

**Abklärung von angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen
bei Kindern und Jugendlichen
Diagnostik – Therapie - Verlauf**

Franz Sax

2007

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Abklärung von angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen
bei Kindern und Jugendlichen
Diagnostik – Therapie - Verlauf

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Sax
aus Mühldorf am Inn

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Schramm

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christoph Bidlingmaier

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2007

1. Einleitung.....	1
1.1 Fragestellung.....	1
1.2 Aktueller Stand der Leitlinien bei chronischer Tonsillitis und adenoiden Vegetationen.....	3
1.3 Die normale Gerinnung des Kindes.....	4
1.4 Angeborene und erworbene Blutgerinnungsstörungen.....	11
1.4.1 Plasmatische Störungen.....	11
1.4.2 Thrombozytäre Störungen.....	16
1.4.3 Vaskuläre Störungen.....	18
1.5 Untersuchung des Gerinnungssystems.....	19
1.5.1 Globalteste.....	19
1.5.2 Spezielle Gerinnungsteste.....	21
2. Patientenauswahl und Studiengestaltung.....	22
3. Methoden.....	24
3.1 Präanalytische Methoden.....	24
3.1.1 Anamneseerhebung bezüglich Blutungsauffälligkeiten.....	24
3.1.2 Klinische Untersuchung.....	24
3.1.3 Technik der Blutentnahme.....	25
3.2 Labormethoden.....	25
3.2.1 Thrombozytenuntersuchungen.....	25
3.2.2 Quickwert.....	26
3.2.3 Quick-wirksame Einzelfaktoren.....	26
3.2.4 PTT-Bestimmung.....	26
3.2.5 PTT-wirksame Einzelfaktoren.....	27
3.2.6 Fibrinogen.....	27
3.2.7 Lupusinhibitor-Diagnostik.....	27
3.2.8 Willebrand-Diagnostik.....	28
3.2.9 Hepatopathie.....	29
3.3 Auswertung.....	29
3.3.1 Aktenstudium und Telefoninterview.....	29
3.3.2 Angewandte statistische Methoden.....	29
3.3.3 Definition positive Anamnese und auffällige Klinik.....	30

4.	Ergebnisse.....	31
4.1	Allgemeine statistische Daten.....	31
4.2	Vorstellungsgrund der Patienten.....	31
4.2.1	Allgemein.....	31
4.2.2	Operationsvorbereitung.....	32
4.2.3	Vorstellungsgrund Nachblutung.....	33
4.3	Die aPTT auswärts und im Zentrum.....	35
4.3.1	Die auffälligen Globalwerte.....	35
4.3.2	PTT-Kontrolle.....	35
4.3.3	Gründe der auswärtigen PTT-Bestimmung.....	37
4.4	Patienten mit bestätigter PTT-Verlängerung.....	37
4.4.1	Vorstellungsgrund der Kinder mit bestätigter PTT-Verlängerung.....	37
4.4.2	Klinisches Outcome der operierten Kinder.....	38
4.5	Patienten mit nicht bestätigter PTT-Verlängerung.....	40
4.5.1	Vorstellungsgrund der Kinder mit nicht bestätigter PTT-Verlängerung.....	40
4.5.2	Klinisches Outcome der operierten Kinder.....	40
4.6	PTT und Nachblutung aller operierten Kinder.....	41
4.7	PTT-Verlängerung im Verlauf.....	42
4.7.1	Kinder mit Lupusinhibitor und Zweitvorstellung.....	42
4.7.2	PTT-wirksame Faktoren im Vergleich.....	42
4.8	Altersabhängigkeit der Anamnese.....	45
4.8.1	Patienten jünger als zwei Jahre.....	45
4.8.2	Patienten älter als zwei Jahre.....	47
4.9	Korrelation Plättchenfunktionsanalyse und Diagnose.....	48
4.10	Häufigkeit pathologischer Befunde.....	50
4.10.1	Bei auffälligen Vorwerten.....	50
4.10.2	Bei klinischen Auffälligkeiten.....	51
4.10.3	Bei positiver Anamnese.....	51
4.10.4	Bei positiver Anamnese und klinischen Auffälligkeiten gleichzeitig.....	52
4.10.5	Bei allen Kindern mit auswärtiger PTT-Verlängerung.....	53
4.10.6	Bei den Kindern mit bestätigter PTT-Verlängerung.....	54
5.	Diskussion.....	56
6.	Zusammenfassung.....	76

7.	Literaturverzeichnis.....	78
8.	Verzeichnisse.....	86
8.1	Abkürzungen.....	86
8.2	Tabellen.....	87
8.3	Abbildungen.....	89
9.	Danksagung.....	90
10.	Veröffentlichungen.....	91
11.	Lebenslauf.....	92

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

In Deutschland werden bei Kindern und Jugendlichen pro Jahr etwa 400.000 Operationen durchgeführt (Statistisches Bundesamt 2003). Dabei dominiert die Hals-Nasen-Ohren(HNO)-Chirurgie, 31% aller Eingriffe entfallen auf Tonsillektomie (TE) und Adenotomie (AT) (Abbildung 1).

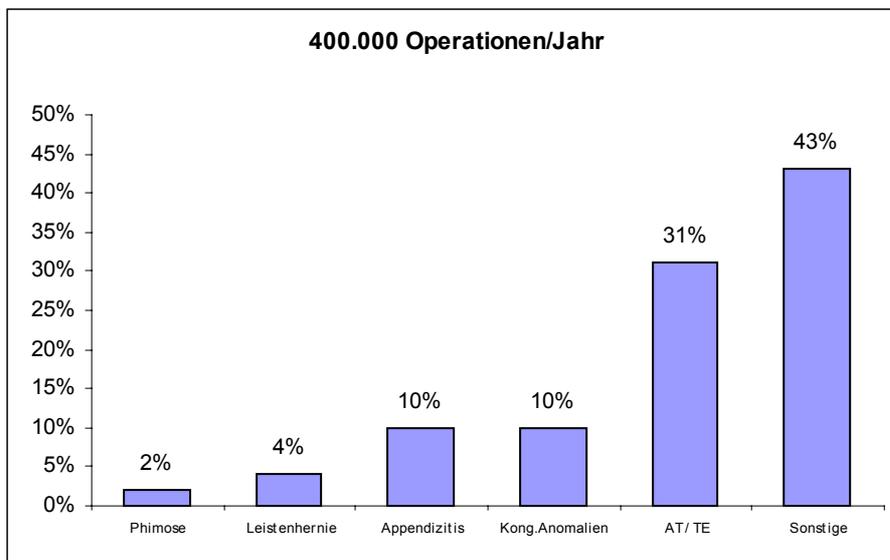


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Operationen im Kindesalter (Statistisches Bundesamt 2003)

Da Operationen im Kindes- und Jugendalter meist in elektiver Indikation durchgeführt werden, ist der Anspruch an die perioperative Risikominimierung hoch, sollte doch die Elektivität des Eingriffes ausreichend Zeit geben, mögliche Risiken zu erkennen und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Im Kindesalter tritt dabei die Identifikation von Blutungsneigungen im Vergleich zur Suche nach einer Thromboseneigung deutlich in den Vordergrund.

Um möglichst jedes Kind mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu identifizieren, hat sich eine präoperative Gerinnungsdiagnostik etabliert, die im Regelfall aus der Bestimmung der Thrombozytenzahl, der Thromboplastinzeit (Quick) und insbesondere der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) besteht. Dabei fallen bis zu 15% der Kinder mit pathologischen Werten auf (Munro et al. 1997). Obwohl diese Maßnahme nicht Evidenz basiert ist (Eberl et al. 2005) und insbesondere die aPTT weder historisch dazu gedacht war

noch inhaltlich in der Lage ist, eine Blutungsneigung zu identifizieren (Kitchens 2005), hat diese Praxis Einzug in lange Jahre gültige Leitlinien gefunden (Ganzer und Arnold 1996a und b, online), die erst in der letzten Zeit schrittweise eine Überarbeitung erfahren.

Die Aussagekraft einer aPTT-Verlängerung ist umstritten. Zahlreiche Studien haben den prädiktiven Wert der aPTT für das Auftreten von Blutungskomplikationen als gering eingeschätzt, wengleich eine endgültige Klärung dieser Frage noch aussteht (Asaf et al. 2001, Howells et al. 1997, Zwack und Derkay 1997). Durch aPTT-Verlängerungen werden eine Vielzahl nicht mit einer Blutungsneigung einhergehende Veränderungen erkannt. Da die Indikation für die häufigsten elektiven Operationen im Kindesalter, AT und TE, insbesondere auf Grund rezidivierender Infektionen gestellt wird, verwundert eine hohe Zahl falsch positiver aPTT-Verlängerungen nicht, da diese in hohem Maße von unspezifischen, nach einer Infektion oder Impfungen auftretenden Antikörpern, dem sogenannten Lupusinhibitor (LI) ohne gesicherte klinische Relevanz, beeinflusst wird.

Gleichzeitig werden aber relevante Koagulopathien durch die Bestimmung der aPTT nur unzureichend oder gar nicht erfasst. So schließt eine normale aPTT beispielsweise die häufigste angeborene Gerinnungsstörung, das von-Willebrand-Syndrom (VWS), nicht aus (Dempfle 2005).

Eine präoperative Gerinnungsdiagnostik ist auch aus ökonomischer Sicht umstritten, da sie aufgrund des geringen prädiktiven Wertes nicht kosteneffektiv ist (Derkay 2000). So kostet die laborchemische Abklärung von möglichen Gerinnungsstörungen am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München jährlich rund 200.000 Euro, bei bis zu 500 Patienten pro Jahr. Dazu kommen die Kosten für das ärztliche und pflegerische Personal bei der Untersuchung.

Die Abklärung einer auffälligen aPTT stellt in der Gerinnungssprechstunde des Dr. von Haunerschen Kinderspitals den häufigsten Zuweisungsgrund dar. Aufgrund der fraglichen Aussagekraft der aPTT zur Identifikation einer Blutungsneigung ist es Aufgabe des Gerinnungszentrums, diejenigen Kinder herauszufiltern, die tatsächlich eine relevante Koagulopathie bzw. ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen.

Die vorliegende Arbeit soll zur Beurteilung der seit Jahren standardisierten Vorgehensweise des Gerinnungszentrums am Dr. von Haunerschen Kinderspital bezüglich der Abklärung von aPTT-Verlängerungen beitragen.

Dazu soll untersucht werden, warum bei den zugewiesenen Kindern die aPTT bestimmt wurde, trotz der oben beschriebenen fraglichen Aussagekraft in Bezug auf eine Blutungsneigung. Des Weiteren sollen die auswärts gemessenen aPTT-Werte mit den im Gerinnungszentrum bestimmten Werten verglichen werden, da verschiedene Labormethoden zur aPTT-Bestimmung unterschiedliche Ergebnisse liefern und so eine Diagnosefindung zusätzlich erschwert wird. Außerdem sollen die Ergebnisse nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik nach ihrer Relevanz untersucht werden um herauszufinden, wie oft relevante Störungen der Gerinnung gefunden werden und inwiefern die aPTT zur Diagnosefindung beiträgt. Bei relevanten Koagulopathien soll untersucht werden, ob anamnestische und/oder klinische Auffälligkeiten vorlagen. In diesem Zusammenhang werden Anamnese, Klinik und Labor auf ihre Vorhersagekraft bezüglich einer Blutungsneigung verglichen.

1.2 Aktueller Stand der Leitlinien bei chronischer Tonsillitis und adenoiden Vegetationen

Die amerikanischen HNO-Leitlinien empfehlen seit Jahren ein Screening der Globalwerte nur bei den Kindern, die familienanamnestisch oder klinisch auffällig sind (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1999). Welche Untersuchungen aber nach Auffälligkeiten der Globalteste notwendig sind, ist nicht thematisiert.

Eine Bestimmung der aPTT bzw. des Quickwertes vor TE und / oder AT bei Kindern wird in den britischen Leitlinien nicht speziell empfohlen (National Institute for Clinical Excellence 2003, online).

In den deutschen HNO-Leitlinien wird aktuell noch die präoperative Bestimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit bei adenoiden Vegetationen, nicht aber bei chronischer Tonsillitis als notwendige Untersuchung angesehen. Bei chronischer Tonsillitis werden in den deutschen Leitlinien die Bestimmung der Blutsenkung, des Differentialblutbildes, des Antistreptolysintiters und des C-reaktiven Proteins (CRP), vor einer AT ein kompletter Blutungs- und Gerinnungsstatus als im Einzelfall nützlich angesehen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass eine AT ambulant durchgeführt werden kann, wohingegen eine TE in der Regel stationär zu erfolgen hat (Ganzer und Arnold 1996a und b, online). Allerdings wird in der Literatur die Durchführung der TE als One-day-Procedure vor allem bei Kindern, bei denen normalerweise kein erhöhtes Blutungsrisiko zu erwarten ist,

diskutiert (Stewart et al. 2002, Bennett et al. 2005). Nach Krishna und Lee (2001) beträgt die Blutungswahrscheinlichkeit nach TE 2-4%, die Mortalität wird mit 1:20.000 angegeben. Das Blutungsrisiko nach AT beträgt hingegen nur 0,23% (Windfuhr und Chen 2002). Insgesamt wird der größte Teil der postoperativen Blutungskomplikationen nicht durch Koagulopathien, sondern durch mit der Operation verknüpfte Risikofaktoren hervorgerufen (Myssiorek und Alvi 1996).

Leitlinien in bezug auf Blutuntersuchung	Adenoide Vegetationen	Chronische Tonsillitis
notwendige Untersuchung	Blutungs- und Gerinnungszeit (präoperativ)	-----
im Einzelfall nützlich	kompletter Blutungs- und Gerinnungsstatus (präoperativ)	Blutsenkung, Differenzialblutbild, Antistreptolysintiter, CRP
Therapie	Adenotomie (ambulant möglich)	Tonsillektomie (meist stationär)

Tabelle 1: HNO-Leitlinien (Ganzer und Arnold 1996a und b, online)

Diese Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften beruhen auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren, sind aber für Ärzte rechtlich nicht bindend (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2006, online).

Da die Diagnostik an den verschiedenen Zentren sehr unterschiedlich gehandhabt wird, entsprechen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (Auberger et al. 1999) nicht einem für Deutschland gültigen Standard. Evidenz basierte Leitlinien zur Diagnostik gibt es nicht.

Keine der Leitlinien erreicht ein über die Grundstufe hinausgehendes Niveau.

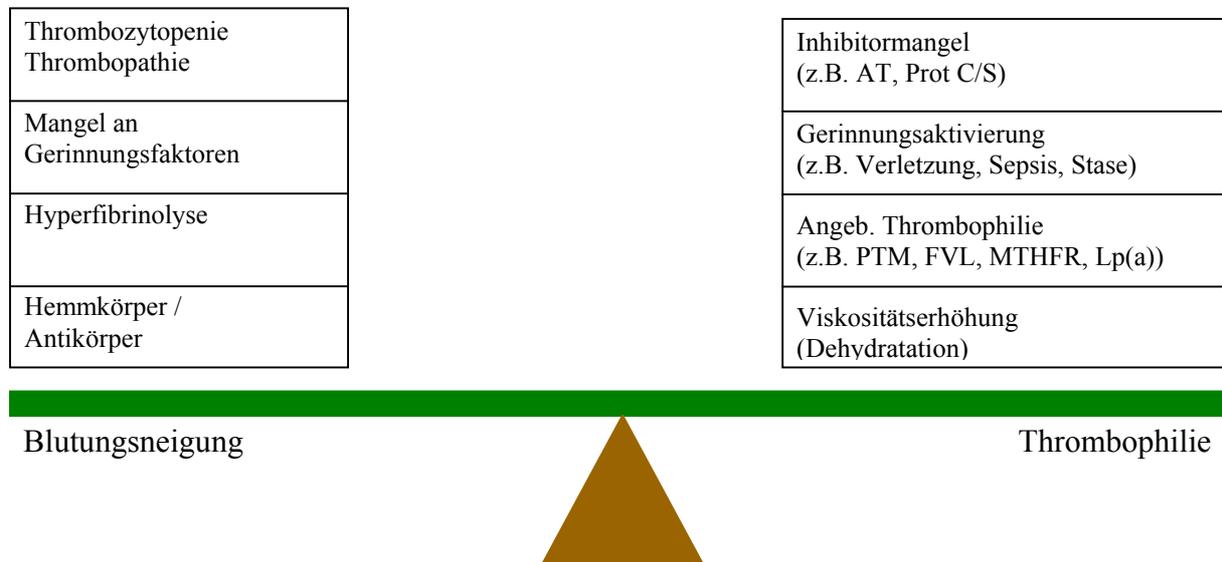
Eine endgültige Klärung kann erst dann erwartet werden, wenn alle beteiligten Fachrichtungen in einen Dialog treten und die so unterschiedlich beurteilten und zu beurteilenden Studien als Grundlage gemeinsamer Richtlinien nehmen. Bis dahin werden die einzelnen Kliniken und Ärzte ihren eigenen Vorstellungen folgen.

1.3 Die normale Gerinnung des Kindes

Die Fluidität des Blutes sowie die lokale Blutstillung bei Verletzungen wird in einem komplizierten System aus Endothel, Thrombozyten, plasmatischen prokoagulatorischen und

inhibitorischen Faktoren und dem Fibrinolyse-System durch die Blutgerinnung (Hämostase) gewährleistet (Abbildung 2). Obwohl dabei die von Rudolf Virchow aufgestellten Trias auch im Kindesalter Gültigkeit haben, unterscheidet sich die Gerinnung des Kindes, speziell des Neugeborenen und Säuglings, vom Erwachsenen. Die Kenntnis über die spezifischen altersabhängigen Normwerte der Gerinnungsfaktoren ist unentbehrlich für die Interpretation von Laboranalysen, da im jungen Alter insbesondere die Konzentrationen einzelner prokoagulatorischer oder inhibitorischer Faktoren noch nicht die Normalwerte Erwachsener erreicht haben. Im Folgenden sollen vereinfacht die Grundlagen der Hämostase im Kindesalter dargestellt werden.

Abbildung 2: Gleichgewicht der Hämostase



Primäre Hämostase

Eine Blutung nach oberflächlicher Verletzung kommt in der Regel innerhalb weniger Minuten zum Stillstand. Dies beruht auf einer Vasokonstriktion der Gefäße, einer Plättchenadhäsion und Plättchenaktivierung am Ort der Verletzung sowie der Plättchenaggregation.

Die durch Kontraktion der glatten Muskulatur der Gefäßwand hervorgerufene Vasokonstriktion, die hauptsächlich in kleineren Gefäßen effektive Wirkung zeigt, ist noch weitgehend ungeklärt. Dabei spielen auch Sekretionsprodukte aus Blutplättchen wie Serotonin und Thromboxan eine Rolle. Durch die Gefäßkontraktion allein werden Läsionen nur kurzfristig, aber nicht dauerhaft abgedichtet.

Durch Sequestrierung aus Megakaryozyten entstehen im Knochenmark die Blutplättchen (Normalwert $150 - 400 \times 10^9/l$, Durchmesser 2-4 μm). Im zirkulierenden Blut beträgt ihre Lebensdauer etwa 7-9 Tage. Einerseits bilden sie am Verletzungsort den Plättchenpropf, andererseits stellen sie die für die plasmatische Gerinnung notwendigen Phospholipide zur Verfügung. Schon kurze Zeit nach einer Gefäßläsion adhären vermehrt Plättchen an der Verletzungsstelle, bedingt durch den Kontakt mit subendothelialen Strukturen wie Kollagen. Dabei spielt das Glykoprotein GPIb als wichtigster Adhäsionsrezeptor für den von-Willebrand-Faktor (VWF) eine entscheidende Rolle, da der VWF eine Art Brücke zwischen Plättchen und Subendothel bildet. Der VWF kann auch an das Glykoprotein GPIIb/IIIa binden, das nach Aktivierung der Plättchen von diesen exprimiert wird. Durch eine defekte Plättchenadhäsion sind das VWS und das Bernard-Soulier-Syndrom gekennzeichnet. Nach der Adhäsion im Rahmen der Aktivierung, ändern die Thrombozyten ihre Form, das bedeutet, sie gehen von der Scheibenform in eine sphärische Form mit Ausläufern über. Nun kommt es zur Freisetzung von Arachidonsäure, Thromboxan A₂ und anderen Plättchensekretionsprodukten, die alle verstärkende Wirkung auf die weitere Thrombozytenaktivierung sowie den Ablauf der plasmatischen Gerinnungskaskade haben. Über die Plättchensekretionsprodukte Adenosindiphosphat (ADP) und Thromboxan A₂ kommt es schließlich zur Plättchenaggregation. Fibrinogen bildet dabei Brücken zwischen Glykoproteinrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Dieses Fibrinogen wird durch Thrombin in Fibrin umgewandelt (Heemskerk et al. 2002). Somit bestehen zwischen primärer plättchenvermittelter Hämostase und plasmatischer (sekundärer) Gerinnung zahlreiche Verbindungen.

Plasmatische prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren

Die Gerinnungsfaktoren im Blutplasma wirken als Enzyme oder Kofaktoren, gehören zu den Glykoproteinen und werden mit römischen Ziffern bezeichnet (Tabelle 2). Sie kommen im Plasma nur in geringer Konzentration vor und sind, mit Ausnahme der als Kofaktoren wirkenden Faktoren V und VIII, Serinproteasen. Höhere Konzentrationen erreicht nur Fibrinogen (Faktor I) und trägt damit erheblich zur Viskosität des Plasmas bei.

Tabelle 2: Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren

Faktor		Molekulargewicht	Plasmakonzentration (mg/dl)	Biologische Halbwertszeit (h)	Hämostatische Mindestaktivität
I	Fibrinogen	341000	200-450	110-112	50 mg/dl
II	Prothrombin	72000	5-10	41-72	20%
V	Proaccelerin	300000	~ 1	12-15	10-15 %
VII	Proconvertin	45000	~ 0,1	2-5	10%
VIII	Antihämophiles Globulin A	2-10 ⁶	0,5-1	10-18	25%
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas Faktor)	57000	0,5-0,7	18-30	20-25%
X	Stuart-Prower-Faktor	54000		20-42	20%
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent	124000	~ 0,6	10-20	15-20%
XII	Hageman-Faktor	80000	1,5-4,7	50-70	
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	340000	1,0-4,0	100-120	2-3%
VWF	Von Willebrand Faktor		2 – 10	6-12	5-30%

Die Bezeichnungen III, IV und VI werden nicht (mehr) verwendet.

Die Synthese der Gerinnungsfaktoren erfolgt mit Ausnahme des VWF, der ubiquitär im Endothel gebildet wird, in der Leber. Vitamin K ist für die Bildung der Faktoren des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX und X) notwendig.

Aufgrund der Forschungen von Maureen Andrew liegen schon lange altersabhängige Normwerte der einzelnen prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren vor (Tabelle 3)(Andrew et al. 1987, Andrew et al. 1988).

Tabelle 3: Altersnormwerte der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren sowie der Globalteste

Parameter	Frühgeborene (30. - 36. SSW)	Neugeborene (reif)	Erwachsenenwert erreicht nach
Fibrinogen (mg/dl)	240 (150-273)	280 (167-399)	bei Geburt
Faktor II (%)	45 (20-77)	48 (26-70)	6 Monaten
Faktor V (%)	88 (41-144)	72 (34-108)	bei Geburt
Faktor VII (%)	67 (21-113)	66 (28-104)	6 Monaten
Faktor VIII (%)	111 (50-213)	100 (50-178)	bei Geburt
VWF (%)	136 (78-210)	153 (50-278)	6-12 Monaten
Faktor IX (%)	35 (19-65)	53 (15-91)	6 Monaten
Faktor X (%)	41 (11-71)	40 (12-68)	6 Monaten
Faktor XI (%)	30 (8-52)	38 (10-66)	6 Monaten
Faktor XII (%)	38 (10-66)	53 (13-93)	6 Monaten
Faktor XIII (%)	70 (32-108)	76 (30-122)	1 Woche
Quick (%)	46 (35-115)	72 (50-95)	1-4 Wochen
PTT (sec)	53 (27-79)	43 (31-54)	6 Monaten

Dass auch ein Neugeborenes eine ausgeglichene und nicht zur Blutung neigende Hämostase aufweist, liegt an komplizierten Regulationsmechanismen sowie am Gleichgewicht mit ebenfalls veränderten Werten der inhibitorischen Gerinnungsfaktoren. Dies ist Gegenstand umfangreicher aktueller Forschung. Das Wissen um die Altersabhängigkeit der Normalwerte ist bedeutsam, um Missinterpretationen zu vermeiden.

Gerinnungskaskade

Die Unterscheidung in extrinsisches (exogenes) und intrinsisches (endogenes) Gerinnungssystem hat historische und didaktische Gründe. Aufgrund der zahlreichen Verbindungen zwischen beiden Systemen und weil die Prozesse weitgehend nebeneinander ablaufen (Zillmann et al. 2001), ist eine derart strikte Trennung nicht mehr sinnvoll und möglich. Die Trennung erlaubt zum einen ein besseres Verständnis der klassischen Gerinnungsteste wie aPTT bzw. Quicktest, zu anderen eine Zuordnung von Pathologien dieser Werte zu einzelnen Störungen der Gerinnung. Das Entscheidende ist sowohl in der klassischen Gerinnungskaskade (Macfarlane 1964), als auch im neueren zellbasierten Modell

der Gerinnung (Hoffman und Monroe 2001), dass nach Aktivierung der Gerinnung durch Kontakt mit einer Fremdoberfläche oder Gewebefaktor Thrombin gebildet wird, welches dann die Umwandlung von Fibrinogen in stabiles Fibrin bewirkt (Preissner 2004). Am Ende der plasmatischen Gerinnung erfolgt durch Faktor XIII, der selbst nicht durch die Globalteste aPTT und Quick erfasst wird, die Quervernetzung des Fibrins (Mann 1999).

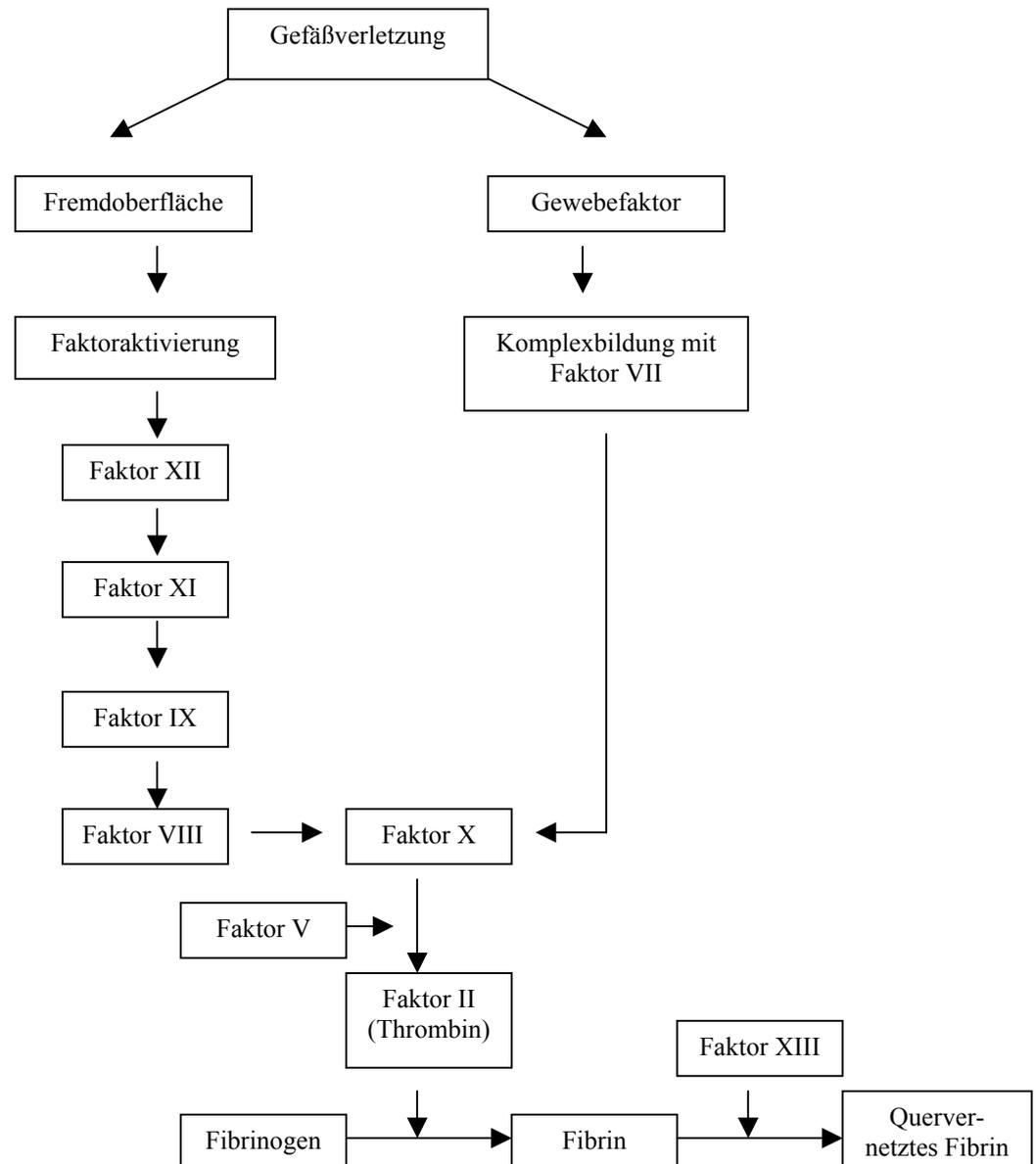


Abbildung 3: Vereinfachtes Schema der Gerinnungskaskade

Inhibitoren der Gerinnung und Fibrinolyse

Ein ausgewogenes antagonistisches System steht dem oben beschriebenen kaskadenartigen System von der Aktivierung der Gerinnung bis zur Fibrinbildung entgegen (Plow et al. 1991).

Aktivierete Gerinnungsfaktoren werden gehemmt bzw. abgebaut, überschüssiges Fibrin wird durch das fibrinolytische System gespalten.

Bei einem Defekt dieser Systeme können Thrombosen entstehen oder es kann zur Ausbildung einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommen. Antithrombin (Halbwertszeit 48-60 h), Protein C und S sind dabei die wichtigsten Inhibitoren. Antithrombin gehört zu den Serpinen (*Serinprotease Inhibitoren*) und hemmt dementsprechend Thrombin, Faktor IX, X, XI, XII sowie Kallikrein, nicht aber die Kofaktoren V und VIII. Es reagiert langsam, wobei Heparin die Reaktion stark beschleunigt (Preissner 1990). Bei Fehlen von Antithrombin ist die Wirkung von Heparin jedoch stark vermindert.

Daneben hat Protein C, dessen Synthese Vitamin K abhängig ist, eine entscheidende inhibitorische Wirkung. Dafür muss es zunächst aktiviert werden. Es ist dabei direkt an die plasmatische Gerinnung gekoppelt, da nur Thrombin ein relevanter Protein C Aktivator ist. Aktiviertes Protein C kann proteolytisch die aktivierten Faktoren V und VIII spalten und wirkt fördernd auf die Fibrinolyseaktivität, u.a. durch Inaktivierung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor. Der Gewebepasminogen Aktivator (t-PA) kann dadurch verstärkt Plasmin aus Plasminogen bilden, das als Schlüsselenzym der Fibrinolyse zu werten ist. Plasmin kann an Fibrin binden und dieses spalten. Als Bruchstücke des mit Faktor XIII quervernetzten Fibrins finden sich nun D-Dimere. Die physiologisch wirksamste Form der Plasminogenaktivierung läuft über t-PA, Plasminogen kann aber auch durch Kallikrein und Urokinase aktiviert werden. Die Altersabhängigkeit von Plasminogen, Antithrombin, Protein C und S sowie der D-Dimere ist in Tabelle 4 dargestellt (Andrew et al. 1987, Andrew et al. 1988).

Tabelle 4: Altersabhängige Normwerte der Inhibitoren sowie der Fibrinolyse

Parameter	Frühgeborene (30. - 36. SSW)	Neugeborene (reif)	Erwachsenenwert erreicht nach
Plasminogen (%)	45 (32-72)	57 (36-78)	6 Monaten
Antithrombin (%)	38 (14-62)	63 (39-87)	6 Monaten
Protein C (%)	28 (12-44)	35 (17-53)	6-12 Monaten
Protein S (%)	26 (14-38)	36 (12-60)	6-12 Monaten
D-Dimere	Schwach positiv	schwach positiv	negativ ab 2. LT

1.4 Angeborene und erworbene Blutgerinnungsstörungen

Es werden angeborene und erworbene Störungen der Hämostase unterschieden, wobei die angeborenen wesentlich seltener vorkommen. Grundsätzlich liegen die Ursachen hämorrhagischer Diathesen in einer Funktionsstörung der zellulären primären Gerinnung (Thrombozytopenie, Thrombozytose, Thrombozytopathie), der plasmatischen Gerinnung (Koagulopathie) oder der Gefäße (Vasopathien).

1.4.1 Plasmatische Störungen

In folgender Tabelle sind die wichtigsten plasmatischen Gerinnungsstörungen aufgeführt.

Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen:
autosomal rezessiv vererbte Faktorenmangelzustände
Hämophilie A (X-chromosomale Vererbung)
Hämophilie B (X-chromosomale Vererbung)
von-Willebrand-Syndrom
Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen bzw. deren Ursachen
von-Willebrand-Syndrom
Faktorendefizit durch Vitamin-K-Mangel
Faktorenmangel aufgrund Leberparenchymerkrankungen
Verdünnungskoagulopathie
Verbrauchskoagulopathie
Erworbene Hemmkörper (z.B. Lupusinhibitor)

Tabelle 5: Plasmatische Gerinnungsstörungen

Die Häufigkeiten der angeborenen Koagulopathien sind in Tabelle 6 dargestellt. In Mitteleuropa und Nordamerika kommt auf etwa 5000 männliche Neugeborene ein an Hämophilie erkranktes Kind (Soucie et al. 1998). Deutlich häufiger tritt das beide Geschlechter betreffende VWS auf. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 50 und 500 pro 100.000 Menschen (Budde et al. 2002b, Castamann et al. 2003). Laborchemisch kann ein VWS mit einer Häufigkeit von bis zu 1:100 nachgewiesen werden, klinische Relevanz im Sinne einer signifikanten Blutungsneigung erreicht es aber nur bis etwa 1:10000.

Gerinnungsstörung	Anteil	Häufigkeit
Hämophilie A/B		1 : 5000
Schwere Form	43 %	
Mittelschwere Form	26 %	
Milde Form	31 %	
Willebrand – Syndrom		1 : 500
Typ 1	56 %	
Typ 2	43 %	
Typ 3	1 %	
Schwerer Mangel an sonstigen Faktoren		1 : 100.000
Heterozygoter Mangel an sonst. Faktoren		1 : 1.000
Hereditäre Thrombopathie		1 : 250.000

Tabelle 6: Häufigkeit zu erwartender angeborener Gerinnungsstörungen

Meistens liegt den hereditären plasmatischen Gerinnungsstörungen eine Aktivitätsminderung von Gerinnungsfaktoren zugrunde. Dabei kann es sich um einen absoluten Faktorenmangel handeln oder aber auch um einen qualitativen Faktorendefekt.

Autosomal rezessiv vererbter Mangel an Einzelfaktoren

Bei den autosomal rezessiv vererbten plasmatischen Gerinnungsstörungen handelt es sich um Mangelzustände der Faktoren I, II, V, VII, X, XI, XII und XIII. Mit Ausnahme des Faktor XII-Mangels sind diese Störungen sehr selten. Eine entsprechende Substitution mit Fibrinogenkonzentrat bei Faktor I-Mangel, mit Frischplasma bzw. PPSB (Faktor-II-VII-IX-X-Konzentrat) bei Faktor II-, V-, VII-, X-, XI- oder XIII-Mangel ist die Therapie der Wahl. Bei Mangelzuständen des Faktors XII ist eine Substitution nicht erforderlich, da eine Blutungsneigung nicht zu erwarten ist (Edlinger et al. 1996). Stattdessen wird bei sehr niedrigen Faktor XII Aktivitäten eher ein Thromboserisiko vermutet, da Faktor XII über das Kontaktaktivierungssystem auch die Fibrinolyse-Kaskade anstößt (Foncea et al. 2001).

Hämophilie A und B

X-chromosomal rezessiv vererbbare Gerinnungsstörungen sind aufgrund des Erbgangs fast ausschließlich auf Männer beschränkt. Dabei handelt es sich um die Hämophilien A und B. Die Verteilung von Hämophilie A zu B ist 6:1 (Bergmann 2003). Man findet eine mehr oder weniger starke Aktivitätsminderung der Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) mit entsprechend schwerer Blutungsneigung (Schramm et al. 1992). Ein dementsprechend charakteristischer Laborbefund zeigt eine erheblich verlängerte PTT, einen normalen Quick-Wert und eine normale Thrombozytenzahl (Bergmann 2003). Eine

Substitutionstherapie mit Faktor VIII- bzw. IX-Konzentrat soll die Faktorenaktivität auf hämostatisch wirksame Spiegel erhöhen.

Einteilung der Hämophilie in Schweregrade	
0-1 % Faktor-VIII-bzw. -IX-Restaktivität	schwere Hämophilie
1-5 % Faktor-VIII-bzw. -IX-Restaktivität	mittelschwere Hämophilie
5-15 % Faktor-VIII-bzw. -IX-Restaktivität	milde Hämophilie
15-50 % Faktor-VIII-bzw. -IX-Restaktivität	Subhämophilie

Tabelle 7: Hämophilie-Einteilung

von-Willebrand-Syndrom

Beim VWS handelt es sich um die häufigste angeborene Erkrankung mit hämorrhagischer Diathese, deren Ursache ein quantitativer und/oder qualitativer Defekt des VWF darstellt. Dabei korreliert die Blutungsneigung der Patienten mit dem Ausmaß des Defektes. Der VWF ist ein Plasmaglykoprotein mit multimerer Struktur, der die Adhäsion von Thrombozyten untereinander sowie von Plättchen und subendotheliale Gewebe vermittelt, und den im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktor VIII stabilisiert. Das VWS wird in verschiedene Typen und Subtypen unterteilt. Die quantitativen Defekte bezeichnet man als Typ 1, die qualitativen Defekte als Typ 2. Typ 3 ist sehr selten (Tabelle 6) und ist durch ein nahezu völliges Fehlen des VWF gekennzeichnet (Sadler 1994).

Einteilung des von-Willebrand-Syndroms (nach Sadler)	
Typ	Bemerkung
Typ 1	Quantitativer Mangel des VWF
Typ 2	Qualitativ veränderter VWF
Typ 2A	Fehlen der großen VWF-Multimere, dadurch verminderte Plättchenbindung
Typ 2B	Qualitative Variante mit vermehrter Affinität für das Plättchen-GP-Ib, dadurch vermehrte Plättchenbindung
Typ 2M	Qualitative Variante mit verminderter Plättchenbindung, die nicht auf dem Fehlen hochmolekularer VWF-Multimere beruht
Typ 2N	Qualitative Variante mit verminderter Bindung von F VIII:C
Typ 3	(Nahezu) völliges Fehlen des VWF

Tabelle 8: VWS-Einteilung

Neben der hereditären Form kann das VWS auch assoziiert mit verschiedenen Erkrankungen auftreten. Ursachen für ein erworbenes VWS im Kindesalter sind Erkrankungen, die zum Verlust der gerinnungsaktiven, hochmolekularen Multimere des VWF führen (Budde et al. 2002a). Auch eine Valproat-Therapie führt zu einer VWF-Verminderung, dessen klinische Relevanz aber nicht eindeutig geklärt ist (Banerjea et al. 2002).

Erworbenes VWS - häufige Ursachen im Kindesalter
verstärkte Scherkräfte
angeborene Herzfehler
Aortenstenose
Endokarditits
Gefäßmissbildungen (z. B. M.Osler)
Beta-Thalassämie (homozygot)
Adsorption des VWF an maligne Zellklone
Myeloische Neoplasien
lymphoproliferative Erkrankungen
spezifische Proteolyse
Urämie
Ciprofloxacin
verminderte Synthese
Hypothyreose
unklar
Valproattherapie
Viruserkrankungen (insbesondere Hepatitis C)

Tabelle 9: Ursachen für erworbenes VWS (Budde et al. 2002a)

Hauptursachen erworbener plasmatischer Gerinnungsstörungen

Erworbene plasmatische Gerinnungsstörungen kommen in der Praxis wesentlich häufiger vor als die angeborenen. Dabei handelt es sich meist um Mangelzustände multipler Gerinnungsfaktoren, deren Hauptursachen im Folgenden dargestellt werden:

Hauptursachen erworbener plasmatischer Gerinnungsstörungen	Funktion	Beispiele für zugrundeliegende Erkrankung
Vitamin-K-Mangel	Vit-K notwendig für hepatische Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X	z. B. bei Störung der Fettverdauung
Leberparenchymerkrankungen	Leber ist Syntheseort der meisten Faktoren des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems	z. B. Leberzirrhose
Verdünnungskoagulopathie	Verdünnung der Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren und TZ durch Infusionslösungen oder Erythrozytenkonzentraten	z. B. bei Notfall- und Massivtransfusionen
Verbrauchskoagulopathie	entsteht in Folge einer intravasalen Fibrinolyse wegen Mangel der physiologischen Gerinnungsinhibitoren	z. B. durch Polytrauma, Sepsis, Schock
Erworbene Hemmkörper	aufreten pathologischer Gerinnungsinhibitoren, die die Aktivität von Gerinnungsfaktoren hemmen	z. B. bei immunologischen Erkrankungen, "Gesunden", Patienten mit Arzneimittelreaktionen (z. B. Penicillin)

Tabelle 10: Ursachen erworbener plasmatischer Gerinnungsstörungen

Lupusinhibitor

Bei den erworbenen Gerinnungshemmkörpern ist der sogenannte Lupusinhibitor (LI) aufgrund seiner Häufigkeit von großem Interesse. LI sind Antikörper vom IgG- und/oder IgM-Typ, die gegen Phospholipide gerichtet sind und somit die Bildung des Prothrombin-Aktivator-Komplexes stören (Mingers und Sutor 1992). Da LI die Gerinnungszeit von phospholipidabhängigen Gerinnungstests wie die aPTT verlängern, erfolgt deren Nachweis durch die Abhängigkeit der aPTT-Verlängerung durch die Art und Konzentration der eingesetzten Phospholipide der verwendeten Testsubstanz.

In der Gerinnungsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals wird die Diagnose LI dann gestellt, häufig auch ohne tatsächlichen Nachweis der oben beschriebenen Antikörper, wenn bei ansonsten normalen Werten im Labor eine aPTT-Verlängerung, sowie bei mindestens 2 der 4 Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI und XII verminderte Aktivitäten auffallen, wobei am häufigsten ein Faktor-XII-Mangel zu beobachten ist (Klinge et al. 2004). Typischerweise fallen diese pathologischen Werte meist bei in Bezug auf Blutungsereignisse symptomlosen Kindern auf und sind offensichtlich passagerer Natur. Dieser Befund wird dabei oft zufällig bei gesunden Kindern im Rahmen von Infekten bzw. bei AT- oder TE-

Voruntersuchungen entdeckt, wobei zunächst unklare aPTT-Verlängerungen auffallen. Bei der Interpretation der aPTT-Verlängerungen ist darauf zu achten, dass verschiedene aPTT-Reagenzien unterschiedlich empfindlich auf LI reagieren, sodass in verschiedenen Laboratorien stark diskrepante Werte gemessen werden (Dempfle 2005). Eine Therapie ist in diesem Zusammenhang nicht indiziert, da es sich beim LI um eine transiente Gerinnungsstörung im Labor handelt und offenbar kein erhöhtes Blutungsrisiko darstellt (Hanly 2003). Bei den meisten Kindern normalisieren sich die Faktorenaktivitäten und die aPTT wieder, teilweise nach Wochen, manchmal aber auch erst nach Jahren (Male et al. 1999). Immer wiederkehrende Infektionen bei Kindern (z.B. Tonsillitis, Rhinitis) können diese Zeitunterschiede erklären, da ein Zusammenhang zwischen LI und viralen oder bakteriellen Infektionen und damit variierenden Antikörperkonzentrationen im Blut vermutet wird (Singh et al. 1988).

Selten wird von einer Assoziation von LI mit einer Thromboseneigung bei Erwachsenen berichtet (Mingers und Sutor 1992). In diesem Zusammenhang scheinen weibliche Patienten öfter betroffen zu sein (von Scheven et al. 1996). Für Kinder liegen dazu keine validen Daten vor.

1.4.2 Thrombozytäre Störungen

Zusammen mit dem VWF sind die Blutplättchen ein wichtiger Baustein für die primäre Hämostase. Dementsprechend gibt es hämorrhagische Diathesen, die ihren Ursprung im thrombozytären Gerinnungssystem haben. Im Kindesalter übertreffen dabei die quantitativen Störungen in ihrer Häufigkeit die qualitativen Defekte.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenien können durch verminderte Plättchenproduktion oder vermehrten Thrombozytenabbau bedingt sein. Dabei kann man jeweils zwischen erworbenen und angeborenen Formen unterscheiden. Eine Übersicht gibt folgende Tabelle:

Ursachen von Thrombozytopenien

Verminderte Plättchenproduktion	
Kongenital	Mütterliche Infektion (z. B. Röteln) Folge mütterlicher Medikation bzw. Radiatio Thrombopoitin-Mangel Syndrom-Erkrankungen (z. B. Fanconi-Syndrom)
Erworben	myeloproliferative Syndrome Leukämien Knochenmarksinfiltration mit malignen Zellen Ionisierende Strahlen Mangelzustände (z. B. Vit-B12- und/oder Folsäuremangel) Infektionen (z. B. HIV, Masern, Röteln, Influenza) Medikamente (z. B. ASS, Betalctam-Antibiotika, Thiazide) Alkohol
vermehrter Thrombozytenabbau	
Kongenital	Immunologisch: beim Neugeborenen durch Übertritt von Antikörpern aus dem mütterlichen Kreislauf in den des Fetus Medikamentös-allergisch Morbus Werlhoff der Mutter Isoimmune neonatale Thrombozytopenie Nichtimmunologisch v. a. bei einer Reihe neonataler Zustände wie z. B. Erythroblastose, Fetale Unreife, Nierenvenenthrombosen, Pränatale Infektionen
Erworben	Immunologisch Medikamentös induziert (z. B. Chinin, Heparin) Posttransfusions-Purpura Morbus Werlhoff Nichtimmunologisch Infektionen (z. B. Mumps, Zytomegalie, HIV, TBC) Splénomegalie Extrakorporale Zirkulation Massive Hämorrhagie

Tabelle 11: Ursachen von Thrombozytopenien (Hiller und Riess 2002)

Thrombozytopathie

Eine Thrombozytenfunktionsstörung tritt infolge des Fehlens, einer Dysfunktion oder Antikörperblockade der Thrombozytenmembranrezeptoren auf. Eine Störung des thrombozytären Stoffwechsels kann ebenfalls die Ursache einer Thrombozytopathie sein. Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen sind sehr selten, bei den erworbenen stehen die medikamentös induzierten, wie z.B. die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Acetylsalicylsäure (ASS), im Vordergrund (Bergmann 2003).

Einige wichtige Ursachen von Thrombozytopathien sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt:

Ursachen von Thrombozytopathien

Hereditär
Syndrom-Erkrankungen (z. B. Trisomie 21)
Aspirin-like defect (Defekte Plättchenfreisetzungsreaktion)
Storage pool disease (Abnormale Plättchenfreisetzungsreaktion)
Glykogenosen
Erworben
Medikamentös induziert (z. B. ASS)
Urämie (bei schwerer Niereninsuffizienz)
Lebererkrankungen
Extrakorporale Zirkulation
Hypothyreose
Vitamin-Mangel-Zustände (B12, C)
Rauchen

Tabelle 12: Ursachen von Thrombozytopathien

1.4.3 Vaskuläre Störungen

Vasopathien können angeboren, dabei in der Regel auf strukturellen Gefäßwanddefekten beruhend oder auch erworben sein, dann meist als Folge entzündlicher oder immunologischer Veränderungen der Blutgefäße.

Erworbene Vasopathien kommen häufiger vor als die angeborenen Formen.

Der Blutungstyp ist wie bei Thrombozytopathien oder Thrombozytopenien überwiegend petechial. Zur sicheren Diagnosestellung ist eine histologische Untersuchung der Gefäßwand erforderlich.

Das häufigste angeborene Gefäßleiden ist die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler). Es kommt dabei leicht zu Blutungen aus abnormalen erweiterten kleinen Gefäßen ohne glatter Muskulatur (Teleangiektasien). Andere angeborene Gefäßerkrankungen sind sehr selten und basieren zumeist auf Bindegewebsdefekten mit vermehrter Gefäßfragilität.

Erworbene Vasopathien sind die Purpura simplex (unklare „spontane“ Hämatomneigung bei jüngeren Frauen), die Purpura senilis (eine im Alter zunehmende Gefäßfragilität verursacht ausgedehnte Hautblutungen), die infektiös und medikamentös bedingte Purpura (Blutungen durch toxische Schädigung der Gefäßwand) und die Purpura Schoenlein-Henoch (allergisch oder postinfektiös bedingte Hypersensitivitätsvaskulitis mit erhöhter Gefäßpermeabilität).

Auch Vitamin-C-Mangel (Skorbut), Diabetes mellitus oder therapeutische Corticosteroidgaben führen mitunter zur Schädigung des Gefäßsystems und damit zu Hautblutungen.

Eine Amyloidose führt zu vermehrter Gefäßfragilität und damit ebenfalls wie Erkrankungen, die mit einer Paraproteinämie einhergehen (z.B. Plasmozytom), zu Hautblutungen.

1.5 Untersuchung des Gerinnungssystem

Bei der Wahl der Gerinnungstests muss man berücksichtigen, ob das hämostatische Potential z.B. vor einem operativen Eingriff routinemäßig überprüft werden soll, oder ob eine klinisch manifeste Gerinnungsstörung besteht.

1.5.1 Globalteste

Die am häufigsten verwendeten Globalteste sind die aPTT und die Bestimmung des Quick-Wertes. Damit kann fast die gesamte plasmatische Gerinnung untersucht werden (Abbildung 4).

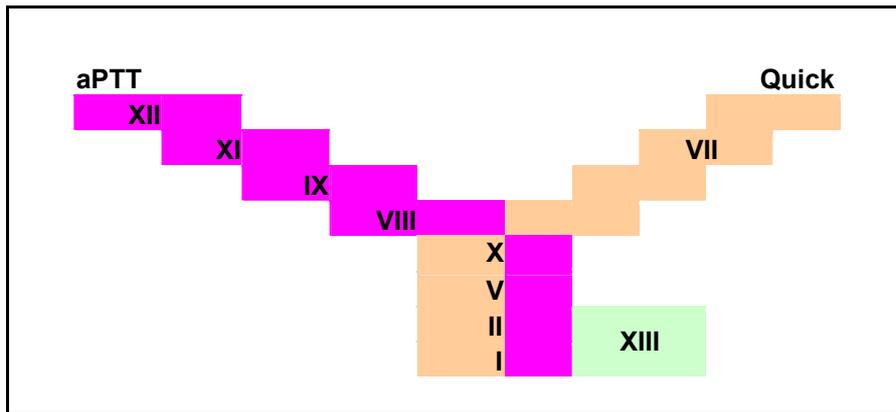


Abbildung 4: Übersicht der Screeningteste aPTT und Quick und der sie beeinflussenden Einzelfaktoren

Das extrinsische System, d.h. Faktor VII, wird hierbei durch den Quick-Wert erfasst, das intrinsische System und damit die Faktoren VIII, IX, XI und XII durch die aPTT. Störungen im Bereich der gemeinsamen Endstrecke der plasmatischen Gerinnung können sowohl mit der aPTT als auch mit dem Quick-Wert erkannt werden. Lediglich der Fibrin stabilisierende Faktor XIII stellt in diesem Zusammenhang eine Ausnahme dar.

Die aPTT, der Referenzbereich liegt je nach dem im Labor verwendeten Reagenz zwischen 30-45 Sekunden, ist u.a. der geeignete Screening-Test für die Hämophilie A und B, wobei beide eine massive aPTT-Verlängerung bewirken. Die aPTT wird zusätzlich durch bestimmte Medikamente im Plasma wie z.B. Heparin verlängert und ist dadurch ein geeigneter Test zur Überwachung einer Heparintherapie.

Zur aPTT-Bestimmung wird dem Patientenplasma im Testansatz ein aPTT-Reagenz, das einen Aktivator und ein Phospholipid als Plättchenersatz enthält, zugegeben. Nach Calciumchloridzugabe wird die Reaktionszeit bis zur Gerinnselfbildung gemessen.

Der Quickwert mit einem Normalbereich zwischen 70 und 100% wird u.a. von den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren beeinflusst und deshalb zur Überwachung einer Cumarintherapie eingesetzt. Zu dessen Bestimmung wird die zu untersuchende Plasmaprobe mit einem Quickreagenz, das Calciumthromboplastin enthält, versetzt.

Die Gerinnungszeit wird anschließend mit Hilfe einer Bezugskurve in eine Prozentangabe (Quickwert) umgerechnet.

Ein weiterer wichtiger Übersichtstest zur Frage einer Thrombozytopathie ist die Thrombozytenzählung sowie die mikroskopische Beurteilung der Plättchen in einem Blutausschlag, wobei aber Thrombozytenfunktionsstörungen, die auch bei normalen Thrombozytenzahlen vorliegen können, damit nicht immer erfasst werden. Die Thrombozytenzahl (Referenzbereich 150 bis 400x10^{9/l}) kann elektronisch ermittelt werden, wobei niedrige Thrombozytenzahlen eine mikroskopische Kontrolle erforderlich machen, da das elektronische Zählverfahren dann zu ungenau ist.

In manchen Kliniken wird zusätzlich die Blutungszeit (in-vivo) bestimmt. Allerdings ist dieser Test nur schwer zu standardisieren und damit einer großen Schwankungsbreite unterworfen (Klinge et al. 2004). Die Blutungszeit wird auch deshalb nur noch selten bestimmt, weil dadurch eine Blutungstendenz nicht sicher vorhersagbar ist (Harrison 2005). Stattdessen wird ein neuer Screening-Test, der PFA-100® der Firma Dade Behring Marburg GmbH zur Bestimmung der in-vitro-Blutungszeit propagiert, der standardisiert und zuverlässig, aber unspezifisch, Thrombozytopathien anzeigen soll (Harrison 2005). Der PFA-100® ist ein Gerät, das es ermöglicht, in wenigen Minuten die Plättchenfunktion im Zitratblut orientierend und reproduzierbar zu untersuchen. Dabei wird die Zeit gemessen, die die Thrombozyten benötigen, um während des Flusses durch eine Öffnung in einer mit Kollagen beschichteten Membran, diese Öffnung zu verschließen, wobei entweder ADP oder Epinephrin (EPI) als Stimulans zur Thrombozytenaggregation zugesetzt wird. Eine verlängerte Verschlusszeit ist demnach ein Marker für eine Thrombozytopathie oder ein VWS.

1.5.2 Spezielle Gerinnungsteste

Die Aktivitätsanalyse der einzelnen plasmatischen Gerinnungsfaktoren zählt zu den speziellen Gerinnungsuntersuchungen.

Dabei erfolgt die Bestimmung der Einzelfaktoren VIII, IX, XI und XII mit verdünntem Patientenplasma, das mit Mangelplasma vermischt wird. Im Anschluss wird die aPTT bestimmt. Da das Mangelplasma ein bekanntes Faktorendefizit enthält, kann man die Korrektur dieses Gerinnungsdefekts durch das Patientenplasma mit der Korrektur durch Normalplasma vergleichen. Der Prozentwert der Faktorenaktivität des Patientenplasmas wird dann an einer Bezugskurve abgelesen, die aus einem Plasmapool erstellt wurde.

Die Bestimmung der Aktivität der Faktoren II, V, VII und X, z.B. im Rahmen einer Quick-Erniedrigung, wird ebenfalls mit Hilfe von Mangelplasma mit bekanntem Gerinnungsdefekt durchgeführt. Dabei wird jeweils die Thromboplastinzeit bestimmt.

Zur Ermittlung des Fibrinogens (Faktor I) im Plasma wird am häufigsten, da einfach und schnell durchzuführen, die Methode nach Clauss angewandt. Dabei wird die Gerinnungszeit nach Zugabe einer Thrombinlösung zu verdünntem Plasma (1:10) gemessen.

Ein weiterer spezieller Gerinnungstest ist der Nachweis des VWF bzw. des Ristocetin-Kofaktors. Die vom VWF vermittelte Adhäsion der Thrombozyten an das Subendothel und die Plättchenagglutination wird durch das therapeutisch nicht verwendete Antibiotikum Ristocetin begünstigt, welches dementsprechend im Testansatz als Aggregationsagonist dient, um die Konzentration des VWF zu bestimmen.

Die Bestimmung von Gerinnungshemmkörpern zählt ebenfalls zu den speziellen Gerinnungstesten. Lupusantikoagulantien (LA) bzw. die synonym bezeichneten Lupusinhibitoren (Antikörper gegen Phospholipide), die meist eine zunächst unklare aPTT-Verlängerung verursachen können, werden dadurch entdeckt. Da LA die aPTT verlängern, erfolgt deren Nachweis durch die Abhängigkeit der aPTT-Verlängerung durch die Art und Konzentration der eingesetzten Phospholipide der verwendeten Testsubstanz. Dabei wird ein Plasmatauschversuch durchgeführt.

2. Patientenauswahl und Studiengestaltung

In diese retrospektive Studie wurden alle Kinder des Zeitraumes von 2001 bis 2003 miteinbezogen, die zwischen ein und 18 Jahren alt waren und sich wegen einer vermuteten Gerinnungsstörung ambulant im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München vorstellten. Ziel war es, die Akten von 500 Patienten auszuwerten.

Dabei mussten diese Kinder im Rahmen einer präoperativen Diagnostik beim niedergelassenen Arzt durch Anamnese und / oder Auffälligkeiten in den Globaltesten aufgefallen sein. Des Weiteren wurden auch alle Kinder in die Studie mit eingeschlossen, die

zum Zwecke der Abklärung einer möglichen Gerinnungsstörung unabhängig von einer geplanten Operation überwiesen wurden (Tabelle 13).

Einschlusskriterien
Kinder > 1 Jahr bis zum vollendeten 18. Lebensjahr
ambulante Vorstellung der Patienten
präoperativ auffällig (Anamnese und / oder Globalteste) bzw. Abklärung einer möglichen Gerinnungsstörung unabhängig von einer Operation

Tabelle 13: Einschlusskriterien

Die Befunde von Kindern, die sich mehrfach ambulant zu Kontrolluntersuchungen vorstellten, wurden zur Verlaufsbeobachtung herangezogen und gingen ebenfalls in die statistischen Erhebungen mit ein.

Die Untersuchungen wurden entweder von Ärzten der Gerinnungsambulanz oder von Ärzten der Allgemeinambulanz durchgeführt, wobei die Abklärung aller Kinder nach den seit Jahren standardisierten Vorgehen der Abteilung für Pädiatrische Hämostaseologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals erfolgte.

Die erhobenen Daten wurden zunächst wie außerhalb der Studie in den Patientenakten schriftlich niedergelegt. Nach deren Übertragung in eine Computerdatei wurden die Daten vor der weiteren Auswertung anonymisiert.

Ausgewertet wurden die initialen Anamnese- und Laborergebnisse, die erhobenen Diagnosen sowie der weitere klinische Verlauf in Bezug auf intra- oder postoperative Blutungsprobleme. Nicht für alle Kinder lagen Befunde aller im Labor der Haunerschen Kinderklinik möglichen Untersuchungen hämostaseologischer Parameter vor, woraus eine unterschiedliche Anzahl von Befunden pro Parameter resultierte.

3. Methoden

3.1 Präanalytische Methoden

3.1.1 Anamneseerhebung bezüglich Blutungsauffälligkeiten

Für das Vorliegen angeborener oder erworbener Gerinnungsstörungen sind Angaben zur Eigen- und Familienanamnese von Interesse.

Sie wurden bei jedem Patienten durch den aufnehmenden Arzt erfragt und in einem nicht standardisierten Anamnesebogen vermerkt.

Das Hauptaugenmerk galt hierbei den Angaben zu Patient und Blutsverwandten über bisherige Operationen und eventuelle Komplikationen, Nachblutungen bei Verletzungen, Petechien, Probleme beim Zahnwechsel, gehäuftes Auftreten von Nasenbluten oder Hämatomen und Angaben über bekannte nachgewiesene Gerinnungsstörungen.

Die Patienten wurden außerdem über deren Impfstatus befragt sowie über Infektionserkrankungen, insbesondere über aktuelle oder rezidivierende Infekte und eventuelle Medikamenteneinnahmen, die bekanntermaßen hämostaseologische Besonderheiten zeigen.

Allerdings liegt wegen der retrospektiven Auswertung der nicht standardisierten Anamnese hier eine starke Fehlerquelle vor.

3.1.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung der Patienten wurde vom aufnehmenden Arzt vor der Blutentnahme in gewohnter Weise durchgeführt und in Untersuchungsbögen dokumentiert.

Besonderheiten wie Hämatome, Petechien, Exantheme oder Verletzungen wurden notiert. Vergrößerte Lymphknoten, Auffälligkeiten in Bezug auf Lunge, Herz, Abdomen und den Hals-Nasen-Ohren Bereich wurden ebenfalls dokumentiert, um grob das Vorliegen aktueller Infektionen zu untersuchen.

3.1.3 Technik der Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte mit Sarstedt-Röhrchen der Firma Sarstedt AG & Co. Nümbrecht, Deutschland.

In Röhrchen mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) wurde Blut zur Bestimmung des Blutbildes gewonnen, für die übrigen Gerinnungsuntersuchungen wurde Blut in Röhrchen mit Natriumcitrat (Mischungsverhältnis 1:10) aufgefangen. Zur Untersuchung des Blutes im Rahmen der klinischen Chemie wurden Lithium-Heparin-Röhrchen verwendet.

Die Venenblutentnahmen wurden durch Ärzte der Gerinnungs- oder Allgemeinambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals vorgenommen.

Um den Einfluss der Blutentnahmetechnik auf die Ergebnisse der Gerinnungsanalysen so gering wie möglich zu halten, wurde auf die korrekte Blutentnahme geachtet (Tabelle 14).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">→ kurzfristige Stauung der Vene→ Verwendung der ersten Blutropfen für das Blutbild→ dann Citratröhrchen füllen und sofort mehrmals vorsichtig schwenken→ das korrekte Mischungsverhältnis beachten, d.h. bis zur Markierung füllen |
|---|

Tabelle 14: Korrekte Blutentnahme (Bergmann 2003)

3.2 Labormethoden

3.2.1 Thrombozytenuntersuchungen

Die Thrombozytenzahl (Referenzbereich $150 \text{ bis } 400 \times 10^9 / \text{l}$) wurde mit einem elektronischen Zählverfahren bestimmt. Dabei kam ein CBC-Analyser der Firma Sysmex GmbH Deutschland, Norderstedt zum Einsatz.

Außerdem wurde in einem Blutausschlag mikroskopisch die Thrombozytenmorphologie beurteilt. Als Mikroskop wurde das Axiolab der Carl Zeiss AG Deutschland, Oberkochen verwendet.

Plättchenfunktionsanalysen (PFA) wurden mit dem in Punkt 1.5.1 beschriebenen PFA-100® der Firma Dade Behring Marburg GmbH durchgeführt.

In dieser Studie wurde zur Bestimmung der Kollagen-ADP-Verschusszeit das Kit Dade PFA Collagen/ADP, zur Messung der Kollagen-EPI-Zeit das Kit Dade PFA Collagen/EPI, der Firma Dade Behring Marburg GmbH verwendet. Der im Labor ermittelte Verschusszeitnormwert des ADP-Kits wird mit < 110 Sekunden, der des EPI-Kits mit < 143 Sekunden angegeben.

3.2.2 Quickwert

Die Thromboplastinzeit wurde wie in Punkt 1.5.1 erläutert bestimmt.

Als Quickreagenz wurde in dieser Studie Thromborel S der Firma Dade Behring Marburg GmbH verwendet. Als Gerinnungsanalysator wurde der AMAX CS-190 der Amelung GmbH Lemgo eingesetzt.

Der Normbereich wird zwischen 70 und 100% angegeben.

3.2.3 Quick-wirksame Einzelfaktoren

Die Bestimmung der Aktivität der Faktoren II, V, VII und X, z.B. im Rahmen einer Quick-Erniedrigung wurde in Punkt 1.5.2 beschrieben.

In dieser Studie wurde als Thromboplastin-Reagenz HemosIL RecombiPlasTin, als Normalplasma HemosIL Normal Control, als Mangelplasma HemosIL Factor II deficient plasma, HemosIL Factor V deficient plasma, HemosIL Factor VII deficient plasma und HemosIL Factor X deficient plasma der Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA, verwendet. Als Analysegerät kam der ACL 9000 der Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA zum Einsatz.

Der Normbereich jedes Faktors liegt nach Angaben des Labors des Dr. von Haunerschen Kinderspitals zwischen 70 und 100%.

3.2.4 PTT-Bestimmung

Die Messung der aPTT wurde wie in Punkt 1.5.1 beschrieben durchgeführt.

In dieser Studie wurde Pathrombin SL der Firma Dade Behring Marburg GmbH als aPTT-Reagenz verwendet. Als Analysegerät kam der AMAX CS-190 der Amelung GmbH Lemgo

zum Einsatz.

Der Referenzbereich liegt dabei zwischen 30 und 42 Sekunden.

3.2.5 PTT-wirksame Einzelfaktoren

Die Analyse der Einzelfaktoren VIII, IX, XI und XII erfolgte wie in Punkt 1.5.2 erläutert. Im Rahmen ihrer quantitativen Bestimmung wurde als aPTT-Reagenz HemosIL APTT-SP (liquid), als Normalplasma HemosIL Normal Control, als Mangelplasma HemosIL Factor VIII deficient plasma, HemosIL Factor IX deficient plasma, HemosIL XI deficient plasma und HemosIL Factor XII deficient plasma der Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA, verwendet. Als Analysegerät kam der ACL 9000 der Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA zum Einsatz.

Die entsprechenden Normwerte der aPTT-wirksamen Faktoren sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Faktor	Normaktivität in %
VIII	70-150
IX	50-100
XI	70-100
XII	70-100

Tabelle 15: Normwerte der aPTT-wirksamen Einzelfaktoren für Kinder >1 Jahr

3.2.6 Fibrinogen

Zur Ermittlung des Fibrinogens (Faktor I) im Plasma wurde die in Punkt 1.5.2 beschriebene Methode nach Clauss angewandt.

In dieser Studie kam als Testsubstanz Multifibren U von Dade Behring Marburg GmbH zur Verwendung. Der Normbereich wird mit >160mg/dl angegeben (laut Laborausdruck).

3.2.7 Lupus-Inhibitor-Diagnostik

Im Rahmen der LI-Diagnostik wurden LA wie in Punkt 1.5.2 erläutert bestimmt.

Als Testsubstanzen wurden HemosIL LAC Screen zur Erfassung des Vorhandenseins von LA bzw. HemosIL LAC Confirm als phospholipidreiches Reagenz zur Bestätigung des Vorhandenseins von LA verwendet. Beide Substanzen sind Produkte der Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA.

Das Ergebnis des LA-Nachweises wird als Normalisierte LAC Ratio ausgedrückt. Bei einem Verhältnis $>2,0$ sind LA stark vorhanden, bei einer Ratio von 1,5 bis 2,0 sind LA gemäßigt, bei 1,2 bis 1,5 schwach vorhanden. Bei einem Verhältnis $< 1,2$ wird der LA-Nachweis als negativ gewertet.

3.2.8 Willebrand-Diagnostik

In dieser Studie wurden im Rahmen der VWS-Diagnostik antigene Determinanten des Faktors VIII (F VIII:AG) und der Ristocetin-Kofaktor bestimmt. Eine Multimerenanalyse der VWF-Untergruppen vervollständigte die Diagnostik.

Die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität entspricht der VWF-Aktivität und wurde unter Verwendung der BC von Willebrand-Reagenz der Firma Dade Behring Marburg GmbH bestimmt.

Der Referenzbereich liegt laut Laborausdruck zwischen 50 bis 150 %.

Die Aktivitätsbestimmung des F VIII:AG erfolgte mit Hilfe des HemosIL von Willebrand Factor Antigen Kit der Instrumentation Laboratory Company, Lexington USA.

In Anwesenheit von F VIII:AG agglutinieren die im Kit vorhandenen mit Antikörpern beschichteten Latexpartikel.

Laut Labor sind Aktivitäten zwischen 50 bis 150 % normal.

Die aufwendige, nur in Speziallabors durchgeführte Multimerenanalyse wurde bei Prof. Dr. U. Budde in Hamburg durchgeführt.

Dabei werden zunächst die größenverschiedenen Multimere des VWF durch Elektrophorese auf Agarose-Gel getrennt. Mittels Chemilumineszenz wird die Verteilung der unterschiedlichen Multimere mit Molekulargewichten von 500-20.000 Kilodalton visuell erfasst (Budde et al. 2002). Dadurch sind unterschiedliche Typen und Subtypen des VWS differenzierbar. So werden beim VWS Typ 1 alle Multimere in verminderter Konzentration nachgewiesen, während beim VWS Typ 3 die Multimere höchstens in Spuren nachweisbar sind. Beim VWS Typ 2A fehlen hoch- und mittelmolekulare Multimere, beim Typ 2B sind diese deutlich vermindert (Kleinschmidt et al. 2002).

3.2.9 Hepatopathie

Zum Ausschluss einer Hepatopathie wurden Bilirubin, Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltranspeptidase (Gamma-GT) und Alkalische Phosphatase (APH) routinemässig im Rahmen der klinischen Chemie untersucht.

3.3 Auswertung

3.3.1 Aktenstudium und Telefoninterview

Um eine statistische Auswertung durchführen zu können, wurden zunächst die Patientenakten der Jahre 2001 bis 2003 bezüglich der Einschlusskriterien der Studie durchsucht.

Nach dem Aussortieren aller Patienten, die nicht den Studienkriterien entsprachen, blieben 492 Akten übrig, sodass ein Studienziel, nämlich die Auswertung von etwa 500 Patientendaten erreicht war.

Nach Studium dieser Akten wurden alle telefonisch erreichbaren Eltern (n=282) der Patienten, bei denen nach der Gerinnungsuntersuchung in der Haunerschen Kinderklinik noch eine Operation geplant war, fernmündlich darüber befragt, ob die geplante Operation durchgeführt wurde und ob in diesem Zusammenhang Blutungskomplikationen aufgetreten sind.

3.3.2 Angewandte statistische Methoden

Die Sammlung der Daten sowie deren rechnerische Umsetzung in Abbildungen erfolgte computergestützt mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 von Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim. Die Vierfeldertafeln wurden mit Hilfe der Statistiksoftware StatView von SAS Institute Inc., Cary USA ausgewertet. Dabei wurde als statistisches Testverfahren der Chi-Quadrat-Test herangezogen, um die in Tabelle 16 beschriebenen Bewertungskriterien zu berechnen. Des Weiteren wurde damit jeweils die Wahrscheinlichkeit für ein Zufallsereignis beim Vergleich der entsprechenden Patientengruppen bestimmt. Nur wenn sich diese Wahrscheinlichkeit mit kleiner oder gleich 5% berechnete, galt der Vergleich als statistisch signifikant.

Alle Wahrscheinlichkeiten bzw. Bewertungskriterien wurden in Prozent berechnet und auf die erste Stelle hinter dem Komma gerundet.

Kriterium	Erläuterung
Sensitivität	Anteil der für die gestellte Frage richtig positiven Befunde bei den Kranken
Spezifität	Anteil der für die gestellte Frage richtig negativen Befunde bei den Gesunden
Positiv prädiktiver Wert (PPV)	Anteil wirklich Erkrankter unter denen mit positivem Test
Negativ prädiktiver Wert (NPV)	Anteil der wirklich Gesunden unter denen mit negativem Test

Tabelle 16: Bewertungskriterien

3.3.3 Definition positive Anamnese und auffällige Klinik

In dieser Studie wurde eine Anamnese als positiv gewertet, wenn mindestens eines der in Tabelle 17 dargestellten Kriterien zutraf.

positive Blutungsanamnese in der Familie subjektiv verlängerte Blutungszeiten frühere Blutungen nach Operationen rezidivierendes Nasenbluten Hämatome nach Bagateltrauma
--

Tabelle 17: Positive Anamnese

Als klinisch auffällig wurden diejenigen Kinder gewertet, die mindestens eines der in Tabelle 18 aufgeführten klinischen Zeichen aufwiesen.

Hämatome Petechien Hämarthros Teleangieektasien Schleimhautblutungen
--

Tabelle 18: Klinische Zeichen

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine statistische Daten

In dieser Studie wurden die Akten von 492 Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter (Mean) der untersuchten Kinder betrug 6,32 Jahre, wobei die jüngsten Patienten ein, die ältesten Patienten 17 Jahre alt waren (Range). Dabei waren 29 Kinder jünger, 463 Kinder älter als zwei Jahre, Die Berechnung des Median ergab ein Alter von fünf Jahren. Es wurden mehr Jungen als Mädchen untersucht (Verhältnis 1,26:1). Bei 293 Kindern war die PTT auswärts verlängert. Die Kontrolluntersuchung im Zentrum konnte dies bei 97 Patienten bestätigen.

Allgemeines	
Patienten (n)	n= 492
Verteilung des Geschlechts	männlich: n=274 weiblich: n= 218
Range	1-17 Jahre
Mean	6,32 Jahre
Median	5 Jahre
Kinder < 2 Jahre	n = 29
Kinder > 2 Jahre	n = 463
Kinder mit auswärts verlängerter PTT	n = 293
Kinder mit auswärts verlängerter PTT, die im Zentrum bestätigt wurde	n = 97
Kinder ohne relevante PTT	n = 199

Tabelle 19: Allgemeine statistische Daten

4.2 Vorstellungsgrund der Patienten

4.2.1 Allgemein

Mehr als die Hälfte der Kinder, nämlich 274 (55,7%), wurden wegen Auffälligkeiten bezüglich einer auswärtigen Operationsvorbereitung bzw. zur erstmaligen präoperativen Befundung in der Gerinnungssprechstunde vorgestellt.

Beim Rest der Patienten waren keine Operationen geplant.

So kamen 76 Kinder aufgrund von auffälligen klinischen Zeichen wie z.B. rezidivierendes Nasenbluten, Hämatomneigung, Petechien oder sonstigen Blutungsneigungen.

Bei 56 Patienten bestand bei Blutsverwandten eine Gerinnungsstörung, sodass diese Kinder zum Familienscreening vorgestellt wurden.

Aufgrund einer stattgehabten Blutung nach einer Operation sollten 31 Kinder in der Gerinnungssprechstunde nachuntersucht werden.

Weil in der Vergangenheit bestimmte Parameter der Blutgerinnung außerhalb der Norm lagen, kamen 54 Kinder zur Gerinnungskontrolle, davon 16 Kinder mit vermutetem VWS.

Aufgrund einer Valproat-Therapie kam ein Kind in die Sprechstunde.

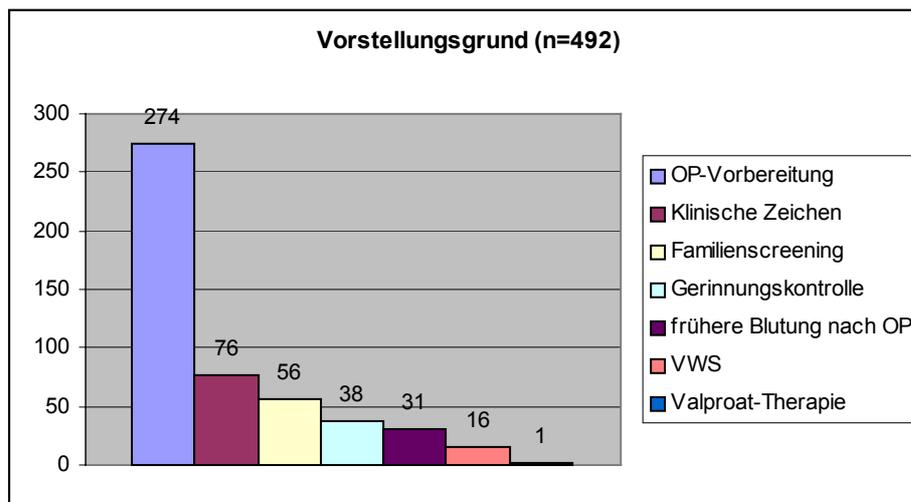


Abbildung 5: Vorstellungsgrund allgemein

Zusammengefasst ließen sich zwei Patientengruppen voneinander unterscheiden. Bei 293 Kindern (59,6%) lag eine auswärts gemessene aPTT-Verlängerung vor und sie wurden deshalb vorgestellt. Die restlichen 199 Patienten (40,4%) zeigten auswärts, wenn vorher bestimmt, normale aPTT-Werte, wiesen aber eine klinische bzw. anamnestische Symptomatik auf, worauf eine Überweisung erfolgte.

4.2.2 Operationsvorbereitung

242 (88,3%) der oben genannten 274 Patienten, die operiert werden sollten, zeigten auswärts präoperativ eine PTT-Verlängerung.

14 Kinder hatten präoperativ einen erniedrigten Quickwert, bei 9 Kindern waren beide Globalteste auffällig.

Eine präoperative Gerinnungskontrolle ohne auswärtigen Befund sollte bei den restlichen 9 Patienten durchgeführt werden.

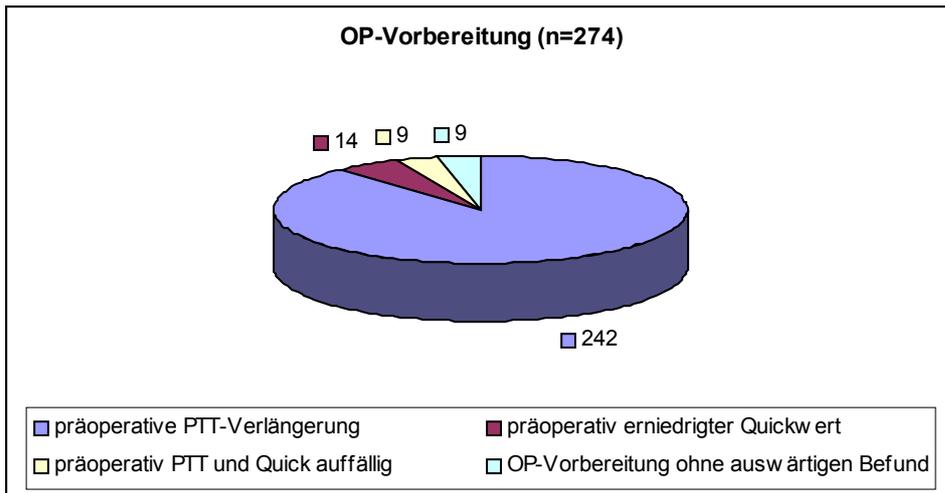


Abbildung 6: Vorstellungsgrund Operationsvorbereitung

4.2.3 Vorstellungsgrund Nachblutung

31 Kinder (6,3%) kamen in die Gerinnungssprechstunde aufgrund einer stattgehabten Blutung nach einer Operation.

Drei Patienten zeigten dabei auswärts präoperativ auffällige Laborwerte (Abbildung 7). Diese konnten in der Klinik jeweils nicht bestätigt werden. Die Anamnese dieser drei Kinder war bis auf die stattgehabte Nachblutung leer und es wurde jeweils keine in Bezug auf Blutungsereignisse relevante Diagnose gestellt. In Tabelle 20 sind die wesentlichen Daten der drei Patienten dargestellt.

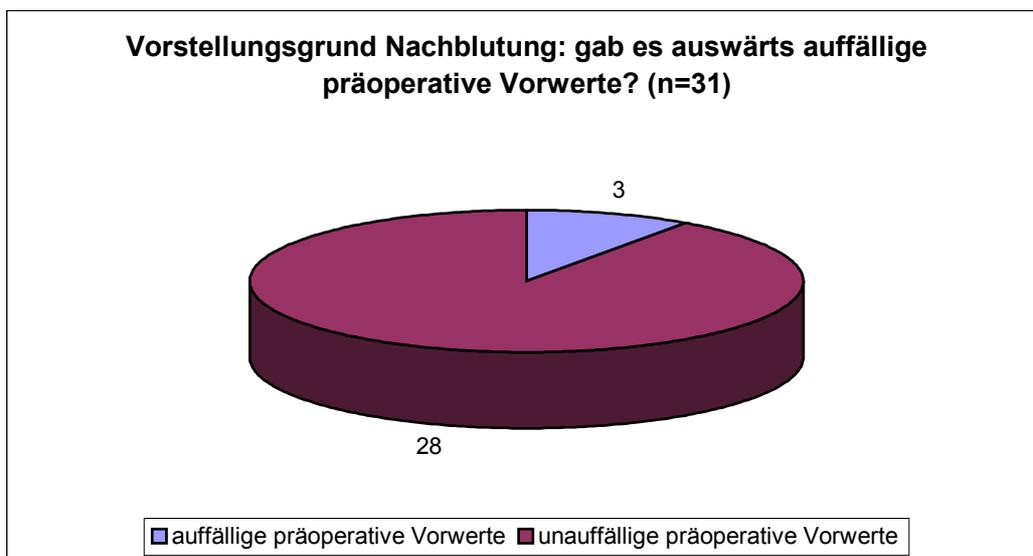


Abbildung 7: Vorstellungsgrund Nachblutung (präoperativ auffällig?)

Vorstellungsgrund Nachblutung: Daten der Patienten mit auffälligen auswärtigen präoperativen Vorwerten (n=3)							
Anzahl	aPTT auswärts	aPTT in Klinik	Quick auswärts	Quick in Klinik	Diagnose	Voroperation	Sonstige Anamnese
1	in der Norm	in der Norm	erniedrigt	in der Norm	LI	Zahnextraktion	negativ
1	verlängert	in der Norm	in der Norm	in der Norm	LI	AT	negativ
1	verlängert	in der Norm	in der Norm	leicht erniedrigt	Ausschluss Gerinnungsstörung	AT	negativ

Tabelle 20: Daten der Patienten mit stattgehabter Blutung und auffälligen Vorwerten

Wichtige Daten der 28 Kinder mit stattgehabter Nachblutung und unauffälligen Vorwerten sind in Tabelle 21 dargestellt. 11 dieser 28 Patienten waren anamnestisch auffällig. 2 der 3 Kinder, bei denen in der Klinik ein VWS diagnostiziert wurde, zeigten im Gegensatz zum auswärtigen Befund eine verlängerte aPTT und hatten eine positive Eigenanamnese.

Vorstellungsgrund Nachblutung: Daten der Patienten ohne auffällige auswärtige präoperative Vorwerte (n=28)							
Anzahl	PTT auswärts	PTT in Klinik	Quick auswärts	Quick in Klinik	Diagnose	Voroperation	Sonstige Anamnese
20	in der Norm	in der Norm	in der Norm	in der Norm	12xLI; 8xAusschluss Gerinnungsstörung	7xZahnextraktion; 9xAT; 4xTE	6xHämatomneigung
3	in der Norm	verlängert	in der Norm	in der Norm	1xLI; 2xVWS Typ1	1xTE; 2xAT	beide VWS-Patienten mit Hämatomneigung
1	in der Norm	in der Norm	in der Norm	in der Norm	Faktor IX erniedrigt	Circumcision	Nasenbluten
1	in der Norm	in der Norm	in der Norm	in der Norm	V.a. Thrombopathie	AT	negativ
1	in der Norm	in der Norm	in der Norm	in der Norm	V.a. Gerinnungsstörung	Milzextirpation	Nasenbluten
1	in der Norm	in der Norm	in der Norm	in der Norm	VWS nicht sicher auszuschließen	Zahnextraktion	Mutter mit VWS
1	in der Norm	in der Norm	in der Norm	in der Norm	VWS Typ 1	AT	Hämatomneigung

Tabelle 21: Daten der Patienten mit stattgehabter Blutung und unauffälligen Vorwerten

Insgesamt war im Gerinnungszentrum nur bei 3 der 31 Kinder die aPTT pathologisch, wohingegen zumindest bei 11 Patienten die Anamnese auffällig war.

4.3 Die aPTT auswärts und im Zentrum

4.3.1 Die auffälligen Globalwerte

Da in dieser Studie über 90% der präoperativ pathologisch gefundenen Laborwerte die aPTT betreffen, konzentriert sich die Auswertung hauptsächlich auf diesen Parameter.

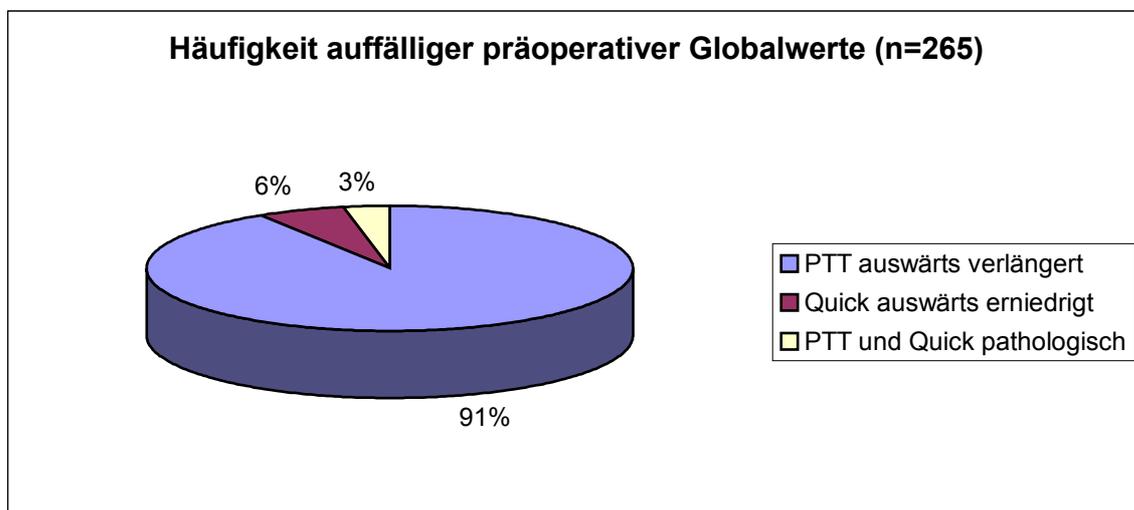


Abbildung 8: Häufigkeit auffälliger präoperativer Globalwerte

4.3.2 PTT-Kontrolle

Bei 293 (59,6%) der insgesamt 492 Kinder wurden in auswärtigen Labors Verlängerungen der aPTT festgestellt.

Die Kontrolluntersuchung in der Kinderklinik konnte dies bei 97 Patienten bestätigen.

Bei rund 65% der Kinder (n=191) war die im Labor der Klinik untersuchte aPTT hingegen normal.

Bei fünf Analysen kam es bei der Kontrolle im Gerinnungszentrum zu einem Messfehler.

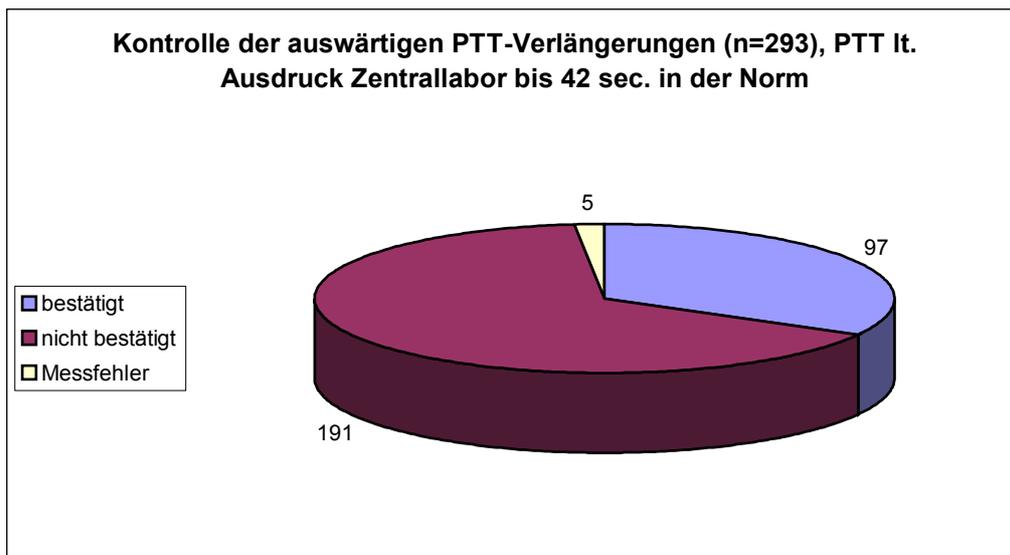


Abbildung 9: Kontrolle der auswärtigen aPTT-Verlängerungen

Obwohl bei 191 Patienten in der Klinik eine normale aPTT gemessen wurde, konnten bei 141 dieser Kinder (73,8%) dennoch erniedrigte aPTT-wirksame Einzelfaktoren (Faktoren VIII, IX, XI und XII) nachgewiesen werden.

61 Befunde zeigten bei einem Faktor, 43 Befunde bei zwei der vier Faktoren, 29 Befunde bei drei und 8 Befunde sogar bei allen vier Faktoren erniedrigte Aktivitäten (Tabelle 22).

normale PTT bei gleichzeitig erniedrigten Einzelfaktoren (n=141)											
erniedrigte Faktoren	VIII	XI	XII	VIII + XII	VIII + XI	VIII + IX	XI + XII	VIII + XI + XII	IX + XI + XII	VIII + IX + XI	VIII + IX + XI + XII
Patientenzahl	21	9	31	20	8	1	14	24	4	1	8

Tabelle 22: Normale PTT bei gleichzeitig erniedrigten Einzelfaktoren

Trotz normaler aPTT können gleichzeitig Einzelfaktoren erniedrigt sein bzw. erniedrigte Einzelfaktoren verlängern nicht zwangsläufig die aPTT.

In diesem Zusammenhang war am häufigsten Faktor XII erniedrigt. Meistens lagen die Aktivitäten der entsprechenden Faktoren zwischen 50-69%. Fünfmal lag der Wert der Faktoraktivität mit weniger als 25% deutlich unter der Norm (Tabelle 23).

Faktoren	VIII	IX	XI	XII
wie oft unter der Norm?	83	14	68	101
Aktivität zwischen 0-24%	1	0	1	3
Aktivität zwischen 25-49%	18	14	6	45
Aktivität zwischen 50-69%	64	0	61	53

Tabelle 23: Ausprägung der Faktorenniedrigung bei gleichzeitig normaler PTT

4.3.3 Gründe der auswärtigen aPTT-Bestimmung

Bei 293 Kindern wurde auswärts eine aPTT-Verlängerung festgestellt. Dabei wurde die aPTT hauptsächlich aufgrund einer Operationsvorbereitung (knapp 85%) bestimmt. Andere Gründe, die zur auswärtigen aPTT-Bestimmung geführt haben, sind in nachfolgender Grafik dargestellt.

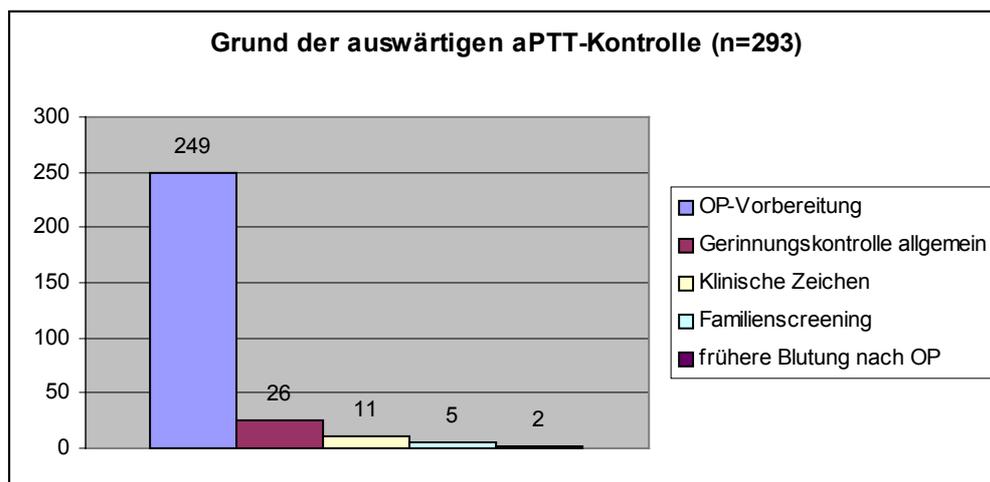


Abbildung 10: Gründe für die auswärtige aPTT-Kontrolle

4.4 Patienten mit bestätigter PTT-Verlängerung

4.4.1 Vorstellungsgrund der Kinder mit bestätigter PTT-Verlängerung

Rund 86% (n=83) der 97 Patienten, deren auswärts gemessene aPTT-Verlängerungen in der Kinderklinik bestätigt wurden, stellten sich wegen dieses auffälligen Globaltests im Rahmen einer Operationsvorbereitung vor.

Zur Abklärung von auffälligen klinischen Zeichen in Bezug auf mögliche Gerinnungsstörungen (z.B. Hämatomneigung) kamen drei Kinder.

Ein Kind wurde zum Familienscreening vorgestellt.

Bei neun Patienten war auswärts die aPTT-Verlängerung zufällig im Rahmen einer Gerinnungskontrolle aufgefallen. Diese Kinder sollten deswegen in der Klinik ausführlich untersucht werden.

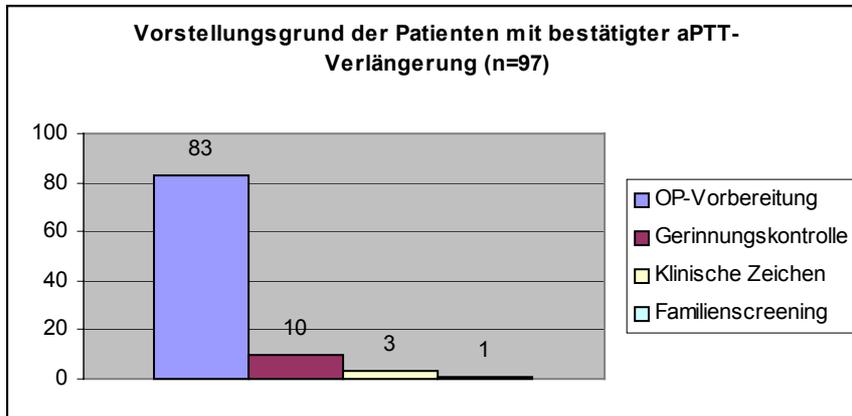


Abbildung 11: Vorstellungsgrund der Patienten mit bestätigter aPTT-Verlängerung

4.4.2 Klinisches Outcome der operierten Kinder

Bei 55 (66,3%) der 83 Kinder, die sich wegen einer verlängerten aPTT im Rahmen einer Operationsvorbereitung vorgestellt haben, wurde eine Operation durchgeführt.

Nur bei zwei Kindern kam es zu einer Nachblutung, wobei die Anamnese einmal positiv und einmal negativ war. Die Diagnose bei dem Patienten mit positiver Anamnese lautete VWS Typ2a, beim anderen Kind bestand präoperativ der Verdacht auf Lupusinhibitor, wobei Faktor XI mit 67% leicht und Faktor XII mit 37% deutlich erniedrigt waren. Bei der Plättchenfunktionsanalyse war die Kollagen-Epinehrin-Verschlusszeit mit 146 Sekunden leicht verlängert. Ansonsten zeigte dieses Kind keine Auffälligkeiten.

53 Patienten (96,4%) wurden problemlos operiert, wobei 9 dieser Kinder einer präoperativen medikamentösen Prophylaxe unterzogen wurden und sonst möglicherweise auch Blutungskomplikationen gezeigt hätten. 17 Patienten zeigten eine positive Anamnese, die anderen 36 Kinder eine unauffällige Vorgeschichte, wobei 2 der 17 und 2 der 36 Patienten ein VWS hatten.

Nachfolgend sind wichtige Daten der beiden Kinder mit Nachblutung (Tabelle 24) bzw. der 53 Patienten ohne Nachblutung (Tabelle 25) aufgelistet. Mit dem Begriff „kleine Kinderchirurgie“ in Tabelle 25 sind folgende Operationen zusammengefasst: Orchidopexie, Circumcision und Hernien-Operationen.

Auflistung von Daten der Patienten mit Nachblutung (n=2)		
Anamnese	negativ	positiv (Onkel vws + Klinische Zeichen)
PTT	45 sec.	43,4 sec.
Diagnose	LI	vws Typ 2a
OP	AT	Zahnextraktion
Nachblutung	gestoppt durch Minirin®	leichte Nachblutung (keine besonderen Maßnahmen)

Tabelle 24: Daten der Patienten mit bestätigter aPTT-Verlängerung und postoperativer Blutung

Auflistung von Daten der Patienten ohne Nachblutung (n=53)				
n	Anamnese	Diagnose	OP	Outcome
12	positiv	LI	HNO-OP, Zahnextraktion, kleine Kinderchirurgie, Fraktur-OP	1 x Minirin®-Prophylaxe, sonst ohne Besonderheiten
32	negativ	LI	HNO-OP, Zahnextraktion, kleine Kinderchirurgie, Fraktur-OP	5 x Minirin®-Prophylaxe, sonst ohne Besonderheiten
1	negativ	vws Verdacht	Zahnsanierung	ohne Besonderheiten
1	positiv	vws Typ 2	Zahnsanierung	präoperativ Heamate®
1	positiv	vws Typ 1	Zahnextraktion	Minirin®-Prophylaxe
2	negativ	vws Typ 1	HNO-OP	1 x Minirin®-Prophylaxe, 1 x ohne Besonderheiten
3	positiv	unklare PTT-Verlängerung	HNO-OP, kleine Kinderchirurgie	ohne Besonderheiten
1	negativ	F-XII-Mangel	HNO-OP	ohne Besonderheiten

Tabelle 25: Daten der Patienten mit bestätigter aPTT-Verlängerung und problemloser Operation

Der positiv prädiktive Wert für die Vorhersage einer Nachblutung bezüglich einer positiven Anamnese beträgt bei den insgesamt 55 Patienten 5,6%, der negativ prädiktive Wert beträgt 97,3%.

4.5 Patienten mit nicht bestätigter PTT-Verlängerung

4.5.1 Vorstellungsgrund der Kinder mit nicht bestätigter PTT-Verlängerung

Wie bei Punkt 4.4.1 kamen rund 86% (n=164) der 191 Patienten, deren auswärtige aPTT-Verlängerung in der Klinik nicht bestätigt werden konnte, wegen der unklaren pathologischen aPTT im Rahmen einer Operationsvorbereitung.

Zur Abklärung von auffälligen klinischen Zeichen in Bezug auf mögliche Gerinnungsstörungen (z.B. Hämatomneigung) kamen acht Kinder.

Zwei Kinder stellten sich in der Gerinnungsambulanz wegen einer stattgehabten Blutung nach einer Operation vor.

Zum Familienscreening kamen drei Patienten.

Bei 14 Patienten war auswärts die PTT-Verlängerung im Rahmen einer Gerinnungskontrolle aufgefallen. Diese Kinder sollten deswegen in der Klinik ausführlich untersucht werden.

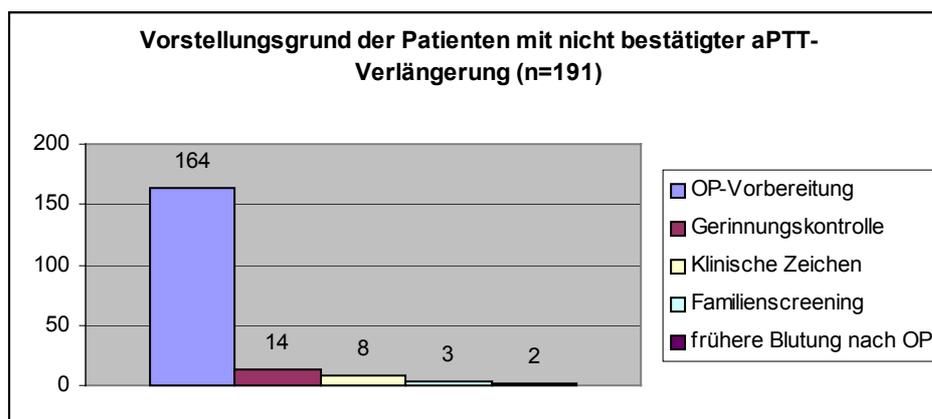


Abbildung 12: Vorstellungsgrund der Patienten mit nicht bestätigter aPTT-Verlängerung

4.5.2 Klinisches Outcome der operierten Kinder

Bei 119 (72,6%) der 164 Kinder, die sich wegen einer ursprünglich, bei uns nicht bestätigten verlängerten aPTT im Rahmen einer Operationsvorbereitung vorgestellt haben, wurde eine Operation durchgeführt.

Dabei kam es nur bei 7 Kindern (5,9%) zu einer Nachblutung. 4 dieser 7 Patienten hatten eine negative Anamnese, 3 eine positive Anamnese. Die laborchemische Diagnose bei allen 7 Kindern lautete Lupusinhibitor. Nur bei einem Kind musste mit Transfusionen massiv eingegriffen werden, wobei aufgrund einer Valproinsäure-Therapie und des aufwendigen

epilepsiechirurgischen Eingriffs das Blutungsrisiko generell erhöht war. Ansonsten waren die Nachblutungen leicht und bedurften keiner besonderen Maßnahmen.

112 Patienten (94,1%), davon 97 mit negativer und 15 Kinder mit positiver Anamnese wurden problemlos operiert.

Nachfolgend sind wichtige Daten der sieben Kinder mit Nachblutung aufgelistet.

Auflistung von Daten der Patienten mit Nachblutung (n=7)							
Anamnese	negativ	positiv (Nasenbluten)	positiv (Mutter Hämatom-Neigung)	positiv (Hämatom-Neigung)	negativ	negativ	negativ
PTT	36,2 sec.	35,9 sec.	30,4 sec.	30,5 sec.	39,1 sec.	40,1 sec.	37,8 sec.
Diagnose	LI	LI	LI	LI	LI	LI	LI
OP	AT	AT	AT	AT	ZE	AT	Epilepsiechirurgie
Nachblutung	leichte Nachblutung (keine besonderen Maßnahmen)	Transfusionen in größeren Mengen notwendig					

Tabelle 26: Daten der Patienten mit nicht bestätigter aPTT-Verlängerung und postoperativer Blutung

Der positiv prädiktive Wert für die Vorhersage einer Nachblutung bezüglich einer positiven Anamnese beträgt bei den insgesamt 119 Patienten 16,7%, der negativ prädiktive Wert beträgt 96,0%.

4.6 aPTT und Nachblutung aller operierten Kinder

Insgesamt wurden 174 (59,4%) der 293 Kinder, bei denen im auswärtigem Labor aPTT-Verlängerungen festgestellt wurden, operiert. Dabei kam es bei 9 Patienten (5,2%) postoperativ zu Blutungen. In nachfolgender Vierfeldertafel sind alle operierten Kinder aufgeschlüsselt nach aPTT-Verlängerung bestätigt / nicht bestätigt bzw. Nachblutung aufgetreten ja / nein dargestellt.

	postoperative Blutung - nein	postoperative Blutung - ja
PTT-Verlängerung bestätigt	53	2
PTT-Verlängerung nicht bestätigt	112	7

Tabelle 27: Vierfeldertafel PTT-Verlängerung und postoperative Blutung

Die Auswertung mit dem Chi-Quadrat-Test ergibt, dass bezüglich der Vorhersage einer Nachblutung der Unterschied, ob eine PTT-Verlängerung bestätigt wird oder nicht, statistisch nicht signifikant ist, da die Zufallswahrscheinlichkeit 53,4% beträgt.

Dass eine pathologische aPTT ein Blutungsereignis nicht vorhersagen kann, zeigt der positiv prädiktive Wert von nur 3,6% bzw. die geringe Sensitivität von 22%. Der negativ prädiktive Wert erreicht zumindest 94%. Die Spezifität von 68% zeigt, dass nicht alle Kinder ohne Nachblutung normale aPTT-Werte aufweisen, d.h. auch Patienten mit verlängerter aPTT bluten nicht zwangsläufig.

4.7 aPTT-Verlängerung im Verlauf

4.7.1 Kinder mit Lupusinhibitor und Zweitvorstellung

Bei 293 Patienten wurde auswärts eine aPTT-Verlängerung festgestellt. Bei 188 dieser Kinder wurde im Zentrum ein LI diagnostiziert. 39 dieser 188 Patienten kamen 6 bis 36 Monate nach der Erstvorstellung ein zweites Mal zur Kontrolluntersuchung.

Bei der Erstvorstellung konnte die PTT-Verlängerung bei 18 (46,2%) der 39 Patienten bestätigt werden. Im Rahmen der Zweitvorstellung, nach einem Zeitraum von 6 bis 36 Monaten, war die aPTT bei 61,1% (n=11) der 18 Kinder, die beim ersten Termin im Zentrum noch eine pathologische PTT zeigten, normal. Obwohl die aPTT bei der Zweitvorstellung der restlichen 7 Patienten immer noch pathologisch war, zeigt sich dennoch, dass es beim LI im Laufe der Zeit zu Normalisierung der PTT-Verlängerungen kommt.

4.7.2 aPTT-wirksame Faktoren im Vergleich

Die Aktivitäten der aPTT-wirksamen Einzelfaktoren VIII, IX, XI und XII von 15 der oben genannten 18 Patienten bei der Erst- und Zweitvorstellung sind nachfolgend dargestellt (Abbildungen 13-16).

Bei drei Kindern ist eine Gegenüberstellung der Faktoren nicht möglich, da bei diesen Patienten im Rahmen der Zweitvorstellung keine Einzelfaktoren bestimmt wurden.

Der Vergleich zeigt einen Trend zur Normalisierung der Faktorenaktivitäten. 2/3 der Kinder (n=10) zeigten bei der Zweitvorstellung im Vergleich zum ersten Laborbefund höhere Faktor-VIII-Aktivitäten. Die Aktivität der Faktoren IX, XI und XII erhöhte sich jeweils bei 12 der 15 Patienten.

Sogar der Patient mit den bei der Erstvorstellung niedrigsten Faktorenkonzentrationen zeigte bei der Zweituntersuchung bedeutend höhere Aktivitäten bei allen 4 Faktoren.

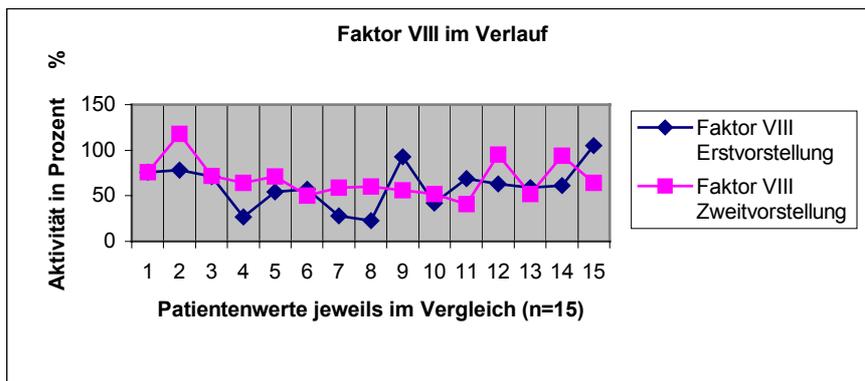


Abbildung 13: Faktor VIII im Verlauf

Bei 10 der 15 Kinder erhöhte sich die Faktor-VIII-Aktivität nach 6-36 Monaten. 5 Patienten hatten bei der Erstvorstellung höhere Aktivitäten diese Faktors (Abbildung 13).

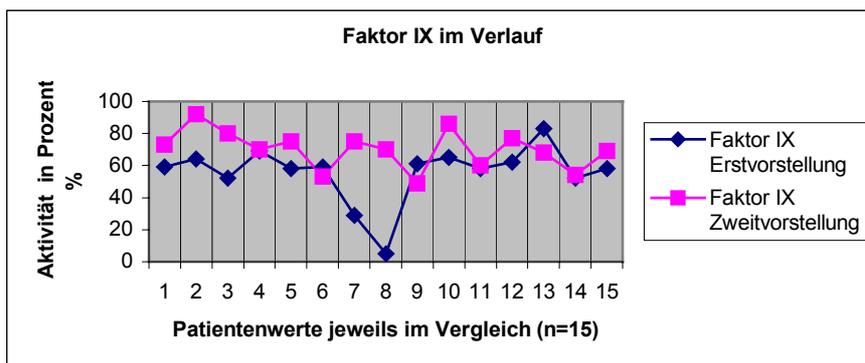


Abbildung 14: Faktor IX im Verlauf

Faktor-IX-Aktivität erhöhte sich bei Zweitvorstellung bei 12 Kindern. Bei 3 Patienten wurden geringere Werte im Vergleich zur ersten Laboruntersuchung festgestellt (Abbildung 14).

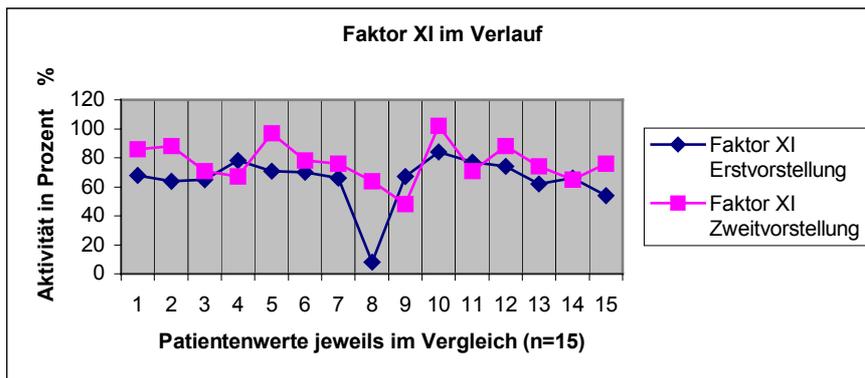


Abbildung 15: Faktor XI im Verlauf

12 der 15 Kinder zeigten bei der Zweitvorstellung höhere, 3 Patienten geringere Faktor-XI-Aktivitäten (Abbildung 15).

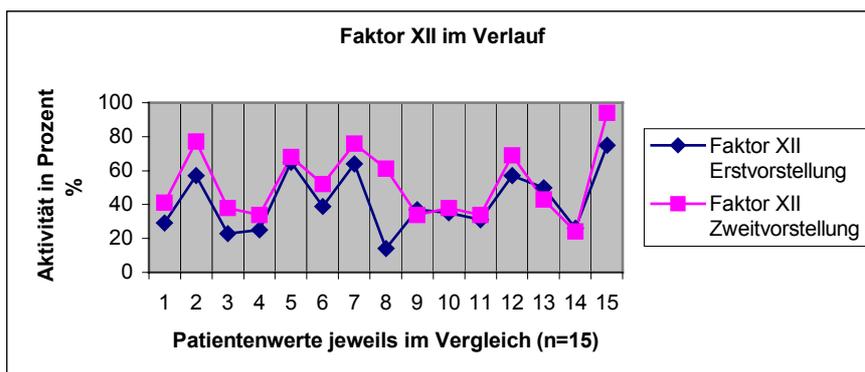


Abbildung 16: Faktor XII im Verlauf

Bei der Zweitvorstellung hatten 12 Kindern höhere Faktor-XII-Aktivitäten im Vergleich zur erstmaligen Bestimmung. Bei 3 Patienten wurden geringere Konzentrationen von Faktor XII im Vergleich zur ersten Laboruntersuchung festgestellt (Abbildung 16).

Wie in Punkt 4.3.2 beschrieben, können bei normaler aPTT gleichzeitig Einzelfaktoren erniedrigt sein. Die PTT hat dementsprechend keine Vorhersagekraft in Bezug auf die Aktivitäten der Einzelfaktoren.

4.8 Altersabhängigkeit der Anamnese

4.8.1 Patienten jünger als zwei Jahre

In dieser Studie waren 29 Patienten jünger als zwei Jahre. Bei 21 dieser Kinder war die Anamnese in Bezug auf eine mögliche Gerinnungsstörung positiv, bei den restlichen 8 negativ (Abbildung 17).

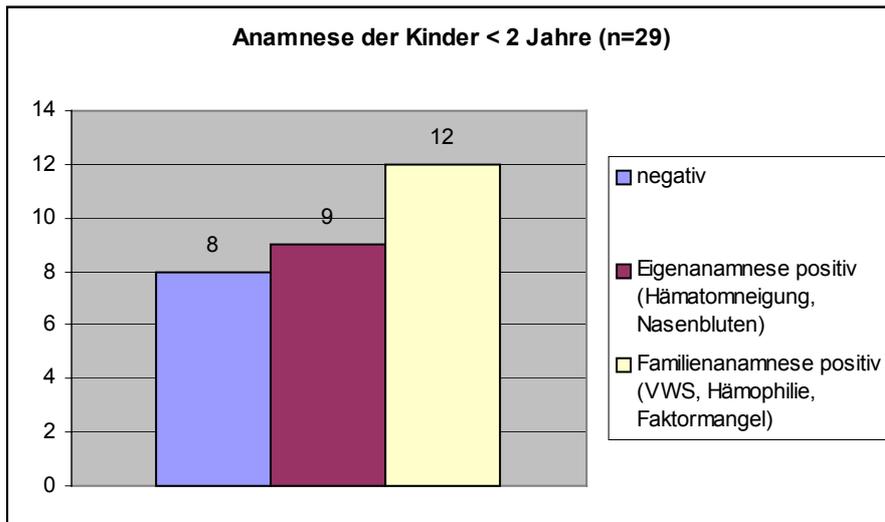


Abbildung 17: Anamnese der Kinder < 2 Jahre

Die in der Kinderklinik nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik gestellten Diagnosen der 29 Patienten sind in Abhängigkeit der Anamnese, zusammen mit dem klinischen Outcome bei stattgefundenen Operationen, im Folgenden dargestellt (Tabellen 28, 29 und 30).

Patienten < 2 Jahre mit unauffälliger Anamnese (n=8)			
Anzahl	Diagnose	OP	Outcome
1	LI	kleine Kinderchirurgie	OP problemlos
1	Ausschluss Gerinnungsstörung	kleine Kinderchirurgie	OP problemlos
3	2 x LI; 1 x Ausschluss Gerinnungsstörung	keine OP geplant	keine OP geplant
3	Ausschluss Gerinnungsstörung	keine OP geplant	keine OP geplant

Tabelle 28: Patienten < 2 Jahre mit unauffälliger Anamnese

Bei keinem der Kinder mit unauffälliger Vorgeschichte wurde eine relevante Gerinnungsstörung festgestellt. Bei 2 dieser 8 Patienten wurde problemlos eine Operation durchgeführt.

Patienten < 2 Jahre mit positiver Eigenanamnese (n=9)			
Anzahl	Diagnose	OP	Outcome
2	LI	keine OP geplant	keine OP geplant
2	LI	1x kleine Kinderchirurgie, 1x Fraktur-OP	OP problemlos
4	Ausschluss Gerinnungsstörung	keine OP geplant	keine OP geplant
1	Faktor IX erniedrigt	keine OP geplant	keine OP geplant

Tabelle 29: Patienten < 2 Jahre mit positiver Eigenanamnese

Auch bei den Kindern mit positiver Eigenanamnese wie Nasenbluten oder Hämatomneigung wurde keine Koagulopathie diagnostiziert.

Die gefundene Faktor-IX-Erniedrigung bei einem dieser Patienten war nicht schwerwiegend.

Die Aktivität betrug 51%.

Patienten < 2 Jahre mit positiver Familienanamnese (n=12)			
Anzahl	Diagnose	OP	Outcome
5	Ausschluss Gerinnungsstörung	keine OP geplant	keine OP geplant
4	VWS	keine OP geplant	keine OP geplant
1	LI	keine OP geplant	keine OP geplant
1	Faktor VIII erniedrigt	keine OP geplant	keine OP geplant
1	LI	kleine Kinderchirurgie	OP problemlos

Tabelle 30: Patienten < 2 Jahre mit positiver Familienanamnese

Nur bei den Kindern mit positiver Familienanamnese wurden relevante Gerinnungsstörungen festgestellt. 4 Patienten hatten ein VWS. Bei einem Kind war die Faktor-VIII-Aktivität von knapp über 50% grenzwertig und wurde entsprechend der Hämophilie-Einteilung (vgl. Tabelle 7) nicht als Subhämophilie bezeichnet.

Die Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese hat dementsprechend die größte Vorhersagekraft, um bei sehr jungen Patienten diejenigen herauszufiltern, die tatsächlich eine Koagulopathie aufweisen.

4.8.2 Patienten älter als zwei Jahre

463 Patienten waren älter als zwei Jahre. Die Anamnese bezüglich einer möglichen Gerinnungsstörung war bei 267 der 463 Kinder negativ, bei 196 positiv (Abbildung 18).

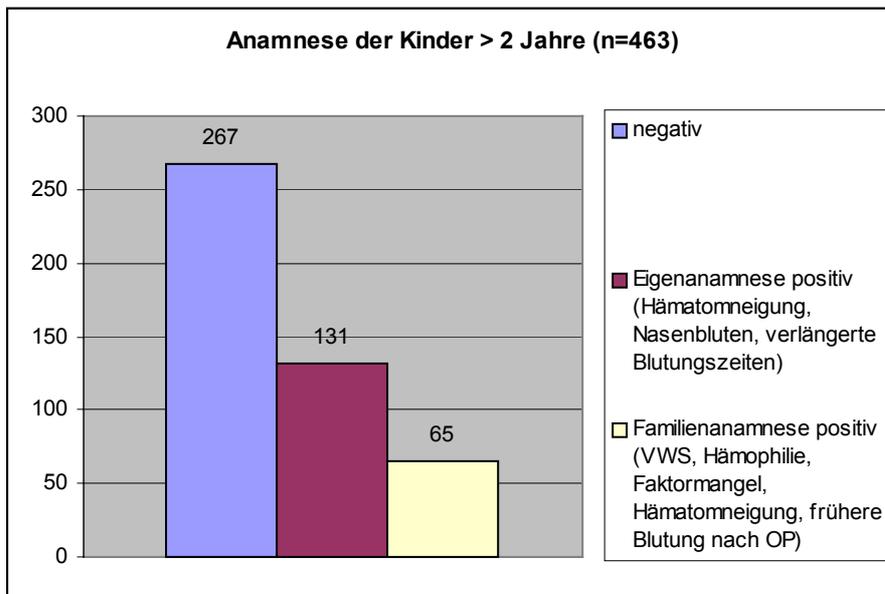


Abbildung 18: Anamnese der Kinder > 2 Jahre

Von den 267 Kindern mit negativer Anamnese wurde bei 23 Patienten in der Klinik eine relevante Gerinnungsstörung festgestellt (siehe Tabelle 31). Je einmal wurde eine Hämophilie A bzw. eine Subhämophilie A, bei 21 dieser Kinder ein VWS diagnostiziert. Das bedeutet, dass rund 8,6% der Kinder > 2 Jahre trotz unauffälliger Anamnese in Bezug auf Blutungsereignisse gefährdet waren.

Patienten > 2 Jahre mit negativer Anamnese und relevanter Diagnose (n=23)			
Anzahl	Diagnose	PTT in Klinik	PTT auswärts
1	Hämophilie A	verlängert	nicht bestimmt
1	Subhämophilie A	verlängert	verlängert
21	VWS	5 x verlängert 16 x in der Norm	5 x nicht bestimmt 16 x verlängert

Tabelle 31: Patienten > 2 Jahre mit negativer Anamnese und relevanter Diagnose

Bemerkenswert ist, dass der Patient mit Hämophilie A eine unauffällige Vorgeschichte hatte. Die Ursache liegt vermutlich aber in einer mangelhaften Dokumentation in den nicht standardisierten Anamnesebögen, die in dieser Studie retrospektiv ausgewertet wurden.

Bei 32 der 196 Kinder mit positiver Anamnese wurde eine relevante Störung der Blutgerinnung festgestellt (Tabelle 32). Dies entspricht einer Quote von rund 16% und zeigt, dass fast doppelt so viele Kinder mit positiver Anamnese in Bezug auf Blutungsereignisse gefährdet sind, als Kinder mit negativer Anamnese.

Patienten > 2 Jahre mit positiver Anamnese und relevanter Diagnose (n=32)			
Anzahl	Diagnose	PTT in Klinik	PTT auswärts
1	Subhämophilie A	verlängert	nicht bestimmt
31	VWS	10 x verlängert 21 x in der Norm	21 x nicht bestimmt 10 x verlängert

Tabelle 32: Patienten > 2 Jahre mit positiver Anamnese und relevanter Diagnose

4.9 Korrelation Plättchenfunktionsanalyse und Diagnose

Bei 407 der 492 Patienten wurde im Rahmen der ausführlichen Gerinnungsdiagnostik jeweils die PFA mit ADP bzw. mit EPI bestimmt. Nachfolgend sind die Diagnosen in Abhängigkeit der PFA dargestellt (Tabelle 33).

Dabei zeigt sich eine bedeutende Korrelation zwischen vorliegenden verlängerten Kollagen-ADP- und Kollagen-EPI-Verschlusszeiten mit der Diagnose VWS.

20 % der Kinder, bei denen die PFA mit EPI als Stimulans verlängert war, hatten ein VWS.

War zumindest die Kollagen-ADP-Verschlusszeit pathologisch, wurde bei 18 % der Patienten ein VWS diagnostiziert.

Korrelation PFA und Diagnose (n=407)						
PFA	Patientenzahl	Patienten mit LI in %	Patienten o.B. in %	Patienten mit VWS in %	Patienten mit definierter Störung (z.B. Einzel-faktoren-erniedrigung) in %	Patienten ohne klare Diagnose (z.B. Hämatom-neigung) in %
ADP und EPI normal	159	51	28	3	6	12
mindestens EPI verlängert (ADP normal oder verlängert)	189	58	14	20	3	5
mindestens ADP verlängert (EPI normal oder verlängert)	164	51	17	18	3	11

Tabelle 33: Korrelation PFA und Diagnose

In dieser Studie fanden sich 33 Kinder mit durchgeführter PFA und der Diagnose VWS. Bei rund 76 % der VWS-Patienten war die PFA mit EPI als Stimulans verlängert, zumindest die Kollagen-ADP-Verschusszeit war bei 73% pathologisch (Tabelle 34).

Korrelation VWS und PFA (n=33)		
PFA	Anzahl der Patienten mit vws	% der Patienten mit vws
ADP und EPI normal	5	15
mindestens EPI verlängert (ADP normal oder verlängert)	25	76
mindestens ADP verlängert (EPI normal oder verlängert)	24	73

Tabelle 34: Korrelation VWS und PFA

Diese Zahlen zeigen, dass eine pathologische PFA die Wahrscheinlichkeit eines VWS erhöht. Dabei zeigt EPI als Stimulans eine etwas bessere Trefferquote als ADP.

4.10 Häufigkeit pathologischer Befunde

Zum Vergleich von Globaltesten, Anamnese und klinischen Auffälligkeiten bezüglich der jeweiligen Vorhersagekraft einer relevanten Gerinnungsstörung sind im Folgenden die entsprechenden Vierfeldertafeln abgebildet.

Dabei bezieht sich die Anamnese zum einen auf die Vorgeschichte von Familienangehörigen, zum anderen auf die Eigenanamnese des Patienten mit subjektiv verlängerten Blutungszeiten und früheren Blutungen nach Operationen (vgl. Tabelle 17).

Zu den klinische Zeichen bzw. Auffälligkeiten zählen Petechien, Hämatomneigung und Schleimhautblutungen der Patienten (vgl. Tabelle 18).

4.10.1 Bei auffälligen Vorwerten

In nachfolgender Vierfeldertafel werden alle Patienten mit auffälligen Vorwerten, d.h. entweder PTT verlängert bzw. Quick-Wert erniedrigt oder beide Werte gleichzeitig pathologisch, zusammen mit den Kindern ohne pathologische Vorwerte bezüglich einer pathologischen bzw. nicht pathologischen Diagnose dargestellt.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
pathologischer Vorwert - ja	267	42
pathologischer Vorwert - nein	142	41

Tabelle 35: Vierfeldertafel pathologischer Vorwert und pathologische Diagnose

Die Auswertung der Vierfeldertafel mit dem Chi-Quadrat-Test ergibt eine Zufallswahrscheinlichkeit von 1,5%. Somit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit bzw. ohne auffälligen Vorwerten bezüglich der Diagnose.

Dass nur eine geringe Zahl der Kinder mit pathologischen Globaltesten tatsächlich eine Koagulopathie aufwiesen, zeigt der positiv prädiktive Wert von 13,6%. Der negativ prädiktive Wert von 77,6% besagt, dass bei fast einem Viertel der Patienten mit normalen Vorwerten dennoch relevante Gerinnungsstörungen diagnostiziert wurden.

Die Sensitivität hat einen Wert von 50,6%, die Spezifität beträgt 34,7%. Dies zeigt ebenfalls die ungenügende Vorhersagekraft der Globalwerte bezüglich einer Koagulopathie.

Auffallend ist, dass in dieser Studie Patienten ohne pathologische Vorwerte signifikant mehr pathologische Diagnosen zeigten als Kinder mit auffälligen Vorwerten, so dass Globalteste dementsprechend nicht aussagekräftig erscheinen.

4.10.2 Bei klinischen Auffälligkeiten

Alle Patienten mit klinischen Auffälligkeiten werden in folgender Vierfeldertafel zusammen mit den Kindern ohne klinische Zeichen in Bezug auf eine pathologische bzw. nicht pathologische Diagnose dargestellt.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
klinisch auffällig - ja	65	9
klinisch auffällig - nein	346	72

Tabelle 36: Vierfeldertafel klinische Auffälligkeiten und pathologische Diagnose

Der Chi-Quadrat-Vierfeldertest ergibt eine Zufallswahrscheinlichkeit von 27,9%. Es besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der positiv prädiktive Wert beträgt 12,2% und zeigt, dass nahezu 90% der Kinder mit klinischen Auffälligkeiten keine relevante Gerinnungsstörung aufwiesen. Bei fast einem Fünftel der Patienten ohne klinische Auffälligkeiten wurde dennoch eine Koagulopathie festgestellt. Dies bestätigt der negativ prädiktive Wert von 82,8%.

Die geringe Sensitivität von 11,1% bzw. der Wert der Spezifität von 84,2% besagen ebenfalls, dass klinische Auffälligkeiten alleine keine Aussage darüber treffen können, ob eine ausführliche Gerinnungsdiagnostik eine pathologische Diagnose hervorbringt.

4.10.3 Bei positiver Anamnese

In nachfolgender Vierfeldertafel sind alle Patienten mit positiver bzw. negativer Anamnese bezüglich einer pathologischen bzw. nicht pathologischen Diagnose dargestellt.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
Anamnese positiv	170	49
Anamnese negativ	240	33

Tabelle 37: Vierfeldertafel Anamnese und pathologische Diagnose

Die Auswertung der Vierfeldertafel mit dem Chi-Quadrat-Test ergibt eine Zufallswahrscheinlichkeit von 0,2%. Somit besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit positiver bzw. negativer Anamnese.

Der positiv prädiktive Wert beträgt 22,4%, der negativ prädiktive Wert 87,9%. Die Sensitivität hat einen Wert von 59,8%, die Spezifität beträgt 58,5%.

Bei nahezu einem Viertel der Kinder dieser Studie mit positiver Anamnese wurde eine relevante Gerinnungsstörung diagnostiziert. Des Weiteren zeigen diese Zahlen, dass nur etwas über 10% der Patienten mit negativer Vorgeschichte doch eine Koagulopathie aufwiesen.

Die Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Ergebnisses nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik ist bei Kindern mit positiver Anamnese signifikant höher als bei Patienten mit unauffälliger Anamnese.

Die Anamnese stellt somit ein wichtiges Kriterium zur Diagnosefindung dar.

4.10.4 Bei positiver Anamnese und klinischen Auffälligkeiten gleichzeitig

In nachfolgender Vierfeldertafel sind alle Patienten mit positiver Anamnese und gleichzeitigen klinischen Auffälligkeiten den Kindern mit negativer Vorgeschichte und unauffälliger Klinik bezüglich einer pathologischen bzw. nicht pathologischen Diagnose gegenübergestellt.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
Anamnese und Klinik gleichzeitig positiv	22	9
Anamnese und Klinik gleichzeitig negativ	245	25

Tabelle 38: Vierfeldertafel Anamnese / klinische Zeichen und pathologische Diagnose

Der Chi-Quadrat-Vierfeldertest ergibt eine Zufallswahrscheinlichkeit von 0,1%. Es besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied.

Der positiv prädiktive Wert beträgt 29,0%, der negativ prädiktive Wert 90,7%. Die Sensitivität hat einen Wert von 26,5%, die Spezifität beträgt 91,8%.

Im Vergleich mit den Punkten 4.10.1 bis 4.10.3 erreicht die Vorhersagekraft für eine Koagulopathie hier den höchsten Wert.

Bei fast 30% der Kinder mit positiver Anamnese und gleichzeitig vorliegenden klinischen Zeichen wurde nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik eine relevante Hämostasestörung festgestellt.

Somit scheint die Anamneserhebung mit Einbeziehung von klinischen Zeichen am besten geeignet, mögliche Koagulopathien vorhersagen zu können.

4.10.5 Bei allen Kindern mit auswärtiger PTT-Verlängerung

Folgende Vierfeldertafel zeigt alle Kinder mit auswärtiger PTT-Verlängerung, aufgeschlüsselt nach klinischen Auffälligkeiten bzw. nach Kindern ohne klinische Zeichen, bezüglich einer pathologischen oder nicht pathologischen Diagnose.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
klinisch auffällig - ja	38	10
klinisch auffällig - nein	215	30

Tabelle 39: Vierfeldertafel klinische Auffälligkeiten und pathologische Diagnose (bei allen Kindern mit auswärtiger PTT-Verlängerung)

Der Chi-Quadrat-Vierfeldertest ergibt eine Zufallswahrscheinlichkeit von 11,3%.

Der positiv prädiktive Wert beträgt 20,8%, der negativ prädiktive Wert 87,8%. Die Sensitivität hat einen Wert von 25,0%, die Spezifität beträgt 84,9%.

Diese Ergebnisse sind zwar im Vergleich mit Punkt 4.10.2 etwas besser, weil nur Kinder mit auswärtigen PTT-Verlängerungen in diese Berechnung miteinbezogen wurden. Trotzdem haben diese Resultate aufgrund der hohen Zufallswahrscheinlichkeit ebenfalls keine Aussagekraft.

Anstatt nach klinischen Auffälligkeiten werden in nachfolgender Vierfeldertafel alle Kinder mit auswärtiger PTT-Verlängerung nach positiver bzw. negativer Anamnese in Bezug auf eine pathologische oder nicht pathologische Diagnose aufgeschlüsselt.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
Anamnese positiv	37	11
Anamnese negativ	215	30

Tabelle 40: Vierfeldertafel Anamnese und pathologische Diagnose (bei allen Kindern mit auswärtiger PTT-Verlängerung)

Der Chi-Quadrat-Vierfeldertest ergibt eine Zufallswahrscheinlichkeit von 5,1%. Der positiv prädiktive Wert beträgt 22,9%, der negativ prädiktive Wert 87,8%. Die Sensitivität hat einen Wert von 26,8%, die Spezifität beträgt 85,3%.

Es besteht somit im Gegensatz zu Punkt 4.10.3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit positiver bzw. negativer Anamnese bezüglich einer pathologischen Diagnose.

4.10.6 Bei den Kindern mit bestätigter PTT-Verlängerung

Bei 97 Kindern wurde die auswärtige PTT-Verlängerung in der Klinik bestätigt. Der Vierfeldertest bezüglich klinische Zeichen ja/nein und pathologische Diagnose ja/nein zeigt mit einer Wahrscheinlichkeit für einen Zufallsbefund von 38,9% keine statistische Signifikanz.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
klinisch auffällig - ja	12	4
klinisch auffällig - nein	68	13

Tabelle 41: Vierfeldertafel klinische Auffälligkeiten und pathologische Diagnose (bei den Kinder mit bestätigter auswärtiger PTT-Verlängerung)

Somit lässt sich bei Patienten mit bestätigten PTT-Verlängerungen, die zusätzlich klinische Auffälligkeiten zeigen, wenn nur diese Kriterien betrachtet werden, nicht auf eine pathologische Diagnose schließen.

Wird bei diesen 97 Kindern der Vierfeldertest bezüglich Anamnese positiv ja/nein und pathologische Diagnose ja/nein durchgeführt, erhält man ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Wahrscheinlichkeit für einen Zufallsbefund beträgt hierbei nur 1,3%. Der positiv prädiktive Wert beträgt 34,8%, der negativ prädiktive Wert 87,8%. Die Sensitivität hat einen Wert von 47,1%, die Spezifität beträgt 81,3%.

	pathologische Diagnose - nein	pathologische Diagnose - ja
Anamnese positiv	15	8
Anamnese negativ	65	9

Tabelle 42: Vierfeldertafel Anamnese und pathologische Diagnose (bei den Kindern mit bestätigter auswärtiger PTT-Verlängerung)

Es besteht also ein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit positiver bzw. negativer Anamnese bezüglich der Diagnose.

Fast 35% der Kinder mit bestätigter PTT-Verlängerung und positiver Anamnese haben nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik eine pathologische Diagnose.

Eine zweimalige PTT-Verlängerung mit zusätzlich positiver Anamnese ergeben somit im Vergleich zu den Punkten 4.10.1 bis 4.10.5 den höchsten positiv prädiktiven Wert, d.h. der Anteil der Kinder mit relevanten Gerinnungsstörungen ist dann am größten.

5. Diskussion

Vor vielen Operationen werden routinemäßig Globalteste der Gerinnung, wie z.B. der Quickwert und die aPTT bestimmt, da ein effektiv wirksames Gerinnungssystem im intra- und postoperativen Verlauf für die Blutstillung und damit auch für die Wundheilung von entscheidender Bedeutung ist (Klinge et al. 2004).

Für die Einschätzung des perioperativen Blutungsrisikos ist es wichtig, die Art der geplanten Operation zu berücksichtigen, da bei manchen großen Operationen, wie beispielsweise bei verschiedenen abdominalchirurgischen Eingriffen das Blutungsrisiko vergleichsweise gering ist, während bei etlichen kleineren Eingriffen, wie z.B. der TE grundsätzlich ein höheres Blutungsrisiko besteht (Dempfle 2005). So kommt es bei einer TE in 2-4% der Fälle zu Blutungskomplikationen (Krishna und Lee 2001).

Dabei wird die klinische Relevanz einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. Zahlreiche Autoren verneinen die Notwendigkeit einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik und zeigten mit ihren veröffentlichten Daten, dass ein präoperatives Screening den Patienten keinen Nutzen bringt. Manning et al. (1987) kamen bei der Auswertung von 994 Patientenfällen, bei denen eine AT und /oder TE durchgeführt wurde zu dem Schluss, dass eine präoperative Gerinnungsdiagnostik bezüglich der Vorhersage einer Blutungsneigung wenig hilfreich sei. Zum gleichen Ergebnis kamen Zwack und Derkay (1997) im Rahmen der Untersuchung der Daten von 4373 Kindern mit AT und / oder TE. Auch Burk et al. (1992) sahen bei 1603 TE keinen Vorteil des präoperativen Screenings. Neben diesen umfangreichen Studien kamen auch kleinere Untersuchungen, mit jeweils weniger als 500 Patientenfällen, von Garcia Callejo et al. (1997), Wall et al. (1993), Bolger et al. (1990), Howells et al. (1997) und Asaf et al. (2001) zu der gleichen Schlussfolgerung. In all diesen Studien wurde ebenfalls die klinische Bedeutung der Gerinnungsdiagnostik vor AT und / oder TE hinterfragt.

Andere Autoren hingegen empfehlen aufgrund der Häufigkeit von hämorrhagischen Diathesen ein präoperatives Gerinnungsscreening. Obwohl Kang et al. (1994) bei ihren Ergebnissen keine höhere Sensitivität oder einen besseren positiv prädiktiven Wert erreichten als die oben genannten Studien, wird auf einen Nutzen der präoperativen Gerinnungsdiagnostik geschlossen. Schmidt et al. (1990) untersuchten 91 Patienten, wobei vier mit verlängerter aPTT auffielen. Sie kamen ebenfalls zu derselben Schlussfolgerung,

präoperative Diagnostik sei hilfreich. In einer retrospektiven Studie von Sandoval et al. (2002) zeigt sich ein Trend zu einer mit der aPTT korrelierenden Blutungsneigung. Eine von Krishna und Lee (2001) publizierte Metaanalyse mehrerer prospektiver Studien zeigte nach Bewertung von 3384 TE, dass Patienten mit präoperativ pathologischen Globalwerten keine statistisch signifikant höhere Blutungsneigung aufweisen. Die Bedeutung von Screeninguntersuchungen zur Erkennung eines Blutungs- bzw. Thromboserisikos bei Kindern und Erwachsenen wurde von Eckman et al. (2003) im Rahmen einer Metaanalyse untersucht. Die Autoren kamen dabei zu dem Ergebnis, dass die präoperative Bestimmung der aPTT bei klinisch unauffälligen Patienten keine zusätzlichen Informationen zur Abschätzung des Blutungsrisikos liefert und deshalb darauf verzichtet werden kann.

Bei einer großen Umfrage von Patel et al. (1997) zeigte sich, dass trotz fehlenden Nachweises eines Vorteils, die präoperative Gerinnungsdiagnostik in den Vereinigten Staaten von mehr als der Hälfte der Operateure bzw. Anästhesisten durchgeführt wird.

Dabei empfehlen die amerikanischen HNO-Leitlinien ein Screening der Globalwerte nur bei den Kindern, die familienanamnestisch oder klinisch auffällig sind (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1999). Eine Bestimmung der aPTT bzw. des Quickwertes vor TE und / oder AT bei Kindern wird in den britischen Leitlinien nicht speziell empfohlen (National Institute for Clinical Excellence 2003, online), wohingegen in den deutschen Leitlinien, gleichgültig ob die Anamnese bzw. die Klinik auffällig ist, vor einer AT immer die Bestimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit empfohlen wird, nicht aber vor einer TE (Ganzer und Arnold 1996a und b, online).

Obwohl diese Leitlinien für Ärzte rechtlich nicht bindend sind und daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung haben, sollen sie für mehr Sicherheit in der Medizin sorgen, indem sie als Hilfestellung zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen dienen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2006, online). Des Weiteren sollen die Leitlinien aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen.

Wegen der hohen Anzahl von Patienten mit pathologischen Globalwerten ist die präoperative Gerinnungsdiagnostik auch unter Kostengesichtspunkten ein sehr relevanter Faktor. So werden in der Gerinnungsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals pro Jahr bis zu 500 Kinder bezüglich des Vorliegens einer möglichen Gerinnungsstörung untersucht. Der

Hauptvorstellungsgrund dieser Patienten ist eine aPTT-Verlängerung. In der hier vorliegenden Arbeit wird dies bestätigt. 242 von 492 untersuchten Kindern, also knapp die Hälfte der Patienten wurden wegen einer präoperativ verlängerten aPTT vorgestellt. Es wird angenommen, dass die alleinige Untersuchung von aPTT und Quick wegen ihres geringen prädiktiven Wertes nicht kosteneffektiv ist (Derkay 2000, Zwack and Derkay 1997). Diese Daten beziehen sich allerdings nur auf die TE und AT, die im Kindesalter am häufigsten vorgenommenen Operationen (Derkay 1993), sowie auf ein Screening der Blutgerinnung aller Patienten.

Insgesamt kostet die laborchemische Abklärung von möglichen Gerinnungsstörungen am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München bei bis zu 500 Patienten pro Jahr jährlich rund 200.000 Euro, dazu kommen die Kosten für das ärztliche und pflegerische Personal bei der Untersuchung, sowie die Kosten für einen eventuell notwendigen stationären Aufenthalt der Kinder bei Operationen.

Auch wenn diese Kosten als präoperatives Screening vor einer stationsersetzenden Maßnahme, also einer ambulanten Operation, budgetneutral sind, den einzelnen Arzt also nicht belasten, entstehen gesamtgesellschaftlich für das Gesundheitssystem jedoch erhebliche Kosten.

In der hier vorgelegten retrospektiven Studie wurden die Daten von 492 Kindern, die sich im Zeitraum von 2001 bis 2003 in der Gerinnungsambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals ambulant vorstellten, ausgewertet.

Dabei fanden sich nicht bei allen Patienten vom Hausarzt vor der Überweisung an das Gerinnungszentrum bestimmte Laborwerte, um diese mit den in der Kinderklinik gemessenen vergleichen zu können. Bei diesen Kindern wurde größtenteils vom Hausarzt keine eigene Labordiagnostik durchgeführt. Der Verzicht auf einen eigenen Gerinnungsbefund lässt sich dadurch erklären, dass z.B. bei bestimmten Patienten ausgeprägte klinische Zeichen wie z.B. Hämatome, häufiges Nasenbluten, oder Petechien vorlagen, die den jeweils niedergelassenen Arzt dazu veranlasst haben, die Kinder sofort ohne vorherige eigene Untersuchungen an ein Gerinnungszentrum zu überweisen.

Auch bei der überwiegenden Zahl der Kinder, die sich wegen einer stattgehabten Blutung nach einer Operation in der Gerinnungsambulanz vorstellten, fanden sich in den von uns untersuchten Akten keine Vorwerte des Hausarztes, obwohl es den Leitlinien entsprechend zumindest Globalwerte der Gerinnung geben müsste. Möglicherweise wurden vom überweisenden Arzt keine Labordaten übermittelt, weil diese normal und die Blutung somit

unerklärlich war, oder der aufnehmende Arzt des Dr. von Haunerschen Kinderspitals notierte entsprechende Daten nicht.

265 der 492 Kinder, also mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten, stellten sich wegen auffälligen präoperativen Globalwerten vor. Dies zeigt, dass die niedergelassenen Ärzte zwar die Basisdiagnostik nach den gültigen Leitlinien vor einer Operation durchführen, bei pathologischen Werten aber die Kinder an ein Gerinnungszentrum überweisen.

Da, wie bereits oben erwähnt, die Notwendigkeit einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik oftmals verneint wird, würden sich bei einem Verzicht auf diese umstrittene Diagnostik die Patientenzahlen für die Fragestellung „Blutungsneigung“ an der Gerinnungsambulanz der Kinderklinik, geht man nur von den Zahlen dieser Studie aus, theoretisch um mehr als die Hälfte reduzieren.

Bezüglich des Vorstellungsgrundes der Kinder im Gerinnungszentrum kann man zusammenfassend feststellen, dass sich mehr als die Hälfte der Patienten aufgrund auffälliger präoperativer Globalwerte vorstellen, obwohl die Notwendigkeit einer solchen Diagnostik umstritten ist.

Da über 90% der präoperativ pathologisch gefundenen Laborwerte die aPTT betrafen, konzentrierte sich die Auswertung der gesammelten Daten hauptsächlich auf diesen Parameter. Der Quickwert alleine war nur bei 6% der Kinder präoperativ aufgefallen. Auch Munro et al. (1997) kamen zu dem Schluss, dass die aPTT bei einer präoperativen Gerinnungsanalyse bis zu dreimal häufiger auffällig ist, als andere Globalteste wie der Quickwert oder die Blutungszeit. Die Autoren dieser Studie kamen zu dem Ergebnis, dass die aPTT in bis zu 15,6% der routinemäßig durchgeführten präoperativen Gerinnungsdiagnostik verlängert ist, wohingegen der Quickwert bei 4,8% und die Blutungszeiten nur bei 3,8% der Patienten pathologisch sind.

In der hier vorgelegten Studie wurden bei 293 der 492 Kinder in auswärtigen Labors Verlängerungen der aPTT festgestellt. Die Kontrolluntersuchung im Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals konnte eine aPTT-Verlängerung nur bei rund einem Drittel der Patienten bestätigen. Bei rund 65% der Kinder konnten keine pathologischen Werte bezüglich der aPTT gefunden werden.

Klinge et al. (2004) kamen bei ihren Untersuchungen zu vergleichbaren Ergebnissen. Insgesamt konnte zwar bei 61% der 257 Patienten eine nicht im Gerinnungszentrum gemessene verlängerte aPTT bestätigt werden, allerdings wurden in dieser Berechnung Patientenkollektive von zwei verschiedenen Gerinnungszentren mit unterschiedlichen Normwerten bezüglich der aPTT miteinbezogen. Im Zentrum mit einem Normwert von bis zu 45 Sekunden konnte, ebenso wie in unserer Untersuchung nur bei ca. einem Drittel der Kinder eine aPTT-Verlängerung bestätigt werden. Eine pathologische aPTT konnte hingegen im Zentrum mit einem Normwert von bis zu 40 Sekunden bei 72% der Patienten bestätigt werden.

Darin zeigen sich die Auswirkungen von unterschiedlichen Normwerten bezüglich der aPTT deutlich. Die Anhebung des Normwerts auf über 40 Sekunden (bei uns 42 Sekunden) reduziert, diese Zahlen betrachtend, die Diagnose einer verlängerten aPTT um etwa die Hälfte.

Dass der oberste Normwert eines Labors einen entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeit der als auffällig eingestuften aPTT-Werte hat und dadurch für die Beurteilung eines aPTT-Befundes von großer Bedeutung ist, wird durch die Arbeit von Gallistl et al. (1997) bestätigt. Nach Dempfle (2005) sollten dennoch, auch bei nur minimal erhöhter aPTT, die Einzelfaktoren bestimmt werden, da die aPTT auf manche Faktorenmängel relativ unempfindlich reagiert und es beispielsweise schon bei gering ausgeprägtem Mangel der Faktoren VIII, IX oder XI zu perioperativen Blutungen kommen kann.

Ein weiterer Faktor, der einen Vergleich verschiedener Werte für die aPTT, gemessen in unterschiedlichen Laboratorien, erschwert, ist die verwendete Bestimmungsmethode. Der Gebrauch unterschiedlicher aPTT-Reagenzien führt in der Regel nicht zum gleichen aPTT-Wert. Es ist bekannt, dass verschiedene aPTT-Reagenzien sehr unterschiedliche Sensitivitäten für den Nachweis von Faktorenmangelzuständen und Phospholipid-Antikörpern haben (Hales et al. 1990, Howarth 1993 und Lawrie et al. 1998). Dies liegt zum einen an unterschiedlichen Aktivatoren im Testansatz, zum anderen an der Menge des eingesetzten Phospholipids als Plättchenersatz.

Deshalb ist auch der Vergleich der Daten unserer Patienten, bei der Berechnung der Zahlen im Zusammenhang mit der Bestätigung einer auswärts gemessenen aPTT-Verlängerung durch unser Labor, eventuell nicht ganz korrekt. Wenn das Labor der Kinderklinik jeweils dasselbe Reagenz wie das Fremdlabor, von dem der jeweilige aPTT-Wert stammt, verwenden würde, dann würden wahrscheinlich mehr Verlängerungen bestätigt werden.

Ob eine aPTT-Verlängerung bestätigt wird, hängt aber nicht nur vom jeweiligen Normwert der verschiedenen Laboratorien ab.

Ein großes Problem stellt auch die hohe präanalytische Fehlerquote dar (Halimeh et al. 2003). Deshalb ist schon bei der Blutentnahme, nicht nur im Hinblick auf eine korrekt zu bestimmende aPTT, auf mögliche Fehlerquellen (Bergmann 2003) zu achten (vgl. Tabelle 43).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ zu lange Stauung (20 – 60 Sek. anstreben)▪ zu kleine Kanüle („zähes Tropfen“)▪ schlechte Abnahme (Abnahme aus Hämatom, Quetschen, ...)▪ Gerinnungsaktivierung durch „Stochern“▪ Gerinnungsaktivierung durch Stress des Kindes▪ Röhrchen nicht voll▪ Blut schaumig (Gerinnungsaktivierung im Schaum)▪ Probenlagerung im Kühlschrank (Gerinnungsaktivierung)▪ zu langer Transport / zu lange Bearbeitungszeit▪ unpassende Reagenzien und falsche Normwerte |
|---|

Tabelle 43: Häufige präanalytische Fehlerquellen

Weitere präanalytische Fehlerquellen betreffen den Zeitpunkt der Blutabnahme. Die Länge der aPTT wird auch dadurch beeinflusst, ob die Blutentnahme während oder nach einem entzündlichem Geschehen erfolgt ist. Deshalb sollte man diese erst nach etwa 4 bis 6 Wochen nach einem Infekt durchführen, um auszuschließen, dass erworbene Phospholipid-Antikörper das Hämostasesystem stören, und so die aPTT beeinflussen (Greaves 2000). Diese Antikörper reagieren mit den im PTT-Reagens enthaltenen Phospholipiden und führen daher zu einer Verlängerung der PTT (Hanly 2003).

Nach Halimeh et al. (2003) gehört das Vorhandensein von Lupusinhibitoren (entsprechen Phospholipid-Antikörpern) zu den häufigsten Ursachen einer aPTT-Verlängerung ohne relevante Blutungsneigung. Dies wird häufig bei Kindern mit rezidivierenden Infekten und Adenoiden beobachtet, wobei gerade diese Kinder oft zur Operationsvorbereitung vorgestellt werden.

Aufgrund ähnlicher Problematik kann eine Blutabnahme kurz nach einer Impfung ebenfalls zu falschen Ergebnissen bezüglich der aPTT führen und sollte daher vermieden werden.

Um eine eventuell vorliegende aPTT-Verlängerung richtig einschätzen zu können, ist die Kenntnis der altersabhängigen Normalwerte (vgl. Tabelle 3) im Kindesalter erforderlich.

Neben den oben beschriebenen präanalytischen Fehlern nennen Halimeh et al. (2003) die Unkenntnis dieser Werte als eine Hauptursache der Falschinterpretation von hämostaseologischen Untersuchungen im Kindesalter.

Klinge et al. (2004) haben die im gleichen Zeitraum bei Kindern und Erwachsenen vor HNO-Operationen gemessenen aPTT-Werte verglichen. Dabei zeigt sich deutlich, dass auch bei gesunden Kindern ohne klinische Gerinnungsstörung eine gegenüber dem Erwachsenenalter längere aPTT zu erwarten ist, was für die Beurteilung eines aPTT-Befundes wegen der Häufigkeit von präoperativen PTT-Verlängerungen im Kindesalter (Munro et al. 1997) von großer Bedeutung ist.

Eine retrospektive Studie von Male et al. (1999) zeigt, dass bei Kindern mit Lupusinhibitoren die beobachteten aPTT-Verlängerungen im Verlauf der Zeit abnehmen. Auch Casais et al. (2004) sehen in ihren Untersuchungen von 36 Patienten ebenfalls eine tendenzielle Verringerung der aPTT-Werte mit der Zeit. Diese Ergebnisse decken sich mit der Auswertung der Daten unserer Patienten. Von 39 Patienten mit der Diagnose Lupusinhibitor fanden sich in den untersuchten Krankenblättern jeweils zwei vom Labor der Gerinnungsambulanz bestimmte aPTT-Werte. Bei all diesen Kindern wurde vom niedergelassenen Arzt eine PTT-Verlängerung festgestellt. 18 der 39 Patienten zeigten auch bei ihrer Erstvorstellung im Dr. von Haunerschen Kinderspital eine pathologische aPTT. Nach einem Zeitraum von 6 bis 36 Monaten, war die aPTT nur noch bei 7 der 18 Kinder verlängert, während diese bei den restlichen 11 Patienten normale Werte zeigte.

Beim Vergleich der Aktivitäten der PTT-wirksamen Einzelfaktoren VIII, IX, XI und XII von 15 der oben genannten 18 Patienten bei der Erst- und Zweitvorstellung zeigte sich ein eindeutiger Trend zur Normalisierung der Faktorenaktivitäten und damit der PTT. 10 Patienten hatten bei der Zweitvorstellung höhere Faktor VIII-Aktivitäten als bei der Erstuntersuchung. Die bei der Zweitvorstellung nachgewiesenen Konzentrationen der Faktoren IX, XI und XII erhöhten sich sogar bei 12 der 15 Patienten.

Dass man aber aufgrund bestimmter Faktoraktivitäten bezüglich der aPTT keine eindeutigen Vorhersagen treffen kann, zeigt sich darin, dass in vorliegender Studie bei 141 Patienten mit normaler PTT laborchemisch dennoch erniedrigte Einzelfaktorkonzentrationen nachgewiesen

werden konnten. Bei 8 der 141 Kinder waren sogar alle vier PTT-wirksamen Faktoraktivitäten unterhalb der Norm.

Daraus folgt, dass bei normaler aPTT, durchaus die dazugehörigen Einzelfaktoren erniedrigt sein können. Im Umkehrschluss kann man annehmen, dass erniedrigte Einzelfaktoren nicht immer eine pathologische aPTT zur Folge haben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die richtige Einschätzung eines aPTT-Wertes aufgrund der verschiedensten Einflüsse auf dessen Länge, schwierig ist. Bei der Beurteilung der aPTT ist deshalb auf die in Tabelle 44 dargestellten Punkte zu achten.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- verschiedene Normwerte der Laboratorien- unterschiedliche Bestimmungsmethoden mit unterschiedlichen aPTT- Reagenzien- präanalytische Fehler (z.B. Blutabnahme)- altersabhängige Normalwerte- bestimmte Medikamente (z.B. Heparin) verlängern aPTT- unterschiedlicher Einfluss der Faktoren VIII, IX, XI und XII- Einfluss von Antikörpern, die gegen gerinnungsaktive Phospholipide gerichtet sind (v.a. beim Lupusinhibitor) |
|---|

Tabelle 44: Parameter, die eine aPTT-Beurteilung erschweren

Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass eine normale aPTT ein VWS keineswegs ausschließt (Kleinschmidt et al. 2002). Beim VWS ist die aPTT oftmals normal oder im Bereich des oberen Grenzwertes (Spannagl und Schramm 2002). Die Daten unseres Patientenkollektivs bestätigen die Aussagen dieser Autoren. Nur 15 von 43 Patienten mit VWS zeigten eine verlängerte aPTT, wobei diese bei allen Kindern im Labor der Kinderklinik gemessen wurde.

Da es sich beim VWS um die in der Weltbevölkerung, mit einer Prävalenz von etwa 1%, am häufigsten vorkommende genetisch determinierte Hämostasestörung handelt, ist es aber wichtig, diese Erkrankung präoperativ zu erkennen.

In unserer Studie wurde bei 43 Patienten ein VWS diagnostiziert (8,6%). Der Grund für diese hohe Zahl liegt wahrscheinlich am selektiertem Krankengut einer Gerinnungsambulanz.

Etwa 100 Patienten pro 1 Million Menschen zeigen bezüglich des VWS klinisch manifeste und therapiebedürftige Blutungskomplikationen (Sadler et al. 2000). Die große inter- und intraindividuelle Variabilität des Krankheitsbildes erschwert die Diagnose. Die meisten Blutungssymptome ergeben sich aus einer Störung der primären Hämostase, wobei Blutungen aus Schleimhäuten, wie z.B. eine rezidivierende Epistaxis, recht häufig vorkommen. Bei schweren Formen des VWS ist zusätzlich wegen eines Faktor VIII-Mangels die sekundäre Hämostase betroffen und das Krankheitsbild ähnelt der Hämophilie A (Sadler et al. 2000). Die Konzentrationsschwankung des VWF im Plasma, die unter anderem auch von der Blutgruppe abhängt (Rodeghiero 2002), erschwert ebenfalls die Diagnose. Obwohl ein ungezieltes Laborscreening ohne konkrete anamnestische und klinische Hinweise nicht indiziert ist (Kleinschmidt et al. 2002), ist es notwendig, vor einer Operation Patienten mit VWS zu erkennen. Da normale Globalteste, wie bereits oben erwähnt, ein VWS nicht sicher ausschließen können, muss man sich anderer diagnostischer Hilfsmittel bedienen. Dabei ist ein sinnvoller Einsatz der einzelnen Verfahren wichtig, da eine „Überdiagnostik“ ohne therapeutische Konsequenz für den Patienten, oftmals eher zur Verunsicherung dieser Patienten führt (Budde et al. 2002b).

Von Kleinschmidt et al. (2002) wird die Messung der Verschlusszeit mit dem Platelet Function Analyzer (PFA 100®) als Screeningmethode bezüglich des VWS vorgeschlagen, da dieses Gerät die primäre Blutstillung sehr gut simulieren kann. Im Vergleich zur In-vivo-Blutungszeit gilt dieser Test zur Bestimmung der In-vitro-Blutungszeit als wesentlich sensitivere und spezifischere Methode zur Diagnostik des VWS (Cattaneo et al. 1999). Auch Koscielny et al. 2006 folgern aus ihren Studien über präoperative Gerinnungsdiagnostik, bei denen die Daten von mehr als 10.000 Patienten ausgewertet wurden, dass der PFA 100® mit EPI als Stimulans eine nützliche Screeningmethode in Bezug auf klinisch relevante Blutungsereignisse darstellt.

Nachteilig sind jedoch die relativ hohen Kosten dieses Verfahrens.

Im Rahmen unserer Studie wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der PFA und der Diagnose VWS besteht. Bei 33 der 43 Patienten mit VWS wurde jeweils die PFA mit ADP bzw. mit EPI als Stimulans bestimmt. Nur bei 5 der 33 Kinder war die PFA bei beiden Stimulationen in der Norm. Bei rund 76 % der VWS-Patienten war die PFA mit EPI als Stimulans verlängert, zumindest die Kollagen-ADP-Verschlusszeit war bei 73% pathologisch. Bei der umgekehrten Betrachtungsweise erkennt man ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Diagnose VWS und der gleichzeitigen Verlängerung der Verschlusszeiten bei

Durchführung der PFA mit ADP bzw. EPI als Stimulans. 20% der Kinder, bei denen die PFA mit EPI als Stimulans verlängert war, hatten ein VWS. War zumindest die Kollagen-ADP-Verschlusszeit pathologisch, wurde bei 18 % der Patienten ein VWS diagnostiziert.

Unsere Zahlen bestätigen Kleinschmidt et al. (2002). Die Bestimmung der PFA kann als Screeningmethode für das VWS sinnvoll sein, wobei unsere Daten belegen, dass die Messung der PFA mit EPI etwas bessere Ergebnisse bezüglich der Diagnose VWS liefert als die Bestimmung mit ADP als Stimulans.

Harrison (2005) schreibt in seiner Übersicht zur PFA-100®, dass es sich dabei zwar um einen schnellen und einfachen Screeningtest der Thrombozytenfunktion handelt, mit dem man aber nicht spezifisch eine bestimmte Erkrankung erkennen kann. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit unseren Untersuchungen. Bei 56% der Patienten, bei denen die PFA mit beiden Stimulationen gleichzeitig verlängert war, wurde ein Lupusinhibitor diagnostiziert und ein VWS ausgeschlossen, d.h. es lag überhaupt keine behandlungswürdige Gerinnungsstörung vor.

Auch bei normalen Verschlusszeiten des PFA-100® sollte nach Harrison (2005) bei eindeutigen klinischen Symptomen eine weiterführende Analyse der Plättchenfunktion und des VWF durchgeführt werden, um Störungen der Thrombozytenfunktion auszuschließen, weil der PFA-100® auch bei gewöhnlichen Plättchenfunktionsstörungen immer wieder Falsch-Negative Ergebnisse liefert.

Um nun ein VWS diagnostizieren zu können, gibt es verschiedene spezifische Testverfahren. Dazu zählt die Bestimmung des VWF-Antigens, der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität und der Faktor VIII-Aktivität (Sadler et al. 2000). Zur Differenzierung der verschiedenen Formen des VWS kann man eine Multimerenanalyse des VWF durchführen (Budde et al. 2002b). Nach Kleinschmidt et al. (2002) ist wegen der schwierigen Labordiagnostik eine detaillierte Anamnese zur präoperativen Erfassung eines VWS wichtig.

Für Dempfle (2005) ist die Gerinnungsanamnese das wichtigste diagnostische Werkzeug, um vor Operationen Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu identifizieren. Nur wenn aufgrund der sorgfältig durchgeführten Gerinnungsanamnese der Verdacht auf eine Blutungsneigung besteht oder eine solche Anamnese nicht durchführbar ist, sollte nach Meinung des Autors eine Labordiagnostik erfolgen. Dabei soll sich der Umfang der Diagnostik nach der Anamnese und Symptomatik des Patienten richten. Die grundsätzliche Bestimmung des

Quickwerts oder der aPTT vor Operationen ist nach Ansicht des Verfassers der Arbeit, wie eingangs schon erwähnt, nicht indiziert.

Eberl et al. (2005) kommen in ihrer Studie zum selben Ergebnis. Eine routinemäßige Diagnostik bei allen Patienten präoperativ trägt nicht wesentlich zur Erfassung eines erhöhten Blutungsrisikos bei, so dass die Untersuchung ausgewählter Patienten mit auf ein Blutungsrisiko hinweisenden anamnestischen Informationen als ausreichend anzusehen ist. Bei der Auswertung der Daten ihrer Studie mit 702 Patienten, bei denen 500 AT und 500 TE durchgeführt wurden, war der positiv prädiktive Wert der Labordiagnostik für die Vorhersage einer TE-Nachblutung lediglich 6,8%, während die Anamneseerhebung einen positiv prädiktiven Wert von immerhin 9,2% erreichte. Diese Werte sind wahrscheinlich auch wegen der niedrigen Prävalenz von Blutungen nach TE so schlecht. Da es im Rahmen ihrer Untersuchungen zu keinen Blutungen nach einer AT kam, konnten Eberl et al. (2005) in diesem Zusammenhang keine Werte bezüglich der Anamnese bzw. der Labordiagnostik berechnen.

Dass man durch eine genaue Gerinnungsanamnese hämorrhagische Diathesen erkennen kann, zeigt sich auch darin, dass Patienten mit schweren Koagulopathien normalerweise schon Jahre vor einer Operation mit häufigen Blutungen auffallen oder/und in der Familie ebenfalls Auffälligkeiten bezüglich Gerinnungsstörungen auftreten (Klinge et al. 2004).

So fallen die sehr kritischen VWS-Patienten (Typ 2N oder Typ 3) in der Regel schon lange vor einer Operation mit klinischen Symptomen auf (Kleinschmidt et al. 2002).

Ob eine positive Anamnese bezüglich einer Gerinnungsstörung altersabhängig ist, wurde in unserer Studie untersucht. Wir teilten unser Patientenkollektiv in Kinder, die jünger als zwei Jahre alt waren, und Patienten die älter als zwei Jahre waren, unter der Annahme, dass Kinder unter zwei Jahren noch keine Challenge gehabt haben, blutungsanamnestisch aufzufallen, weil diese bis dahin z.B. durch Krabbeln vor Stürzen usw. besser geschützt sind. Bei diesen Kindern sollte unter dieser Annahme bei ihrer Vorstellung in der Gerinnungsambulanz die Eigenanamnese negativ sein.

Es zeigte sich bei der Auswertung der Daten, dass auch bei den Kindern unter zwei Jahren, die Eigenanamnese durchaus schon positiv sein kann und die oben genannte These möglicherweise nicht korrekt ist, da bei allen Kindern unter 2 Jahren, die wir untersucht haben, nur bei denjenigen eine relevante Blutungsneigung diagnostiziert wurde, die auch anamnestisch auffällig waren.

Nur bei Betrachtung unserer Zahlen lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Anamnese nicht altersabhängig ist. Auch sehr kleine Kinder zeigen schon positive Vorgeschichten, wobei es in diesem Zusammenhang wichtig erscheint, vor allem bei den kleinsten Patienten die Familienanamnese gründlich durchzuführen, da 4 Kinder mit VWS nur familienanamnestisch aufgefallen sind.

Man sollte daher die Erhebung der Anamnese immer als Ganzes betrachten, nicht zwischen Eigen- und Familienanamnese trennen, um über die Notwendigkeit einer Gerinnungsdiagnostik besser entscheiden zu können.

Aufgrund von Sprachproblemen bei Familien mit Migrationshintergrund bzw. wegen der steigenden Zahl an Single-Eltern ist die Erhebung einer Familienanamnese aber oftmals schwierig, so dass in dieser Altersgruppe ein Screening der Gerinnung dennoch notwendig erscheint.

Eine ausführliche Anamnese ist trotzdem hilfreich, weil unsere Patienten, die älter als 2 Jahre waren und anamnestisch auffielen, fast doppelt so häufig relevante Gerinnungsstörungen hatten, als diejenigen mit negativer Vorgeschichte.

Diese Zahlen bestätigen die Aussage von Dempfle (2005). Die Gerinnungsanamnese ist ein sehr wichtiges diagnostisches Werkzeug um Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu identifizieren.

Komplett ausreichend scheint eine ausführliche Erhebung der Anamnese jedoch nicht zu sein, obwohl nach Klinge et al.(2004) Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen normalerweise mit einer positiven Vorgeschichte auffallen. Umgekehrt kann bei einer positiven Blutungsanamnese aber nicht zwangsläufig auf eine klinisch relevante Hämostasestörung geschlossen werden. Bei Koscielny et al. (2004) zeigten 59,2% der Patienten mit positiver Anamnese nach Gerinnungsdiagnostik keine Koagulopathie.

Bei einem Patienten unseres Kollektivs stellte sich trotz leerer Anamnese nach der Gerinnungsdiagnostik eine Hämophilie A heraus. Obwohl es verwunderlich erscheint, dass dieser Patient vorher niemals aufgefallen ist, kann man also nicht ausschließen, dass ein Patient mit negativer Anamnese eine schwere Koagulopathie aufweist. Vermutlich sind aber in diesem Fall Daten aufgrund des nicht standardisierten Anamnesebogens verloren gegangen. Dies kann an der Vergesslichkeit des aufnehmenden Arztes liegen oder an Kommunikationsproblemen mit den Eltern des Kindes.

Ob ein Zusammenhang zwischen auffälligen Globalwerten der Gerinnung, Anamnese und Blutungen nach Operationen besteht, wurde ebenfalls in unserer Studie untersucht. Es stellte sich die Frage, ob man die Gefahr von Nachblutungen mit Hilfe zweier Parameter, nämlich der aPTT und der Anamnese, abschätzen kann und wie viele Kinder letztendlich nachbluten, die beim niedergelassenen Arzt mit einer aPTT-Verlängerung aufgefallen sind.

Dabei trennten wir unser Patientenkollektiv zunächst in zwei Gruppen, nämlich in Kinder mit im Dr. von Haunerschen Kinderspital bestätigter Verlängerung der aPTT und in Patienten, bei denen die auswärts gemessene pathologische aPTT nicht bestätigt werden konnte. Dann wurden in beiden Gruppen all diejenigen Kinder herausgefiltert, bei denen nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik auch tatsächlich eine Operation durchgeführt wurde (bei knapp 85% der Kinder mit einer auswärts pathologischen aPTT wurde diese wegen einer Operationsvorbereitung bestimmt), um das klinische Outcome bewerten zu können.

Die Gruppe der Kinder mit bestätigter aPTT-Verlängerung und durchgeführter Operation umfasste 55 Patienten. Nur bei zwei Kindern dieser Gruppe kam es zu einer Nachblutung. Der positiv prädiktive Wert der Anamnese bezüglich der Voraussage einer Nachblutung beträgt bei den 55 Kindern mit bestätigter aPTT-Verlängerung nur 5,6 %.

Die Gruppe der Kinder mit nicht bestätigter aPTT-Verlängerung und durchgeführter Operation umfasste 119 Patienten. Dabei kam es bei 7 Kindern zu einer Nachblutung. Der positiv prädiktive Wert der Anamnese bezüglich der Vorhersage einer Nachblutung errechnet sich hierbei auf 16,7%.

Eberl et al. (2005) kommen in diesem Zusammenhang auf einen positiv prädiktiven Wert von 9,4%, wobei bei der Berechnung keine Unterteilung ihrer Patienten in die von uns gewählten Gruppen erfolgte.

Unsere beiden unterschiedlichen Werte (5,6% bzw. 16,7%) legen den Schluss nahe, dass bei Patienten mit nicht bestätigter Verlängerung der aPTT eine ausführliche Anamnese in Bezug auf mögliche Nachblutungen aussagekräftiger ist als bei den Kindern mit auch in der Klinik pathologisch verlängerter aPTT. Eine positive Anamnese hat demnach bei Kindern mit normaler aPTT eine höhere Vorhersagekraft bezüglich Nachblutungen als bei Patienten mit PTT-Verlängerung, sodass eine Bestimmung der aPTT überflüssig erscheint.

Betrachtet man nicht die Anamnese, sondern nur die aPTT zur Vorhersage einer postoperativen Blutung, errechnet sich der positiv prädiktive Wert der bestätigten aPTT-Verlängerung nur auf 3,6%, der negativ prädiktive Wert auf 94%. Eberl et al. (2005)

berechneten in diesem Zusammenhang für die Labordiagnostik einen positiv prädiktiven Wert von 6,8% und stellten fest, wie auch unsere Zahlen darlegen, dass die Anamneseerhebung für die Vorhersage einer Nachblutung bessere Werte erreicht als Screeningteste der Gerinnung.

Diese Zahlen belegen die Schwierigkeit der Voraussage einer Blutungsneigung bei Kindern, trotz standardisierter Verfahren in der klinischen Untersuchung, der Blutabnahme und Labordiagnostik. Die Tatsache, dass von 174 Patienten, bei denen auswärts eine verlängerte aPTT festgestellt wurde und letztendlich auch operiert wurden, nur 9 Patienten nachgeblutet haben bestätigt diese Problematik. Dabei zeigten 8 der 9 Kinder bei der ausführlichen, standardisierten Labordiagnostik in der Kinderklinik mit dem Ergebnis Lupusinhibitor keinen Befund, der auf eine erhöhte Blutungsneigung hingewiesen hätte, da es sich dabei um eine transiente Gerinnungsstörung handelt und normalerweise kein erhöhtes Blutungsrisiko darstellt (Hanly 2003). Nachblutungen sind dennoch nicht ausgeschlossen, da ein Lupusinhibitor bei Infektionen auftreten kann und bei diesen generell ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.

4 der 9 oben erwähnten Patienten waren anamnestisch auffällig. Eine ausführliche Anamnese könnte evtl. helfen, Blutungsrisiken besser einzuschätzen, obwohl sich das mit diesen Zahlen nicht belegen lässt.

Betrachtet man aber die oben beschriebenen Zahlen bezüglich der Altersabhängigkeit der Anamnese, kann man feststellen, dass eine ausführliche Anamnese hilfreich ist.

Da in unserer Studie Anamnesedaten von nicht standardisierten Anamnesebögen, die von verschiedenen Ärzten der Kinderklinik ausgefüllt wurden, ausgewertet wurden, sind die Aussagen zur Anamnese unserer Patienten aber kritisch zu betrachten. So könnte die Anamnese von den Ärzten unterschiedlich ausführlich erhoben worden sein.

Eberl et al. (2005) untersuchten den prädiktiven Wert von Labordiagnostik und Anamnese bezüglich Vorhersage einer Blutung nach einer Operation. Auffällig war in dieser Studie, dass alle Kinder, bei denen nur durch die Bestimmung der aPTT eine Gerinnungsanomalie diagnostiziert wurde, problemlos ohne Nachblutungen operiert wurden. Insgesamt zeigte sich eine sehr schlechte Sensitivität (11%) für die Labordiagnostik, während die Blutungsanamnese eine Sensitivität von immerhin 40,7% erreichte, um eine Nachblutung vorherzusagen.

Klinge et al. (2004) untersuchten den klinischen Verlauf von 31 operierten Kindern. 3 Patienten erlitten dabei eine Nachblutung, wobei präoperativ bei einem Patienten ein VWS diagnostiziert worden war, die beiden anderen jedoch unauffällige Laborbefunde hatten. Diese Daten bestätigen, dass trotz normaler Laborwerte, eine Nachblutung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Zahlen bezüglich Nachblutung in unserer Studie sind aber kritisch zu bewerten aufgrund der Tatsache, dass einige Patienten wahrscheinlich auch deswegen nicht nachgeblutet haben, weil präoperativ eine Prophylaxe durchgeführt wurde. So wurde teilweise bei Patienten mit Lupusinhibitor oder VWS vor der Operation prophylaktisch 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP) verabreicht, ein Patient erhielt präoperativ ein VWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat.

Ein weiteres Problem der Bewertung des klinischen Outcomes nach durchgeführten Operationen besteht in unserer Studie darin, dass die Information, ob ein Kind nachgeblutet hat, von deren Eltern stammt, die darüber telefonisch befragt wurden. Inwieweit die Aussagen der Eltern zutreffen, auch bezüglich der präoperativen Gabe von Medikamenten, lässt sich nicht beurteilen. Ob objektive Aussagen des behandelnden Arztes bzw. Operateurs von den Eltern an uns auch objektiv weitergegeben wurden, lässt sich in diesem Zusammenhang nicht einschätzen.

Ob Nachblutungen bei gesunden Kindern mit der Art der durchgeführten Operation, mit der Operationstechnik und der Erfahrung des Operateurs korrelieren, wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Auffällig war aber, dass bei 6 der oben genannten 9 Kinder mit Nachblutung eine AT durchgeführt wurde, obwohl postoperative Blutungen nach AT normalerweise äußerst selten sind, Windfuhr und Chen (2002) errechneten eine Inzidenz von 0,23%.

Da in unserer Studie die Wertung einer Nachblutung als Blutungsereignis nicht standardisiert wurde, lassen unsere Daten aber keinen Vergleich zu.

Dass die Ursache von intra- oder postoperativen Blutungen möglicherweise öfter in der Operationstechnik als in seltenen Gerinnungsstörungen zu suchen ist, haben Munro et al. (1997) bei ihrer Auswertung von einer Vielzahl von Studien zur präoperativen Gerinnungsdiagnostik beobachtet. Die im Hinblick auf Blutungen riskanteste häufig durchgeführte Operation ist die TE mit um die 4% Blutungskomplikationen (Windfuhr et al. 2005). Ursächlich ist hier jedoch vor allem die besondere lokale Situation mit der variablen

Blutversorgung der Tonsille und der ungünstigen Wundheilungsbedingungen mit Abstreifen der Wundbeläge beim Schlucken, Würgen oder Husten. Deshalb sind TE-Nachblutungen nur selten durch Koagulopathien bedingt (Prim et al. 2003).

In unserer Studie wurde neben der Korrelation zwischen Labordiagnostik (v.a. aPTT), Anamnese und postoperativen Blutungen auch ein Zusammenhang zwischen Globaltesten (v.a. aPTT), Anamnese, klinischen Zeichen (z.B. Hämatome) und Diagnose untersucht. Es sollte dabei herausgefunden werden, ob einer der 3 Parameter, nämlich Labordiagnostik (v.a. aPTT), Anamnese und auffällige klinische Zeichen eines Patienten nach einer ausführlichen Hämostasediagnostik häufiger zu einer sicheren pathologischen Diagnose führt als ein anderer Parameter.

Dazu berechneten wir jeweils den positiv bzw. negativ prädiktiven Wert, die Sensitivität und die Spezifität.

Der positiv prädiktive Wert von auswärts gemessenen pathologischen Globalwerten (aPTT, Quickwert) für die Vorhersage einer pathologischen Diagnose erreichte 13,6% bei einem negativ prädiktiven Wert von 77,6%. Kurioserweise zeigte die Auswertung der Daten zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Parametern pathologischer Globalwert und normaler Globalwert, wobei aber gerade physiologische Werte von Quick und aPTT statistisch signifikant häufiger eine pathologische Diagnose bei unserem Patientenkollektiv nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik hervor gebracht haben, so dass beide Globalteste in diesem Zusammenhang nicht aussagekräftig erscheinen. Nur eine geringe Zahl der Kinder mit pathologischen Globaltesten hatten tatsächlich eine Koagulopathie.

Bei Untersuchung nur der Kinder mit auswärts verlängerter aPTT ergab sich, dass zusätzliche klinische Auffälligkeiten bei diesen Patienten im Hinblick auf die Vorhersage einer tatsächlich vorliegenden relevanten Gerinnungsstörung bessere Ergebnisse liefern als die alleinige Betrachtung von aPTT oder Quickwert. Dies demonstriert der positiv prädiktive Wert von 20,8% im Vergleich zu den oben erwähnten 13,6%.

Verwendet man anstatt klinischen Zeichen die Blutungsanamnese zur Berechnung der entsprechenden Daten der Kinder mit auswärts verlängerter aPTT, so erhält man einen positiv prädiktiven Wert von 22,9%. Das zeigt eine nochmalige Verbesserung der Vorhersagekraft für eine Koagulopathie. In diesem Zusammenhang zeigt sich, dass die Anamnese in Bezug

auf die Voraussage einer relevanten Gerinnungsanomalie aussagekräftiger ist als eine auffällige Klinik bzw. die alleinige Betrachtung von aPTT oder Quickwert.

Auch Klinge et al.(2004) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Schluss, dass durch die Bestimmung der aPTT nur selten schwere Gerinnungsstörungen erkannt werden.

Der positiv prädiktive Wert von auffälligen klinischen Zeichen bei Betrachtung aller Patienten der Studie berechnete sich nur auf 12,2%, der negativ prädiktive Wert auf 82,8%. Die Daten unserer Patienten zeigten dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen auffälligen klinischen Zeichen und unauffälliger Klinik bezüglich einer pathologischen Diagnose.

Bei Auswertung der Anamnese aller Kinder der vorliegenden Studie in Bezug auf die Vorhersage einer pathologischen Diagnose kommt man auf einen positiv prädiktiven Wert bei positiver Anamnese von 22,4% und einen negativ prädiktiven Wert der Anamnese von 87,9%. Es errechnete sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Parametern positive und negative Anamnese bezüglich dem Ergebnis nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik. Auch diese Zahlen belegen die bessere Vorhersagekraft der Anamnese im Vergleich zu klinischen Zeichen oder aPTT bzw. Quickwert im Hinblick auf die Voraussage einer Koagulopathie.

Der positiv prädiktive Wert einer positiven Blutungsanamnese und gleichzeitig vorliegenden klinischen Zeichen errechnete sich auf 29,0%, d.h. dass bei Kindern mit auffälliger Vorgeschichte und positiver Klinik noch häufiger eine relevante Hämostasestörung festgestellt wurde als bei Patienten, die nur anamnestisch aufgefallen sind.

Wertet man die entsprechenden Daten nur derjenigen Kinder aus, bei denen die verlängerte aPTT im Dr. von Haunerschen Kinderspital bestätigt wurde, dann errechnete sich ein positiv prädiktiver Wert der Anamnese von 34,8%, d.h. mehr als ein Drittel der Kinder mit bestätigter PTT-Verlängerung und positiver Anamnese zeigten nach ausführlicher Gerinnungsdiagnostik eine pathologische Diagnose.

Eine zweimalige PTT-Verlängerung mit zusätzlich positiver Anamnese ergeben in diesem Zusammenhang somit den höchsten positiv prädiktiven Wert, d.h. der Anteil der Kinder mit relevanten Gerinnungsstörungen ist dann am größten.

Die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Diagnose nach Hämostasediagnostik ist also bei den Kindern unseres Kollektivs mit positiver Anamnese signifikant höher als bei den Patienten mit unauffälliger Anamnese, wobei zusätzliche klinische Auffälligkeiten und / oder mehrmalige aPTT-Verlängerungen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Koagulopathie nochmals erhöhen.

Zusammenfassend bestätigen unsere Daten die Aussagen von Dempfle (2005), dass die Anamnese das wichtigste Kriterium zur Diagnosefindung darstellt.

Die aPTT alleine, das gilt auch für den Quickwert, ist bezüglich der Erkennung von Koagulopathien, aufgrund der häufigen falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse dieses Globaltestes, nicht besonders aussagekräftig.

Über 90% der verlängerten aPTT-Werte konnten nicht einer Koagulopathie von klinischer Bedeutung zugeordnet werden. Die aPTT ist häufig nach rezidivierenden Infektionen verlängert und gerade diese sind aber der Grund zur Durchführung einer AT bzw. TE, wobei ausgerechnet eine pathologische aPTT vor diesen Operationen der häufigste Vorstellungsgrund unseres Patientenkollektivs war. Umgekehrt zeigten mehr als die Hälfte der Kinder mit einem VWS eine normale aPTT-Messung. Ebenso konnte bei kaum einem Kind, das postoperativ blutete, eine aPTT-Verlängerung oder Koagulopathie nachgewiesen werden.

Deshalb sollte nicht uneingeschränkt auf die Labordiagnostik, dabei v.a. auf die aPTT, vertraut werden, da eine falsche Sicherheit vorgetäuscht wird. Wie bereits oben beschrieben, hat die Anamnese einen besseren prädiktiven Wert zur Vorhersage einer Gerinnungsstörung. Dabei sollte die Anamnese aber unbedingt standardisiert werden, da sonst, wie in unserer Studie, Nachteile der Anamnese nicht ausgeschlossen werden können. Eine Anamnese kann nur dann wichtige Informationen liefern, wenn diese vom Arzt gewissenhaft erhoben wird und bei der Befragung nichts vergessen wird. Ein standardisierter Anamnesebogen kann dabei sehr hilfreich sein. Trotzdem kann damit nicht mit Sicherheit vermieden werden, dass Patienten durch subjektive Aussagen oder Verständnisprobleme (v.a. Sprachprobleme) ein verzerrtes Bild liefern.

Eine standardisierte Anamnese sollte dementsprechend die in Tabelle 45 aufgeführten Fragen berücksichtigen.

Eigenanamnese des Kindes	
1.	Hat ihr Kind vermehrt Nasenbluten ohne erkennbaren Grund?
2.	Treten bei Ihrem Kind vermehrt blaue Flecke auf, auch am Körperstamm oder ungewöhnlichen Stellen?
3.	Haben Sie Zahnfleischbluten ohne erkennbare Ursache festgestellt?
4.	Wurde Ihr Kind schon einmal operiert?
5.	Kam es während oder nach einer Operation zu verstärktem oder anhaltendem Bluten?
6.	Kam es beim Zahnwechsel oder beim Zahnziehen zu längerem oder verstärktem Nachbluten?
7.	Hat Ihr Kind schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte bekommen?
8.	Hat Ihr Kind in den letzten Tagen Schmerzmittel wie z.B. Aspirin genommen?
9.	Bekommt Ihr Kind überhaupt Medikamente, z.B. Valproat, Marcumar, ... ?
10.	Ist bei Ihrem Kind eine Grunderkrankung, wie z.B. eine Leber- oder Nierenerkrankung bekannt?
Familienanamnese, getrennt für Mutter und Vater	
1.	Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?
2.	Treten bei Ihnen vermehrt blaue Flecke auf, auch ohne sich zu stoßen?
3.	Haben Sie bei sich Zahnfleischbluten ohne ersichtlichen Grund festgestellt?
4.	Haben Sie den Eindruck, dass Sie bei Schnittwunden (z.B. beim Rasieren) länger nachbluten?
5.	Gab es bei Ihnen nach Operationen längere oder verstärkte Nachblutungen?
6.	Gab es bei Ihnen beim Zahnziehen längere oder verstärkte Nachblutungen?
7.	Haben Sie schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte erhalten?
8.	Gibt oder gab es in Ihrer Familie Fälle von vermehrter Blutungsneigung?
Zusatzfragen für die Mutter	
1.	Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Regelblutung verlängert oder verstärkt ist oder war?
2.	Kam es bei oder nach Geburt eines Kindes bei Ihnen zu verstärkten Blutungen?

Tabelle 45: Fragen zur Erhebung einer Blutungsanamnese.

Obwohl unsere Daten nicht dafür sprechen, dass leichte klinische Blutungszeichen eine hohe Aussagekraft bezüglich Gerinnungsstörungen haben, sollte immer eine genaue körperliche Untersuchung der Patienten vorgenommen werden.

Der klinische Befund kann zusammen mit der Anamnese, nicht invasiv und wenig kostenintensiv, wichtige Hinweise liefern, um Koagulopathien zu identifizieren.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf Hämatome, Petechien, Gelenkprobleme, Verletzungen, Narben, Zahnstatus bzw. Zahnfleisch, Infektionen und den HNO-Status geachtet werden.

Soll nun bei einem in Bezug auf Gerinnungsstörungen bis dato unauffälligem Kind, d.h. keine Blutungszeichen, leere Anamnese und keine Leber- oder Nierenerkrankungen, eine Operation durchgeführt werden ist nach Dempfle (2005) eine Labordiagnostik auch vor größeren Operationen nicht erforderlich, da sowohl Sensitivität als auch Spezifität von präoperativem Quickwert, aPTT, Blutungszeit und Thrombozytenzahl dies bei diesen Patienten nicht rechtfertigen. Unsere Zahlen stützen diese Empfehlung. Screeningparameter wie Quickwert, aPTT, Fibrinogen, Thrombozytenzahl und die Messung der Plättchenfunktion im PFA-100® sollten seiner Meinung nach vor Operationen dann bestimmt werden, wenn aus physischen oder psychischen Gründen eine Blutungsanamnese nicht durchgeführt werden kann. Bei positiver Anamnese sollte eine Gerinnungsanalytik durchgeführt werden, wobei sich die Laboranalytik bei bekannter Gerinnungsstörung weitgehend auf den bekannten oder vermuteten Gerinnungsdefekt beschränken kann (Dempfle 2005).

Vor größeren und risikoreicheren Operationen (z.B. TE oder AT im Gegensatz zu Zahnextraktionen) müssen zur Zeit aus forensischen Gründen (siehe Leitlinien der Fachgesellschaften) dennoch, auch bei unauffälliger Anamnese und unauffälliger Klinik, Globalteste der Gerinnung durchgeführt, und die Thrombozytenzahlen bestimmt werden.

Wichtige Voraussetzung für eine sinnvolle Diagnostik und Therapie von Störungen der Hämostase ist Kenntnis des tatsächlichen Blutungsrisikos einer Operation und eine Diagnostik vor allem bei hohem Operationsrisiko, des Weiteren die Identifizierung von Kindern mit möglicherweise erhöhtem Blutungsrisiko mit evtl. anschließender intensiveren Diagnostik, die Akzeptanz von Blutungen als perioperatives Risiko sowie die Aufklärung und ausreichende perioperative Überwachung der Patienten.

6. Zusammenfassung

Vor Operationen ist es wichtig, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu identifizieren. Hierzu hat sich die Durchführung einer präoperativen Gerinnungsdiagnostik etabliert, die meist aus der Bestimmung der Thrombozytenzahl, des Quickwertes und der aPTT besteht. Kinder fallen dabei in bis zu 15% der Fälle durch pathologische Werte, insbesondere durch aPTT-Verlängerungen, auf. Zahlreiche Studien belegen aber, dass dieses Screening nicht geeignet ist, um Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu identifizieren.

Da die Abklärung einer auffälligen aPTT in der Gerinnungssprechstunde des Dr. von Haunerschen Kinderspitals den häufigsten Zuweisungsgrund darstellt und die Aussagekraft einer aPTT-Verlängerung zur Identifikation einer Blutungsneigung fraglich ist, sollte die vorliegende Arbeit dazu beitragen, die seit Jahren standardisierte Vorgehensweise des Gerinnungszentrums am Dr. von Haunerschen Kinderspital bezüglich der Abklärung von aPTT-Verlängerungen zu beurteilen.

Dazu wurden retrospektiv die Daten von 492 Kindern bezüglich Vorstellungsgrund in der Gerinnungssprechstunde und Relevanz der Ergebnisse nach ausführlicher laborchemischer Gerinnungsdiagnostik, vor allem in Zusammenhang mit präoperativen aPTT-Verlängerungen, untersucht.

Basierend auf den Zahlen der vorliegenden Arbeit und zahlreichen zu diesem Thema veröffentlichten Studien kann zusammenfassend festgestellt werden, dass eine generelle Durchführung präoperativer laborchemischer Screeningteste auf eine Blutungsneigung nicht sinnvoll erscheint.

Durch die routinemäßige Bestimmung der aPTT oder des Quickwertes erhöht sich die Sicherheit bei zu operierenden Kindern in Bezug auf Blutungskomplikationen anscheinend nicht, so dass darauf verzichtet werden kann, wenn sich nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese kein Hinweis auf das Bestehen einer Koagulopathie ergibt.

Zur Identifikation des Blutungsrisikos vor einer Operation ist die Anamnese von größerer Bedeutung als ein bestimmter Laborwert.

Wo immer aber Zweifel bestehen, z.B. weil die Anamnese nicht, oder nur unvollständig erhoben werden kann, oder der Verdacht auf eine Hämostasestörung besteht, sollte neben den Globalwerten der Gerinnung zusätzlich eine Willebranddiagnostik durchgeführt werden, um

diese häufigste und anhand der aPTT alleine nicht zu erfassende Gerinnungsstörung zu identifizieren.

Zu den Risikogruppen, die gezielt laborchemisch untersucht werden sollten, zählen vor allem Kleinkinder, die aufgrund ihres jungen Alters noch keine Blutungsauffälligkeiten zeigen konnten und demnach öfter eine leere Blutungsanamnese aufweisen als ältere Patienten. Kinder mit auffälligen klinischen Zeichen wie z.B. Hämatome oder Petechien sollten ebenfalls zu den Risikopatienten gezählt und deshalb ausführlich untersucht werden. Bei Kindern von Single-Eltern kann die Anamnese eventuell unvollständig sein, bei Patienten mit Migrationshintergrund aufgrund von Sprachproblemen sogar unmöglich. Auch in diesen Fällen sollte zur Erhöhung der Sicherheit präoperativ eine Gerinnungsanalyse durchgeführt werden.

Da aPTT-Verlängerungen häufig im Rahmen von rezidivierenden Infekten im Zusammenhang mit LI auffallen, sollte ein diesbezüglich pathologischer Wert nach 4-8 Wochen möglichst im infekt- und impffreien Intervall kontrolliert werden, da es sich beim LI um eine transiente Gerinnungsstörung im Labor handelt und offenbar kein erhöhtes Blutungsrisiko darstellt.

Die Präanalytik sollte ebenfalls optimiert werden, um diesbezügliche Fehlerquellen zu minimieren. Fehler bei der Blutabnahme, beim Transport oder bei der Lagerung der Probe können die Ergebnisse einer Gerinnungsanalyse ebenso wie unterschiedliche Reagenzien oder Normwerte der verschiedenen Laboratorien beeinflussen.

Da Globalwerte der Gerinnung nicht bei der Vorhersage einer Blutungsneigung helfen, sind Gerinnungsabklärungen selten medizinisch, aktuell in Deutschland aber noch aus forensischen Gründen (Leitlinien) notwendig.

Eine postoperative Betreuung zur frühestmöglichen Erfassung von Blutungskomplikationen scheint zur Erhöhung der Sicherheit wichtiger als präoperative Globalwerte. Hierzu zählt vor allem bei ambulanten Eingriffen, auch die Schulung der Eltern, wie im Blutungsfall reagiert werden muss. Außerdem muss das Blutungsrisiko als ein jeder Operation immanentes Risiko angesehen werden, das unabhängig von einer Gerinnungsstörung besteht.

7. Literaturverzeichnis

American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, A. (1999) Clinical Indicators Compendium. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Inc., Alexandria, VA.

Andrew, M., Paes, B., Milner, R., et al. (1987) Development of the human coagulation system in full-term infant. *Blood*, 70, 165-72.

Andrew, M., Paes, B., Milner, R., et al. (1988) Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*, 72, 1651-7.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2006) Wissenschaftlich begründete Leitlinien für Diagnostik und Therapie. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_index.htm. (30.07.2006)

Asaf, T., Reuveni, H., Yermiahu, T., et al. (2001) The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Int J Pesiatr Otorhinolaryngol*, 61, 217-222.

Auberger, K., Nohe, N., Praun, M., et al. (1999) Diagnose und Therapie von hämorrhagischen Diathesen. Urban und Fischer, München.

Banerjea, M.C., Diener, W., Kutschke, G., et al. (2002) Pro- and anticoagulatory factors under sodium valproate-therapie in children. *Neuropediatrics*, 33, 215-220.

Bennett, A.M., Clark, A.B., Bath, A.P., et al. (2005) Meta-analysis of the timing of haemorrhage after tonsillectomy: an important factor in determining the safety of performing tonsillectomy as a day case procedure. *Clin Otolaryngol*, 30, 418-23.

Bergmann, F. (2003) Rationelle Diagnostik bei Blutungsneigung. *Pädiatrie hautnah*, 8, 374-378.

Bolger, W.E., Parsons, D.S., Potempa, L. (1990) Preoperative hemostatic assessment of the adenotonsillectomy patient. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 103, 396-405.

Budde, U., Bergmann, F., Michiels, J.J. (2002a) Acquired von Willebrand Syndrome: experience from 2 years in a single laboratory compared with data from the literature and an international registry. *Sem Thromb Hemostas*, 28, 227-38.

Budde, U., Drewke, E., Mainusch, K., et al. (2002b) Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*, 28, 173-189.

Burk, C.D., Miller, L., Handler, S.D., et al. (1992) Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics*, 89, 691-695.

Casais, P., Meschengieser, S.S., Gennari, L.C., et al. (2004) Morbidity of lupus anticoagulants in children: a single institution experience. *Thromb Res*, 114, 245-249.

Castamann, G., Federici, A.B., Rodeghiero, F. et al. (2003) Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*, 88, 94-108.

Cattaneo, M., Federici, A.B., Lecchi, A., et al. (1999) Evaluation of the PFA-100-system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. *Thromb Hemost*, 82, 35-39.

Dempfle, C.-E. (2005) Perioperative Gerinnungsdiagnostik. *Monatsschrift Kinderheilkd*, 153, 585-595.

Derkay, C.S. (1993) Pediatric otolaryngology procedures in the United States: 1977-87. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 25, 1-12.

Derkay, C.S. (2000) A cost-effective approach for preoperative hemostatic assessment in children undergoing adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126, 688.

- Eberl, W., Wendt, I., Schroeder, H.-G. (2005) Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie. *Klein Pädiatr*, 217, 20-24.
- Eckman, M.H., Erban, J.K., Singh, S.K., et al. (2003) Screening for the risk for the bleeding or thrombosis. *Ann Intern Med*, 138, 15-24.
- Edlinger, G., Gallistl, S., Muntean, W. (1996) Lupus anticoagulant and factor XII activity in children with prolonged PTT. *Thromb Res*, 83, 403-404.
- Foncea, N., Gomez Beldarrain, M., Ruiz Ojeda, J., et al. (2001) Ischemic stroke in a patient with factor XII (Hageman) deficiency. *Neurologia*, 16, 227-8.
- Gallistl, S., Muntean, W., Leschnik, B., et al. (1997) Longer aPTT values in healthy children than in adults: no single cause. *Thromb Res*, 88, 255-9.
- Ganzer, U., Arnold, W. (1996a) Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Adenoide Vegetationen. Nr. 017/021. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/hno_1121.htm. (08.07.2005)
- Ganzer, U., Arnold, W. (1996b) Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie: Chronische Tonsillitis. Nr. 017/024. http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/hno_1124.htm. (08.07.2005)
- Garcia Callejo, F.J., Pardo Mateu, L., Velert Vila, M.M., et al. (1997) Usefulness of preoperative coagulation tests in the prevention of post-tonsillectomy hemorrhage in children. *Acta Otorhinolaryngol Esp*, 48, 437-478.
- Greaves, M. (2000) Antiphospholipid syndrome: state of the art with emphasis on laboratory evaluation. *Haemostasis*, 30, 16-25.
- Hales, S.C., Johnson, G.S., Wagner, D. (1990) Comparison of six activated partial thromboplastin time reagents: intrinsic system factors` sensitivity and responsiveness. *Clin Lab Sci*, 3, 194-196.

Halimeh, S., Kosch, A., Carl, A., et al. (2003) Hämostaseologische Abklärung der klinisch relevanten Blutungsneigung im Kindesalter. *J Lab Med*, 27, 371-376.

Hanly, J.G. (2003) Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*, 168, 1675-1682.

Harrison, P. (2005) The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol*, 130, 3-10.

Heemskerk, J.W., Bevers, E.M., Lindhout, T. (2002) Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost*, 88, 186-93.

Hiller E., Riess H. (2002) *Hämorrhagische Diathese und Thrombose*. 3. Aufl., Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, S.77.

Hoffman, M., Monroe, D.M. (2001) A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 85, 958-65.

Howarth, S. (1993) Activated partial thromboplastin time reagens: an evaluation. *Br J Biomed Sci*, 50, 109-113.

Howells, R.C., Wax, M.K., Ramadan, H.H. (1997) Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117, 628-632.

Kang, J., Brodsky, L., Danzinger, I., et al. (1994) Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy (T+A) hemorrhage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 28, 157-165.

Kitchens, C.S. (2005) To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost*, 3, 2607-2611.

Kleinschmidt, S., Fuchs-Buder, T., Wilhelm, W., et al (2002) Die perioperative Therapie des Von-Willebrand-Syndroms. *Anaesthesist*, 51, 825-834.

- Klinge, J.M., Eberl, W., Lischetzki, G. (2004) Die präoperative aPTT-Verlängerung. Diagnosen und klinische Bedeutung. Pädiat Prax, 65, 57-66.
- Koscielny, J., Ziemer, S., Radtke, H., et al. (2004) A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost, 10, 195-204.
- Koscielny, J., Kiesewetter, H., von Tempelhoff, G.F. (2006) More on: Platelet function analyzer (PFA)-100® closure time in evaluation of platelet disorders and platelet function. J Thromb Haemost, 4, 1426-7.
- Krishna, P., Lee, D. (2001) Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. Laryngoscope, 111, 1358-1361.
- Lawrie, A.S., Kitchen, S., Purdy, G., et al. (1998) Assessment of Actin FS and Actin FSL sensitivity to specific clotting factor deficiencies. Clin Lab Haematol, 20, 179-186.
- Macfarlane, R.G. (1964) An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and Its Function as a Biochemical Amplifier. Nature, 202, 498-9.
- Male, C., Lechner, K., Eichinger, S., et al. (1999) Clinical significance and course of lupus anticoagulants in children. J Pediatr, 134, 199-205.
- Mann, K.G. (1999) Biochemistry and physiology of blood coagulation. Thromb Haemost, 82, 165-74.
- Manning, S.C., Beste, D., McBride, T., et al. (1987) An assessment of preoperative coagulation screening for tonsillectomy and adenoidectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 13, 237-244.
- Mingers, A.-M., Sutor, A. H. (1992) Lupusinhibitoren im Kindesalter. Hämostaseologie, 12, 101-106.

Munro, J., Booth, A., Nicholl, J. (1997) Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. *Health Technol Assess*, 1, 1-62.

Myssiorek, D., Alvi, A. (1996) Post-tonsillectomy hemorrhage: an assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 37, 35-43.-

National Institute for Clinical Excellence (2003) Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery.

<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG003NICEguideline> (04.11.2006)

Patel, R.I., DeWitt, L., Hannallah, R.S. (1997) Preoperative laboratory testing in children undergoing elective surgery: analysis of current practice. *J Clin Anesth*, 9, 569-575.

Plow, E.F., Felez, J., Miles, L.A. (1991) Cellular regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost*, 66, 32-6.

Preissner, K.T. (1990) Physiological role of vessel wall related antithrombotic mechanisms: Contribution of endogenous and exogenous heparin-like components to the anticoagulant potential of the endothelium. *Haemostasis*, 29, 30-49.

Preissner, K.T. (2004) Biochemie und Physiologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. *Hämostaseologie*, 24, 84-93.

Prim, M.P., De Diego, J.I., Jimenez-Yuste, V., et al. (2003) Analysis of the cause of immediate unanticipated bleeding after pediatric adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 67, 341-4.

Rodeghiero, F. (2002) Von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Haemophilia*, 8, 292-300.

Sadler, J.E. (1994) A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 71, 520-525.

Sadler, J.E., Mannucci, P.M., Berntorp, E. et al. (2000) Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 84, 160-174.

Sandoval, C., Dong, S., Visintainer, P., et al. (2002) Clinical and Laboratory Features of 178 Children With Recurrent Epistaxis. *J Pediatr Hematol Oncol*, 24, 47-49.

Scheven, E. von, Athreya, B.H., Rose, C.D., et al. (1996) Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr*, 129, 339-45.

Schmidt, J.L., Yaremchuk, K.L., Mickelson, S.A. (1990) Abnormal coagulation profiles in tonsillectomy and adenoidectomy patients. *Henry Ford Hosp Med J*, 38, 33-35.

Schramm, W., Spannagel, M., Iven, M. (1992) Befundgraduierung und Stadieneinteilungen in der Hämostaseologie. *Internist*, 33, 754-757.

Singh, A.K., Rao, K.P., Kizer, J., et al. (1988) Lupus anticoagulants in children. *Ann Clin Lab Sci*, 18, 384-7.

Soucie, J.M., Evatt, B., Jackson, D. (1998) Hemophilia Surveillance System Project Investigators : Occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hemat*, 59, 288-294.

Spannagl, M., Schramm, W. (2002) Willebrand-Jürgens-Syndrom. *Anaesthesist*, 50, 192-193.

Statistisches Bundesamt, Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. *Fachbuchserie* 2003, 12.

Stewart, P.C., Baines, D.B., Dalton, C. (2002) Paediatric day stay tonsillectomy service: development and audit. *Anaesth Intensive Care*, 30, 641-646.

Wall, J.E., Williams, J.A., Manco-Johnson, M.J. (1993) Preoperative coagulation screening in children. *Pediatrics*, 92, 186.

Windfuhr, J.P., Chen, Y.S. (2002) Incidence of post-tonsillectomy hemorrhage in children and adults: a study of 4848 patients. *Ear Nose Throat J*, 81, 626-628.

Windfuhr, J.P., Chen, Y.S., Remmert, S. (2005) Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15.218 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 132, 281-6.

Zillmann, A., Luther, T., Muller, I. (2001) Platelet-associated tissue factor contributes to the collagen-triggered activation of blood coagulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 281, 603-9.

Zwack, G.C., Derkay, C.S. (1997) The utility of preoperative hemostatic assessment in adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 39, 67-76.

8. Verzeichnisse

8.1 Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
APH	Alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Adenotomie
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPI	Epinephrin
F VIII:Ag	antigene Determinanten des Faktors VIII
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HNO	Hals-Nasen-Ohren
LA	Lupusantikoagulantien
LI	Lupusinhibitor
PFA	Plättchenfunktionsanalyse
Quick	Thromboplastinzeit
TE	Tonsillektomie
t-PA	Gewebsplasminogenaktivator
VWF	von-Willebrand-Faktor
VWS	von-Willebrand-Syndrom

8.2 Tabellen

Seite

Tab. 1	HNO-Leitlinien.....	3
Tab. 2	Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren.....	7
Tab. 3	Altersnormwerte der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren sowie der Globalteste.....	8
Tab. 4	Altersabhängige Normwerte der Inhibitoren sowie der Fibrinolyse.....	10
Tab. 5	Plasmatische Gerinnungsstörungen.....	11
Tab. 6	Häufigkeit zu erwartender angeborener Gerinnungsstörungen.....	12
Tab. 7	Hämophilie-Einteilung.....	13
Tab. 8	VWS-Einteilung.....	13
Tab. 9	Ursachen für erworbenes VWS.....	14
Tab. 10	Ursachen erworbener plasmatischer Gerinnungsstörungen.....	15
Tab. 11	Ursachen von Thrombozytopenien.....	17
Tab. 12	Ursachen von Thrombozytopathien.....	18
Tab. 13	Einschlusskriterien.....	23
Tab. 14	Korrekte Blutentnahme.....	25
Tab. 15	Normwerte der aPTT-wirksamen Einzelfaktoren für Kinder >1 Jahr.....	27
Tab. 16	Bewertungskriterien.....	30
Tab. 17	Positive Anamnese.....	30
Tab. 18	Klinische Zeichen.....	30
Tab. 19	Allgemeine statistische Daten.....	31
Tab. 20	Daten der Patienten mit stattgehabter Blutung und auffälligen Vorwerten.....	34
Tab. 21	Daten der Patienten mit stattgehabter Blutung und unauffälligen Vorwerten.....	34
Tab. 22	Normale PTT bei gleichzeitig erniedrigten Einzelfaktoren.....	36
Tab. 23	Ausprägung der Faktorenniedrigung bei gleichzeitig normaler PTT.....	37
Tab. 24	Daten der Patienten mit bestätigter aPTT-Verlängerung und postoperativer Blutung.....	39
Tab. 25	Daten der Patienten mit bestätigter aPTT-Verlängerung und problemloser Operation.....	39
Tab. 26	Daten der Patienten mit nicht bestätigter aPTT-Verlängerung und postoperativer Blutung.....	41

Tab. 27	Vierfeldertafel PTT-Verlängerung und postoperative Blutung.....	41
Tab. 28	Patienten < 2 Jahre mit unauffälliger Anamnese.....	45
Tab. 29	Patienten < 2 Jahre mit positiver Eigenanamnese.....	46
Tab. 30	Patienten < 2 Jahre mit positiver Familienanamnese.....	46
Tab. 31	Patienten > 2 Jahre mit negativer Anamnese und relevanter Diagnose.....	47
Tab. 32	Patienten > 2 Jahre mit positiver Anamnese und relevanter Diagnose.....	48
Tab. 33	Korrelation PFA und Diagnose.....	49
Tab. 34	Korrelation VWS und PFA.....	49
Tab. 35	Vierfeldertafel pathologischer Vorwert und pathologische Diagnose.....	50
Tab. 36	Vierfeldertafel klinische Auffälligkeiten und pathologische Diagnose.....	51
Tab. 37	Vierfeldertafel Anamnese und pathologische Diagnose.....	52
Tab. 38	Vierfeldertafel Anamnese / klinische Zeichen und pathologische Diagnose.....	52
Tab. 39	Vierfeldertafel klinische Auffälligkeiten und pathologische Diagnose (bei allen Kindern mit auswärtiger PTT-Verlängerung).....	53
Tab. 40	Vierfeldertafel Anamnese und pathologische Diagnose (bei allen Kindern mit auswärtiger PTT-Verlängerung).....	54
Tab. 41	Vierfeldertafel klinische Auffälligkeiten und pathologische Diagnose (bei den Kinder mit bestätigter auswärtiger PTT-Verlängerung).....	54
Tab. 42	Vierfeldertafel Anamnese und pathologische Diagnose (bei den Kindern mit bestätigter auswärtiger PTT-Verlängerung).....	55
Tab. 43	Häufige präanalytische Fehlerquellen.....	61
Tab. 44	Parameter, die eine aPTT-Beurteilung erschweren.....	63
Tab. 45	Fragen zur Erhebung einer Blutungsanamnese.....	74

8.3 Abbildungen

Seite

Abb. 1	Prozentuale Verteilung der Operationen im Kindesalter.....	1
Abb. 2	Gleichgewicht der Hämostase.....	5
Abb. 3	Vereinfachtes Schema der Gerinnungskaskade.....	9
Abb. 4	Übersicht der Screeningteste aPTT und Quick und der sie beeinflussenden Einzelfaktoren.....	20
Abb. 5	Vorstellungsgrund allgemein.....	32
Abb. 6	Vorstellungsgrund Operationsvorbereitung.....	33
Abb. 7	Vorstellungsgrund Nachblutung (präoperativ auffällig?).....	33
Abb. 8	Häufigkeit auffälliger präoperativer Globalwerte.....	35
Abb. 9	Kontrolle der auswärtigen aPTT-Verlängerungen.....	36
Abb. 10	Gründe für die auswärtige aPTT-Kontrolle.....	37
Abb. 11	Vorstellungsgrund der Patienten mit bestätigter aPTT-Verlängerung.....	38
Abb. 12	Vorstellungsgrund der Patienten mit nicht bestätigter aPTT-Verlängerung.....	40
Abb. 13	Faktor VIII im Verlauf.....	43
Abb. 14	Faktor IX im Verlauf.....	43
Abb. 15	Faktor XI im Verlauf.....	44
Abb. 16	Faktor XII im Verlauf.....	44
Abb. 17	Anamnese der Kinder < 2 Jahre.....	45
Abb. 18	Anamnese der Kinder > 2 Jahre.....	47

9. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Dr. Christoph Bidlingmaier für die hervorragende und kontinuierliche Betreuung zu allen Zeitpunkten der Arbeit.

Bei Oberärztin Frau Dr. Karin Kurnik, Frau Dr. Monika-Maria Deml und Schwester Susan Jenkins, pädiatrisches Hämophiliezentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München, möchte ich mich ebenfalls für die Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit bedanken.

Weiter gilt mein Dank auch allen anderen, die mir während meiner Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

10. Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt:

Bidlingmaier, C., **Sax, F.**, Deml, M., Kurnik, K.

Perioperative Coagulation Screening in Children – Reasons and Results.

in 36. Hemophilia Symposium Hamburg 2005, Springer Verlag Deutschland, Editors: W. Schramm and I. Scharrer, p96-100

Bidlingmaier, C., **Sax, F.**, Kurnik, K.

Präoperative Gerinnungsdiagnostik im Kindesalter – die Münchner Erfahrungen.

55. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendliche e.V., Tübingen (2006), Deutschland

Bidlingmaier, C., **Sax, F.**, Deml, M., Kurnik, K.

Präoperative Gerinnungsdiagnostik im Kindesalter – Alles (Un)sinn?

101. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Bremen, Deutschland (2005).

11. Lebenslauf

Privat	Name	Franz Sax
	Geburtsdatum	29.02.1976
	Geburtsort	Mühldorf am Inn
	Familienstand	verheiratet

Ausbildung/Studium	1987-1996	Gymnasium Mühldorf Abschluss Abitur
	1997-2003	Studium der Zahnmedizin an der LMU München
	10/ 1998	Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung
	10/ 2000	Zahnärztliche Vorprüfung
	07/ 2003	Staatsexamen Zahnmedizin
	07/ 2003	Approbation als Zahnarzt

Bundeswehr	1996-1997	Bad Reichenhall
-------------------	-----------	-----------------

Beruf	2003-2005	Vorbereitungsassistent bei Dr. Florian Heilrath in Mühldorf am Inn
	seit 2006	Vertragszahnarzt in Gemeinschaftspraxis mit Dr. Florian Heilrath in Mühldorf am Inn