrom. Therapie der Krankheiten im Kindes-und Jugendalter. Springer; 2014. p. 479–82.

**Olivieri M**, Kurnik K. Petechien. Pädiatrische Differentialdiagnose. Springer; 2014;33–5.

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Kurnik K. Thrombosen und Thrombophilie. Therapie der Krankheiten im Kindes-und Jugendalter. Springer; 2014. p. 495–500.

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Kurnik K. Plasmatische Hämostasestörungen. Therapie der Krankheiten im Kindes-und Jugendalter. Springer; 2014. p. 483–90.

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Kurnik K, Nicolai T. Gerinnungsstörungen. Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. Springer; 2014.

**Olivieri M**, Gerstl L, Borggräfe I. Der Epileptische Anfall. Hauner Journal. 2015.

Gerstl L, Borggäfe I, **Olivieri M**, Heinen F. Pediatric Stroke- Arterieller ischämischer Schlaganfall im Kindesalter. Kinder- und Jugendarzt; 2/2015

Hoffman F, Keil J, **Olivieri M**, Heinrich M. Schmerztherapie im Kindesalter. Hauner Journal. 2015.

Gerstl L, Heinen F, Borggräfe I, **Olivieri M**, Kurnik K, Nicolai T, Reiter K, Berweck S, Schröder AS. Pädiatrischer Schlaganfall – ein kinderneurologischer Notfall: Klinik, Diagnostik und Therapie. Monatsschrift Kinderheilkunde 7/2016

**Olivieri M.** Bidlingmaier C. Hüttker S. Kurnik K. Akute Blutung im Kindesalter - Diagnostik und Management. Hauner Journal 7/8 2016

Genzel-Boroviczény et al. Checkliste Neonatologie. 6. Auflage 2018. **Olivieri M.** Gerinnungsstörungen

Frenz S, Bonfert M, Reiter K, Hübner J, Borggräfe I, **Olivieri M**, Gerstl L. Akut ischämischer Schlaganfall bei einem 9-jährigen Jungen. Monatsschrift Kinderheilkunde

**Olivieri M**, Bonfert MV, Bidlingmaier C, Kurnik K, Hoffmann F\*, Reiter K, Liebig T, Heinen F, Gerstl L. Akuter ischämischer Schlaganfall im Kindesalter – ein Fall für die Interventionelle Neuroradiologie? Hauner Journal 73/74 - 2019

**Olivieri M**, Bidlingmaier C, Dietl S, Kurnik K, Hoffmann U, Cizhal M, Treitl M. Thrombosen im Kindesalter: Standardisierte Interdisziplinäre Abläufe im Dr. von Haunerschen Kinderspital – Campus Innenstadt. Hauner Journal 73/74 – 2019

## 7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein danke ich für die Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit im Dr. von Haunerschen Kinderspital am Klinikum der LMU München und die Unterstützung und Motivation als Fachmentor im Rahmen dieses Habilitationsprojektes.

Prof. Dr. med. Karin Kurnik, als Leiterin der Abteilung und geschätzter Freundin, danke ich für die wissenschaftliche Unterstützung bei allen Projekten, die kritische Diskussion der Ideen und Ergebnisse und die Möglichkeit an Ihrer Abteilung eine erstklassige Ausbildung zu erhalten.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Reinke danke ich ebenfalls für die Übernahme des Fachmentors und die Unterstützung im Rahmen des Habilitationsprojektes.

Herrn Prof. Dr. med. Florian Heinen danke ich für die Unterstützung und Förderung, für sein stets offenes Ohr, seine Ideen und Motivation.

Vielen Dank an mein Team der Abt. für Hämostaseologie und der Kinderintensivstation und für die täglich gute Zusammenarbeit, die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens und die spannenden Diskussionen.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Familie, allen voran meiner Frau Barbara und meinen 3 Kindern, Fabian, Philipp und Vivien, die ich über alles liebe. Mit ihrer Geduld und ihrem Zuspruch unterstützen sie mich maßgeblich meine Ziele zu erreichen. Meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihre Liebe, ihr Vertrauen und ihre lebenslange Unterstützung.