

4 Blutungsdiathese und Blutungskomplikationen

4.1 Vorbemerkungen

Die Hämostase umfasst definitionsgemäß alle Prozesse, welche zur Blutstillung (im engeren Sinne zur Gerinnung) führen. Störungen der Hämostase sind daher primär solche, die mit einer Blutungsneigung einhergehen (Hypokoagulabilität). Heute subsumiert man darunter auch diejenigen Störungen, welche eine gesteigerte Gerinnbarkeit (Hyperkoagulabilität) bedingen und zu thromboembolischen Komplikationen führen können.

In diesem Kapitel werden vor allem solche Hämostasestörungen besprochen, die mit einer Blutungsneigung einhergehen bzw. zu Blutungskomplikationen führen können. Bezüglich Thrombophilie und thromboembolischer Komplikationen wird auf spezielle Lehrbücher verwiesen [1–4]. Dort können auch die Grundlagen der Hämostase nachgelesen werden. Hinsichtlich der Therapie wird auf Kap. 6 verwiesen.

4.2 Hämostasestörungen

Es werden angeborene und erworbene Hämostasestörungen unterschieden. Angeborene Hämostasestörungen sind wesentlich seltener als erworbene und im Allgemeinen Folge eines punktuellen, monofaktoriellen Defekts. Erworbene Hämostasestörungen liegen meist komplexe Störungen des Hämostasesystems zugrunde. Die Charakteristika der verschiedenen plasmatischen Bestandteile (Faktoren, Inhibitoren) der Gerinnung und der Fibrinolyse können den Abschnitten 11.3–11.6 im Anhang entnommen werden.

Hämostasestörungen können sich darstellen als:

- spontane Blutungsneigung
- unverhältnismäßig starke Blutungen bei Bagatelltraumen im Rahmen des täglichen Lebens
- vermehrte Blutung bis hin zu schweren Blutungskomplikationen bei schweren Traumen und invasiven Maßnahmen
- Wundheilungsstörungen

Spezifische Blutungssymptome

- Petechien: punktförmige Kapillarblutungen
- Purpura: multiple Petechien
- Sugillation: flächenhafte Blutung (< 3 cm)
- Ekchymose, Suffusion: große, unter Umständen konfluierende flächenhafte Blutung (> 3 cm)
- Hämatom: allgemein Haut-/Gewebeblutung
- Hämarthros: Gelenkblutung
- Epistaxis: Nasenbluten
- Menorrhagie: verlängerte Menstruationsblutung
- Metrorrhagie: verstärkte Menstruationsblutung, Zwischenblutung

4.2.1 Angeborene Hämostasestörungen

Tabelle 4.1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten angeborenen Hämostasestörungen. Wegen ihrer Seltenheit und der damit verbundenen Besonderheiten sollten Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen nur von hämostaseologisch erfahrenen Ärzten betreut werden, die insbesondere auch in der perioperativen/posttraumatischen Situation zu konsultieren sind.

Merke!

Angeborene Hämostasestörungen sind selten und meist durch einen isolierten Faktorenmangel oder eine isolierte Störung bedingt.

■ Von-Willebrand-Syndrom (vWS)

Die häufigste angeborene Hämostasestörung ist das von-Willebrand-Syndrom (vWS), dessen Prävalenz anhand genetischer Studien mit 1–5 : 1000 geschätzt wird. Allerdings werden auch Häufigkeiten von 1–2% angegeben, wobei in den meisten Fällen nur verminderte Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors (vWF) ohne Blutungsneigung bestehen. Personen mit einer leichten Form des vWS werden jedoch unter Umständen erst bei größeren Blutverlusten oder anderen Einflussfaktoren, welche die pri-

Tabelle 4.1 Angeborene Hämostasestörungen mit Blutungsdiathese

Betroffener Faktor	Diagnose	Prävalenz
Fibrinogen (Faktor I)	A-/Hypo-/Dysfibrinogenämie	1 : 1 Mio.
Prothrombin (Faktor II)	Prothrombinmangel	1 : 2 Mio.
Proakzelerin (Faktor V)	Parahämophilie	1 : 1 Mio.
Prokonvertin (Faktor VII)	Faktor-VII-Mangel	1 : 500.000
Antihämophiles Globulin A (Faktor VIII)	Hämophilie A	1 : 20.000
Antihämophiles Globulin B (Faktor IX)	Hämophilie B	1 : 80.000
Stuart-Prower-Faktor (Faktor X)	Faktor-X-Mangel	1 : 1 Mio.
Plasma Thromboplastin Antecedent (Faktor XI)	Faktor-XI-Mangel	1 : 1 Mio.
Fibrinstabilisierender Faktor (Faktor XIII)	Faktor-XIII-Mangel	1 : 1 Mio.
Von-Willebrand-Faktor	Von-Willebrand-Syndrom	1–5 : 1000

märe Hämostase beeinträchtigen (z.B. Medikamente), auffällig.

Dem vWS liegt eine mehr (Typ 3) oder weniger (Typ 1) ausgeprägte Verminderung und/oder funktionelle Störung des vWF (Typ 2) zugrunde. Folgen sind eine Einschränkung der Thrombozytenfunktion (Adhärenz und Aggregation) sowie ein beschleunigter Abbau des Gerinnungsfaktors VIII. Letzteres wirkt sich jedoch nur bei schwereren Formen im Sinne einer Verminderung des Faktors VIII aus. Das vWS kann auch im Rahmen von Polyzythämie, Valproinsäuretherapie und Herzklappenfehlern sowie als Folge von Paraproteinen erworben werden.

Das vWS imponiert vor allem durch Schleimhautblutungen wie Epistaxis, Menorrhagien und gastrointestinale Blutungen sowie Blutungskomplikationen bei Tonsillektomie und Zahnextraktion. Da die Konzentration des vWF (wie auch des Faktors VIII) großen Schwankungen unterliegt, weil er bei Entzündung und Stress vermehrt freigesetzt wird, ist die Diagnose des vWS oft schwierig. Daher sind in der Regel Wiederholungsuntersuchungen und die Untersuchung von Familienangehörigen (Vererbung überwiegend autosomal-dominant) notwendig. Für die Einschätzung des aktuellen Blutungsrisikos ist immer eine zeitnahe Diagnostik erforderlich.

Merke!

Das vWS ist die häufigste angeborene Hämostasestörung und betrifft vor allem die primäre Hämostase. Bei leichten Formen sind Eigen- und Familienanamnese häufig unauffällig. Das vWS wird häufig erst bei Tonsillektomie, Zahnextraktion oder großen Operationen oder in Verbindung mit der Applikation von Thrombozytenfunktionshemmern symptomatisch.

■ Hämophilie (Bluterkrankheit)

Die **Hämophilien A und B** sind plasmatische Gerinnungsstörungen, die auf einer mangelnden Bildung des Faktors VIII bzw. IX beruhen. Die Erkrankung wird X-chromosomal-rezessiv vererbt, weshalb nur männliche Merkmalsträger betroffen sind. Merkmalstragende Frauen werden als Konduktorinnen bezeichnet. Je nach Ausprägung des Faktorenmangels treten die Blutungskomplikationen früher (Nabelbluten bei Neugeborenen) oder später auf. Spontane Blutungskomplikationen sind insbesondere bei schwerer Hämophilie (Faktor-VIII- bzw. -IX-Aktivität von < 2% der Norm) zu erwarten. Bei der mittelschweren Form (Faktorenaktivität von 2–5% der Norm) können allerdings auch bei Bagateltraumen noch erhebliche Blutungskomplikationen auftreten. Patienten mit leichten (Faktorenaktivität von 5–15% der Norm) und subhämophilen For-

men (Faktorenaktivität von $> 15\%$ der Norm) sind im Rahmen invasiver Eingriffe und bei Verletzungen blutungsgefährdet.

Patienten mit schwerer Hämophilie benötigen zur Vermeidung von Spontanblutungen eine regelmäßige prophylaktische Behandlung mit Faktorkonzentraten (s. Kap. 6). Sobald eine Hämophilie diagnostiziert wird, ist der Patient einem Hämophiliezentrum zuzuweisen, um eine dauerhafte optimale Betreuung in allen Lebenslagen, insbesondere aber bei Blutungskomplikationen und in der perioperativen Phase, zu gewährleisten. Daher soll hier die Erkrankung nur kurz abgehandelt werden.

Die Patienten leiden vor allem unter Blutungen in die großen Gelenke (Knie-, Sprung-, Ellenbogengelenke) und in die Skelettmuskulatur der Extremitäten sowie Blutungen bei bzw. nach invasiven Eingriffen. Bei Muskel- und Weichteilblutungen besteht die Gefahr von Kompartmentsyndromen.

Konduktorinnen der Hämophilie weisen im Durchschnitt Faktor-VIII- bzw. -IX-Aktivitäten um 50% der Norm auf. Im Einzelfall finden sich jedoch auch deutlich niedrigere Faktor-VIII- bzw. -IX-Spiegel (bis 15%). Daher können auch bei Konduktorinnen im Rahmen größerer Eingriffe bzw. nach größerem Blutverlust Blutungskomplikationen auftreten.

Vor allem eine Hämophilie A kann auch durch **Bildung von Autoantikörpern** gegen Gerinnungsfaktor VIII erworben werden (Hemmkörperhämophilie). Sie tritt als erworbene Hämophilie sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf, vor allem im höheren Alter im Zusammenhang mit malignen Tumoren und Autoimmunerkrankungen sowie nach Transfusionen (Prävalenz: etwa 1 : 1 Mio.). Selten sind jüngere Frauen nach Schwangerschaften betroffen.

Merke!

Die angeborene Hämophilie tritt nur bei Männern auf. Frauen können als Konduktorinnen der Hämophilie allerdings ebenfalls deutlich erniedrigte Faktor-VIII- bzw. -IX-Spiegel aufweisen. Wird eine schwere Hämophilie erst im höheren Alter bei Männern oder Frauen festgestellt, handelt es sich in der Regel um eine durch Autoantikörper hervorgerufene erworbene Hämophilie (Hemmkörperhämophilie).

■ Afibrinogenämie, Hypofibrinogenämie und Dysfibrinogenämie

Angeborene A-, Hypo- und Dysfibrinogenämien (häufig mit einem Fibrinogenmangel verbunden) sind sehr selten (Tab. 4.1). Spontanblutungen treten in der Regel nicht auf. Bei der Dysfibrinogenämie kann es sogar zu thromboembolischen Komplikationen kommen. Allerdings besteht perioperativ und posttraumatisch ein erhöhtes Blutungsrisiko. Darüber hinaus zeigen diese Patienten nach Verletzungen meist Wundheilungsstörungen.

■ Andere angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen

Die angeborenen plasmatischen Gerinnungsstörungen infolge des Mangels anderer Gerinnungsfaktoren sind sehr selten (Tab. 4.1). Sie werden meist autosomal-rezessiv vererbt. Spontane Blutungsereignisse zeigen nur die sehr schweren Formen mit Faktorensiegeln von deutlich unter 10% der Norm. Dabei handelt es sich um Epistaxis, Ekchymosen und Menorrhagien und nur selten um Gelenkblutungen. Bei leichteren Formen, die meist anamnestisch unauffällig sind, können sich perioperative und posttraumatische Blutungskomplikationen entwickeln.

Bei **Faktor-V-, Faktor-VII- und Faktor-XI-Mangel** korreliert die Blutungstendenz nicht immer mit den Faktorkonzentrationen.

Ein **Faktor-XIII-Mangel** imponiert in erster Linie durch Wundheilungsstörungen. Allerdings tritt er wesentlich häufiger als erworbene Störung im Rahmen einer Hyperfibrinolyse auf.

Bei einem **Faktor-XII-Mangel** besteht keinerlei Blutungsgefahr. Selbst die früher angenommene Thromboseneigung bei ausgeprägtem Faktor-XII-Mangel wird heute infrage gestellt. Im Übrigen sind der angeborene und vor allem der nach Kontaktaktivierung erworbene Faktor-XII-Mangel die häufigsten Ursachen einer nicht durch Heparin bedingten Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (s. Kap. 4.3).

■ Angeborene Thrombozytopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen

Das relativ häufige vWS imponiert als Thrombozytenfunktionsstörung, ist aber, wie bereits dargestellt wurde, in aller Regel durch einen Mangel

Tabelle 4.2 Angeborene Thrombozytopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen

Erkrankung	Defekt-lokalisierung	Thrombozyten-zahl/-größe	Prävalenz	Vererbung
Bernard-Soulier-Syndrom	Ib-V-IX-Komplex	Thrombozytopenie, Riesenthrombozyten	Etwa 1 : 1 Mio.	Autosomal-rezessiv
Thrombasthenie Glanzmann	IIb-IIIa-Komplex	Normal	Extrem selten	Autosomal-rezessiv
Storage Pool Disease*	δ-Granula	Normal	Etwa 18 % der angeborenen hämorrhagischen Diathesen	Autosomal-dominant
Storage Pool Disease/ Grey Platelet Syndrome	α-Granula	Zahl normal, Größe normal bis erhöht	Extrem selten	Autosomal-dominant
Kongenitale Thrombozytopenien**	Thrombopoese	Thrombozytopenie	Extrem selten	Autosomal-dominant

* Sonderformen: Hermansky-Pudlak-Syndrom (mit Albinismus, Lungenfibrose etc.) und Chediak-Higashi-Syndrom (mit Albinismus, Neutropenie und bakteriellen Infektionen)

** Wiskott-Aldrich-Syndrom (X-chromosomal vererbt; Immundefekt), May-Hegglin-Anomalie (autosomal-dominant vererbt; Riesenthrombozyten) und Unterformen (Fechtner- und Alport-, Epstein- und Eckstein-, Montreal-Platelet- und Sebastian-Platelet-Syndrom sowie mediterrane Makrothrombozytopenie) sowie kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie und Absent Radii Syndrome

und/oder Defekt des plasmatischen vWF bedingt (s. S. 48).

Angeborene thrombozytäre Störungen (Tab. 4.2) sind äußerst selten. Angeborene Thrombozytopenien sind meist mit anderen Defekten kombiniert (Tab. 4.2). Am häufigsten findet man bei entsprechend empfindlicher und spezieller Diagnostik Thrombozytenspeicherdefekte (Storage Pool Disease), die jedoch in der Regel nur milde Hämostasestörungen darstellen (Abb. 4.1).

Die klinischen Symptome bei Thrombozytopenien und Thrombozytenfunktionsstörungen bestehen in erster Linie in Schleimhautblutungen (vor allem Epistaxis), Menorrhagien sowie perioperativen (vor allem bei Tonsillektomie und Zahnextraktion) und posttraumatischen Blutungskomplikationen.

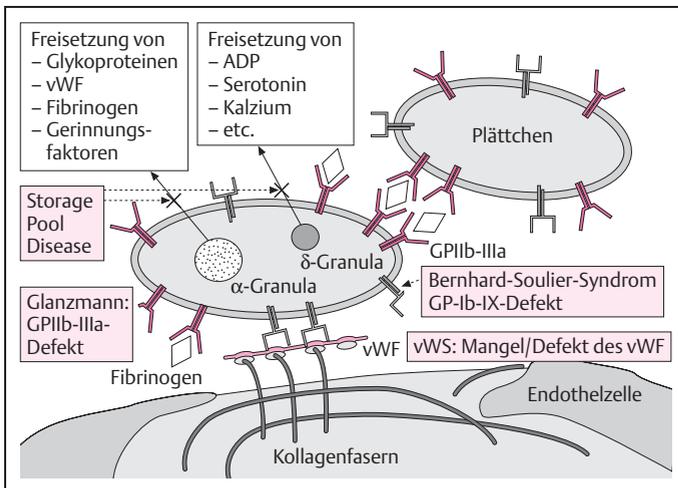


Abb. 4.1 Angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion. GP: Glykoprotein; vWF: von-Willebrand-Faktor; vWS: von-Willebrand-Syndrom.

Merke!

Die Betreuung von Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen, vor allem perioperativ und bei Blutungskomplikationen, gehört in die Hand von hämostaseologisch erfahrenen Ärzten bzw. Hämostasezentren.

4.2.2 Erworbene Hämostasestörungen

Erworbene Störungen der Hämostase sind weit häufiger als angeborene. In der Regel handelt es sich um komplexe Störungen des Hämostasesystems. Insbesondere perioperativ und posttraumatisch spielen sie eine große Rolle, weil durch Blutverlust, erhöhten Umsatz, Entzündung, Begleittherapie (vor allem mit Antikoagulanzen) etc. das Hämostasesystem zusätzlich zu eventuell präexistierenden Hämostasestörungen beeinträchtigt werden kann.

Merke!

Erworbene Hämostasestörungen kommen häufig vor und sind meist komplex.

■ Komplexe Störungen der Hämostase

Die durch Operationen und Traumen ausgelösten Hämostasestörungen beruhen sehr häufig auf lokalen Problemen. Dabei spielen nicht nur unversorgte Gefäße und Nahtinsuffizienzen eine große Rolle, sondern auch lokale Entzündung und reaktive Hyperfibrinolyse. Andere perioperativ/posttraumatisch entstehende Hämostasestörungen basieren auf Hämodilution, Hypothermie, Vitamin-K-Mangel und Kumulation von Antikoagulanzen (z.B. Heparin bzw. niedermolekulares Heparin). Bei Hämodilution und vor allem bei Hypothermie sind mehr oder weniger alle Abläufe des Hämostasesystems betroffen (s. Kap. 7). Insbesondere die Hypothermie ist eine häufig unterschätzte bzw. unberücksichtigte Ursache für unklare perioperative und posttraumatische Blutungskomplikationen, weil die laboranalytische Hämostasediagnostik keine Störung anzeigt, da sie bei 37°C durchgeführt wird. Die Hämostase wird pro ein Grad Temperatursenkung durchschnittlich um 10% vermindert. Systemische vaskuläre Hämostasestörungen, z.B. im Rahmen von Stoffwechselstörungen und Arteriosklerose, spielen eine untergeordnete Rolle. Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG,

Verbrauchskoagulopathie) tritt wesentlich seltener auf, als häufig angenommen wird (s. S. 54). Bezüglich weiterer Einzelheiten zu erworbenen komplexen Hämostasestörungen im Rahmen von Notfall- und Massivtransfusionen wird auf Kap. 7 verwiesen.

■ Erworbene Störungen der primären Hämostase

Die primäre Hämostase stellt die erste Phase der Blutstillung nach Verletzung eines Gefäßes dar. Neben vaskulären Reaktionen beruht sie vor allem auf der Bindung von Blutplättchen an subendotheliales Kollagen mit Hilfe des vWF und anschließender Plättchenaggregation. Neben Thrombozytenzahl und -funktion spielen dabei Konzentration und Funktion des vWF, Blutfluss und -viskosität sowie der Hämatokrit eine Rolle. Die meisten bereits vor operativen Eingriffen bestehenden Störungen betreffen die primäre Hämostase [5] und sind oft durch Medikamente bedingt.

Merke!

Die meisten Blutungsprobleme infolge einer systemischen Hämostasestörung basieren auf Störungen der primären Hämostase. Ursachen sind meist Medikamente und das vWS.

Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie tritt vor allem als Folge einer **Knochenmarkaplasie** (bei hämatologischen Erkrankungen und zytostatischer Therapie) auf. Eine Reihe von Infektionen können die Thrombopoese hemmen, und Medikamente (z.B. Antibiotika wie Penicilline und Cephalosporine) können über direkte toxische Wirkung zu Thrombozytenfunktionsstörungen und beschleunigtem Thrombozytenabbau führen. Bei Leberzirrhose werden die Thrombozyten infolge des **Hyperspleniesyndroms** beschleunigt eliminiert, ohne dass die Synthese entsprechend gesteigert wird. Dagegen geht die **Autoimmunthrombozytopenie** (Morbus Werlhof) in der Regel mit einer deutlichen Steigerung der Bildung einher, sodass pro Zeiteinheit sehr viele junge Thrombozyten in die Zirkulation gelangen und diese sehr schnell wieder verlassen. Dies erklärt, warum hier trotz ausgeprägter Thrombozytopenie nur eine relativ geringe Blutungsneigung besteht. Eine Sonderform stellt die **heparinindu-**

zierte Thrombozytopenie vom Typ 2 (HIT 2) dar, welche durch Antikörper gegen Heparin-Plättchenfaktor-4-Komplexe ausgelöst wird. Dabei kommt es zur Aktivierung und zur beschleunigten Elimination der Thrombozyten. Als Folge können thromboembolische Komplikationen auftreten. Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht in der Regel nicht. Eine häufige Ursache für eine Thrombozytopenie kann die Hämofiltration durch den Kontakt mit Fremdoberflächen sein. Die schnelle Abnahme der Thrombozytenzahl ist ein Frühsymptom der **disseminierten intravasalen Gerinnung** (s. S. 54). Bei dem gegen Ende der Schwangerschaft auftretenden **HELLP-Syndrom** findet sich neben einer Hämolyse (H) und erhöhten Leberenzymwerten (Elevated Liver Enzymes, EL) eine Thrombozytopenie (Low Platelets, LP). Vereinzelt wird bei automatischer Zählung eine Thrombozytopenie festgestellt, der ein In-vitro-Phänomen (**Pseudothrombozytopenie**) bzw. ein Artefakt zugrunde liegt und dem keinerlei klinische Bedeutung beizumessen ist. Vor allem bei Verwendung von Probenröhrchen, die EDTA als Antikoagulanzen enthalten, kommt es aufgrund klinisch irrelevanter Kälteantikörper zu einer Aggregatbildung der Thrombozyten. Die Aggregate werden wegen ihrer Größe nicht als Thrombozyten gezählt.

Merke!

Bei Thrombozytopenie ohne Blutungszeichen sollte immer eine Pseudothrombozytopenie ausgeschlossen werden.

Thrombozytenfunktionsstörungen

Die Einnahme von **Acetylsalicylsäure** (ASS) oder ASS-haltigen Medikamenten ist die häufigste Ursache für eine gestörte Thrombozytenfunktion. Bei normaler Thrombozytopoese zeigen nach 3-tägiger ASS-Einnahmepause bereits etwa 40% der Thrombozyten eine normale Thromboxansynthese, sodass bei kleineren und mittleren Operationen kein erhöhtes Blutungsrisiko mehr besteht, wenn ASS nicht höher dosiert wurde als 300 mg/Tag und keine weitere Störung der primären Hämostase vorliegt. Im Zweifelsfall empfiehlt sich eine Therapiepause von 5–7 Tagen. Clopidogrel und Ticlopidin werden häufig in Kombination mit ASS eingesetzt. Sie hemmen den ADP-Rezeptor von Thrombozyten. Insbesondere weil der Nachweis der Wirkung

dieser Medikamente unter Routinebedingungen derzeit nicht zuverlässig möglich ist, wird sicherheitshalber eine Einnahmepause von 5–7 Tagen vor planbaren operativen Eingriffen empfohlen. Der monoklonale Antikörper **Abciximab** hemmt irreversibel den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor, der als Bindungsstelle für Fibrinogen und vWF bei der Thrombozytenaggregation agiert. Dementsprechend besteht die Blutungsneigung so lange, bis ausreichend neue Thrombozyten gebildet wurden (Halbwertszeit: 4,5 Tage). Überraschenderweise sind bei diesen Patienten kardiochirurgische Eingriffe bereits 12–24 Stunden nach Applikation dieses Inhibitors ohne höheres Blutungsrisiko möglich. **Tirofiban** und **Eptifibatid** hemmen ebenfalls – allerdings reversibel – den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor. Etwa 8 bzw. 4 Stunden nach Absetzen ist die Thrombozytenfunktion wieder völlig normal. Eine Vielzahl von Medikamenten haben eine hemmende Wirkung auf die Thrombozyten, unter anderem:

- nichtsteroidale Antiphlogistika
- Penicilline und Cephalosporine
- Kalziumantagonisten und β -Blocker
- trizyklische Antidepressiva
- Antihistaminika

Weiterhin kann die Thrombozytenfunktion bei Urämie (verminderte ADP-/ATP-, Thromboxan- und Serotoninsynthese), ausgeprägtem Leberschaden (verminderte ADP-/ATP- und Thromboxansynthese sowie Coating durch D-Dimere) und Paraproteinämie (Plättchenbelastung mit Paraproteinen) gestört sein. Schließlich hemmt vor allem die hochmolekulare Hydroxyäthylstärke die Plättchenfunktion (s. Kap. 7).

■ Erworbene plasmatische Hämostasestörungen

Bei einem **Leberschaden** steht lange Zeit die Störung der plasmatischen Gerinnung als Hämostasestörung im Vordergrund und betrifft vor allem die Faktoren II, V, VII und X sowie die Inhibitoren Antithrombin und Protein C. Ein Fibrinogenmangel tritt erst bei sehr schwerem Leberschaden auf. Im fortgeschrittenen Stadium ist das gesamte Hämostasesystem betroffen.

Erworbene Hämostasestörungen

- Hämodilution, Blutverlust*
- Synthesestörung:
 - Leberschaden***
 - Vitamin-K-Mangel***
 - Knochenmarkhypoplasie**
- Vermehrter Umsatz:
 - große Wundflächen*
 - extrakorporale Zirkulation**
 - disseminierte intravaskuläre Gerinnung*
 - Hyperfibrinolyse***
 - Immunthrombozytopenie**
 - Hemmkörperhämophilie***
- Medikamenteninduziert:
 - Antikoagulation (Heparin, Cumarin)***
 - Antiaggreganzien, z. B. Acetylsalicylsäure und Clopidogrel**
 - Plättcheninhibitoren: Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid**
 - heparininduzierte Thrombozytopenie**
- Hypothermie*
- Vaskuläre Störungen:
 - offene Gefäße
 - lokale Entzündungen
 - Stoffwechselerkrankungen: Diabetes mellitus, Arteriosklerose

* Störung der primären und sekundären Hämostase;
 ** Störung der primären Hämostase;
 *** Störung der plasmatischen Hämostase

Bei **Vitamin-K-Mangel** bzw. -verwertungsstörung und Cumarintherapie sind die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Inhibitoren Protein C und S in ihren Aktivitäten vermindert. Bei Patienten mit parenteraler Ernährung, vor allem in Kombination mit einer hochdosierten antibiotischen Therapie, kann es innerhalb weniger Tage zu einem Vitamin-K-Mangel kommen. Die Antikoagulation mit **Heparin** (unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin) erhöht das perioperative Blutungsrisiko in Abhängigkeit von der Dosierung durch Aktivierung von Antithrombin und dadurch bedingter Hemmung vor allem von Faktor Xa und Thrombin (Faktor IIa).

■ **Disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) und Hyperfibrinolyse**

Die ungezielt ablaufende DIG darf nicht mit der viel häufigeren Verdünnungskoagulopathie (s. Kap. 7) und auch nicht mit der vermehrten Konsumption von Hämostasepotenzial bei großen Wundflächen verwechselt werden. Während diese Situationen labordiagnostisch unter Routinebedingungen schwer zu unterscheiden sind, erfordern sie sehr unterschiedliche therapeutische Maßnahmen. Der DIG liegen bestimmte Krankheiten oder Zustände zugrunde, welche die Störung initiieren und unterhalten:

- Schockzustände
- Infektionen, Sepsis
- Pankreatitis
- geburtshilfliche Komplikationen, vor allem Fruchtwasserembolie und septischer Abort
- schwere Hämolyisen
- maligne Erkrankungen
- Gefäßanomalien
- vorangegangene Traumen oder große Operationen (sehr selten)

Pathogenese. Die DIG oder Verbrauchskoagulopathie stellt eine ungerichtete Ablagerung von Fibrin bzw. Mikrothromben in kleinen peripheren Gefäßen dar, die durch intravaskuläre systemische Aktivierung der Gerinnung infolge der massiven Einschwemmung von Thromboplastinen hervorgerufen wird (Abb. 4.2). Durch die Mikrothrombosierung („Koagulopathie“) kommt es zu Perfusionsstörungen in verschiedenen Organen und zu einem schnellen Verbrauch des Gerinnungspotenzials („Verbrauch“). Wenn dieses nicht schnell genug durch Mobilisation (Thrombozyten, Faktor VIII, vWF) und/oder Neu-

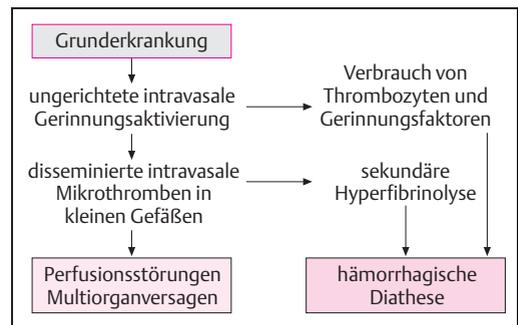


Abb. 4.2 Pathophysiologie der disseminierten intravasalen Gerinnung (modifiziert nach [4]).

Tabelle 4.3 Verlauf einer akuten DIG

Parameter	Phasen		
	1. Hyperkoagulabilität	2. Hypokoagulabilität	3. Dekompensation
Thrombozytenzahl	n bis ↓	↓↓	↓↓
Quick-Wert	n	↓	↓↓
Prothrombinzeit	n bis ↓	↑	↑↑
Fibrinogenkonzentration	n	↓	↓↓
Antithrombinkonzentration	n bis ↓	↓ bis ↓↓	↓↓
Fibrinmonomerspiegel	n bis ↑	↑	↑↑
Spiegel der D-Dimere	n	↑	↑↑

n: normal; ↓: vermindert; ↓↓: stark vermindert; ↑: erhöht; ↑↑: stark erhöht

bildung ersetzt wird, kommt es zu einem Mangel mit entsprechender diffuser Blutungsneigung. Mit geringer Verzögerung wird auch die Fibrinolyse aktiviert (sekundäre Hyperfibrinolyse).

Veränderungen der Hämostaseparameter bei DIG. Im Rahmen der Gerinnungsaktivierung werden sogenannte Aktivierungsmarker der Gerinnung und der Fibrinolyse (Thrombin-Antithrombin-Komplexe, Prothrombinfragment 1.2, Fibrinmonomere, Fibrinopeptid A, Plasmin-Antiplasmin-Komplexe, D-Dimere etc.) nachweisbar, wie sie allerdings auch bei gerichteter Gerinnung in Verbindung mit großen Wundflächen im Blut festgestellt werden können. Daher wird häufig bei Polytrauma und ausgedehnten Operationen mit großem Blutverlust irrtümlicherweise eine DIG angenommen. Der an großen Wundflächen stattfindende gezielte Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren ist aber nicht mit der Verbrauchskoagulopathie bzw. der DIG gleichzusetzen. Ein frühes Symptom der DIG besteht im deutlichen Absinken der Thrombozytenzahl, außerdem kommt es zu einem Konzentrationsabfall von Antithrombin und der Nachweisbarkeit von Fibrinmonomeren. Bei Verdünnungskoagulopathie treten die plasmatischen Störungen in der Regel deutlich vor dem Absinken der Thrombozytenzahl auf. Tab. 4.3 beschreibt die Veränderungen der Hämostaseparameter während des Verlaufs einer DIG. Dabei wird auf die Darstellung von routinemäßig nicht verfügbaren Parametern verzichtet. Die Diagnose der DIG leitet sich vor allem von der zugrunde liegenden Krankheit ab.

Merke!

Die Verbrauchskoagulopathie bzw. DIG stellt eine ungerichtete systemische Gerinnungsaktivierung mit disseminierten Mikrothromben und dadurch bedingtem Mangel an Hämostasepotenzial dar. Eine DIG ist unmittelbar perioperativ und posttraumatisch sehr selten. Ein frühes Symptom ist der schnelle Abfall der Thrombozytenzahl (auf $< 100.000/\mu\text{l}$). Die Aktivierungsmarker der Gerinnung erlauben keine Unterscheidung zwischen DIG und hohem Umsatz von Gerinnungsfaktoren bei großen Wundflächen.

■ Hyperfibrinolyse

Es werden eine primäre und eine sekundäre Fibrinolyse unterschieden. Diese Unterscheidung ist im Hinblick auf die Therapieoptionen wichtig. Eine **primäre Hyperfibrinolyse** tritt vor allem im Zusammenhang mit der Resorption großer Hämatoome, bei atonischer Uterusblutung, bei Hämoblastosen (z.B. Monozytenleukämie) und bei Malignomen (z.B. Prostatakarzinom) auf. Aufgrund einer sich sehr schnell entwickelnden Hypofibrinogenämie kann die atonische Uterusblutung zu einem lebensbedrohlichen Blutverlust führen. Im Rahmen kardiopulmonaler Bypass-Operationen wird die Fibrinolyse durch Kontaktaktivierung an Fremdoberflächen angestoßen. Bei größeren neurochirurgischen Eingriffen basieren die Blutungskomplikationen relativ häufig auf einer primären Hyperfibrinolyse. Durch den hohen Gehalt an Urokinase tritt zunächst lokal,

aber unter Umständen auch systemisch eine verstärkte Fibrinolyseaktivität bei Operationen am Urogenitaltrakt auf.

Ursachen von Hyperfibrinolyse

- Große Hämatome
- Atonische Uterusblutung, Plazentarest
- Hämoblastosen
- Asparaginasetherapie
- Malignome (vor allem Prostatakarzinom)
- Kardiopulmonaler Bypass
- Große neurochirurgische Eingriffe
- Operationen am Urogenitaltrakt
- Disseminierte intravasale Gerinnung

Die **primäre Hyperfibrinolyse** imponiert labor-diagnostisch durch eine niedrige Fibrinogenkonzentration und eine Vermehrung der D-Dimere bei normaler oder durch Blutverlust erklärbarer verminderter Thrombozytenzahl. Die Konzentration des Faktors XIII fällt bei gesteigerter Fibrinolyse ebenfalls ab.

Typische Befunde bei primärer Hyperfibrinolyse

- Fibrinogenkonzentration: vermindert
- D-Dimere: erhöht
- Quick-Wert: vermindert
- Thrombelastogramm:
 - Maximale Amplitude/Maximal Clot Firmness: vermindert
 - Maximale Lyse 30: > 15%
- Faktor-XIII-Konzentration: vermindert

Eine **sekundäre Hyperfibrinolyse** tritt nach vorausgegangener Gerinnungsbildung, z. B. bei Thrombosen oder DIG, auf, mit dem Ziel, die gebildeten Gerinnsel wieder aufzulösen. Die sekundäre Hyperfibrinolyse ist ein physiologischer Vorgang. Postoperative Anstiege der Fibrinolysemarker ohne Auftreten einer Blutung haben keine therapeutische Konsequenz.

Merke!

Eine lokale Hyperfibrinolyse kann erhebliche lokale Blutungsprobleme hervorrufen, ohne dass die Laborbefunde auffällig sind.

4.3 Diagnostik von Hämostasestörungen

4.3.1 Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik umfasst Anamneserhebung, klinischen Befund und Laboruntersuchungen. In etwa 70% der Fälle lässt sich mit Hilfe einer gründlichen Anamnese eine Blutungsneigung erkennen.

■ Anamnese

Merke!

Die wichtigste und sensitivste Methode zur Erkennung von Hämostasestörungen stellt die Anamnese des Patienten und seiner Familie dar.

Anamnese zur Erkennung einer Blutungsneigung

- Bereits bekannte Hämostasestörung (Notfallausweis, Arztbriefe, Befunde)
- Sportliche Aktivitäten und damit zusammenhängende Traumata
- Unfälle
- Operative Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen
- Aufgetretene Blutungszeichen:
 - vermehrtes Auftreten blauer Flecken (Ursache, Lokalisation, Ausmaß)
 - Nasenbluten (wann, wie oft, ein- oder beidseitig)
 - Blutungskomplikationen bei der Geburt (Nabelblutung, Kephalthämatom)
 - Muskel-, Gelenkblutungen (spontan)
 - verlängerte (> 5 Tage andauernde) oder besonders starke Regelblutung
 - Nachblutung nach Verletzungen (Dauer, Ausmaß)
 - vermehrte Blutung peri- und/oder postoperativ, Bluttransfusionen
 - Wundheilungsstörungen
- Eingenommene Medikamente (welche, Dosis, Dauer), speziell Schmerzmittel (ASS), Antikoagulanzen („Blutverdünner“) und Phytopharmaka (Gingko etc.)
- Blutungsneigung in der Familie

Wertigkeit anamnestischer Angaben

- Allein bedeutsam:
 - petechiale Blutungen
 - disseminierte oder ausgedehnte Hämatome (Durchmesser von > 5 cm, vor allem am Körperstamm)
 - spontane Blutungen
 - verlängerte Blutung nach kleinen Verletzungen (> 5 Minuten)
 - Hämarthros (spontan, atraumatisch)
 - Nabelblutung
 - vermehrte perioperative, nicht chirurgisch bedingte Blutung
- Nur in Kombination bedeutsam:
 - Epistaxis
 - Menorrhagie, Metrorrhagie
 - lokale Hämatome (Neigung zu „blauen Flecken“)
 - gastrointestinale Blutung
 - Hämaturie
 - zerebrale Blutung
 - Blutung aus Punktionsstellen
 - subkonjunktivale Blutung

Die Anamnese muss gründlich erhoben und richtig bewertet werden. Insbesondere ist zu berücksichtigen, ob der Patient bereits entsprechenden Traumata bzw. perioperativen Eingriffen ausgesetzt war und ob er gerinnungsaktive Medikamente einnimmt. Standardisierte Abfragebögen können bei der Anamnese hilfreich sein (s. Abschnitt 11.2 im Anhang). Schwere angeborene Hämostasestörungen fallen bereits im Kindesalter auf. Thrombozytäre Funktionsstörungen machen sich vor allem bei Zahnextraktionen und Tonsillektomien bemerkbar. Bei fehlender traumatischer und/oder operativer Exposition können milde Hämostasestörungen lange Zeit unentdeckt bleiben.

Merke!

Die im Rahmen der Anamnese mitgeteilten Angaben sind im Hinblick auf das Alter des Patienten, die durchgemachten operativen Eingriffe und Traumen sowie die Bedeutung der Blutungssymptome und -komplikationen unterschiedlich zu werten.

■ Laboruntersuchungen

Zu den Parametern der Basisdiagnostik zählen Blutbild, Quick-Test und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (im Allgemeinen „partielle Thromboplastinzeit“ – PTT – genannt). Mit diesem Untersuchungsspektrum können jedoch nur schwere Störungen der Hämostase erkannt werden. Störungen der primären Hämostase (vor allem infolge von Thrombozytenfunktionsstörungen) und vaskuläre Störungen werden ebenfalls nicht erfasst. Hinsichtlich der methodischen Einzelheiten wird auf hämostaseologische Lehrbücher verwiesen [1–4].

Merke!

Die im Rahmen der Basisdiagnostik durchgeführten Untersuchungen erfassen leichtere Störungen, einen Faktor-XIII-Mangel und Thrombozytenfunktionsstörungen nicht.

Blutbild

- Material: EDTA-Blut
- Referenzwerte: s. Abschnitt 11.8 im Anhang

Im Hinblick auf die Hämostase sind Thrombozyten- und Erythrozytenzahl bzw. Hämatokrit relevant, weil sie auf die primäre Hämostase wesentlichen Einfluss nehmen. Bei Vorliegen von Riesenthrombozyten oder Bildung spontaner Plättchenaggregate (sogenannte Pseudothrombozytopenie) werden bei automatischer Zählung fälschlich zu niedrige Thrombozytenwerte ermittelt. Pseudothrombozytopenien werden in aller Regel bei mikroskopischer Thrombozytenzählung an frischen Zitratblutproben erkannt.

Quick-Test

- Material: Zitratblut
- Referenzwerte: s. Abschnitt 11.9 im Anhang

Der Quick-Test (international „Prothrombinzeit“ oder „Thromboplastinzeit“ genannt) überprüft die Faktoren des sogenannten extrinsischen Gerinnungsweges. Dabei wird Zitratblut Kalziumthromboplastin hinzugefügt und die Gerinnungszeit gemessen. In Deutschland ist es üblich, die Zeit mit Hilfe einer Standardkurve in Prozent der Gerinnungsaktivität eines Pools von Normalplasmen umzurechnen (Quick-Wert). Für die Antikoagulation mit Cumarinen wird die sogenannte INR (internationale normalisierte Ratio)

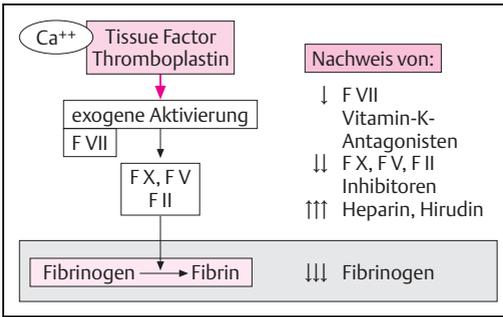


Abb. 4.3 Quick-Test. Nachweisbarkeit eines Gerinnungsfaktorenmangels bei leichter (↓), deutlicher (↓↓) und starker (↓↓↓) Verminderung der Faktorenkonzentrationen bzw. bei hoher Dosierung von Heparin oder Hirudin (↑↑↑). F: Faktor.

zugrunde gelegt, die von den individuellen Testbedingungen unabhängiger ist und auch den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Laboratorien erlaubt. Die INR errechnet sich aus dem Quotienten der Prothrombinzeiten von Patientenplasma und Normalplasmapool. Der Test reagiert in Abhängigkeit vom verwendeten Thromboplastin sehr unterschiedlich auf die Verminderung der verschiedenen Faktoren (Abb. 4.3). Am empfindlichsten wird ein Faktor-VII-Mangel angezeigt. Es folgen hinsichtlich der Sensitivität Faktor-X-, Faktor-V- und Prothrombin-(Faktor-II-)Mangel. Der Quick-Wert ist nur bei hochdosierter Heparintherapie erniedrigt, wenn die Gerinnungsfaktoren normal sind. Erst bei deutlicher Verminderung des Fibrinogenspiegels wird diese anhand des Quick-Wertes erkennbar. Der Quick-Test kann allein nicht zur Erkennung von plasmatischen Gerinnungsstörungen herangezogen werden, da ein Mangel der Faktoren VIII und IX (Hämophilie!) sowie der Faktoren XI und XIII nicht erfasst wird.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

- Material: Zitratblut
- Referenzwerte: s. Kap. 11.9

Mit der PTT werden die Faktoren des intrinsischen Systems geprüft. Je nach verwendetem Oberflächenaktivator und partiellem Thromboplastin sowie einer Reihe weiterer methodischer Variablen spricht die PTT sehr unterschiedlich empfindlich auf eine Verminderung der Kontaktphasenproteine (Präkallikrein, HMW-Kininogen), das Vorhandensein von Inhibitoren vom

Typ Lupusantikoagulanz sowie einen Mangel der verschiedenen Gerinnungsfaktoren an. Schon eine geringe Verminderung der Kontaktphasenproteine oder der Faktoren XII und XI führt zu einer deutlich verlängerten PTT. Lupusantikoagulanzien sind Antikörper gegen phospholipidbindende Glykoproteine. Sie können je nach verwendetem PTT-Reagenz (enthält Phospholipide) die PTT ebenfalls sehr deutlich verlängern. Lupusantikoagulanzien bergen jedoch kein Blutungsrisiko, sondern können mit einem erhöhten Thromboserisiko und bei Frauen mit einer Abortneigung einhergehen. Die Verminderung der Kontaktphasenproteine hat hämostaseologisch keine Auswirkung. Der relativ häufige Faktor-XII-Mangel geht ebenfalls nicht mit einer gesteigerten Blutungstendenz einher. Eine lange PTT ist daher nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Blutungsrisiko gekoppelt und bedarf daher immer einer weiteren Abklärung (Abb. 4.7). Hinsichtlich des Einflusses der anderen Gerinnungsfaktoren s. Abb. 4.4. Die Steuerung der Heparintherapie erfolgt bei unfraktioniertem Heparin im Allgemeinen über die PTT. Allerdings besteht das Risiko einer Unterdosierung im Fall einer primären PTT-Verlängerung, z.B. durch Lupusantikoagulanzien oder einen Faktor-XII-Mangel. Auch die PTT reicht allein nicht zur Erkennung plasmatischer Gerinnungsstörungen aus, da ein Mangel der Faktoren VII und XIII überhaupt nicht sowie ein Mangel der Faktoren I, II, V und X zu

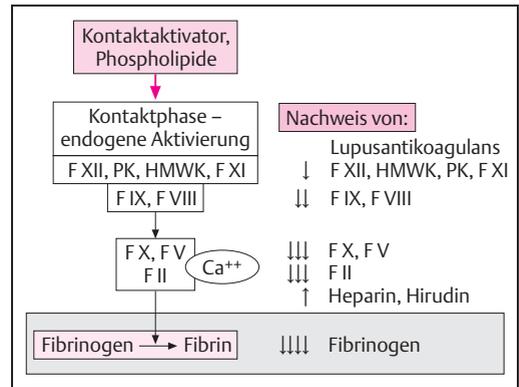


Abb. 4.4 Partielle Thromboplastinzeit (aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Nachweisbarkeit eines Gerinnungsfaktorenmangels bei leichter (↓), deutlicher (↓↓), starker (↓↓↓) und sehr starker (↓↓↓↓) Verminderung der Faktorenkonzentrationen bzw. bei erhöhter prophylaktischer Dosierung von Heparin und Hirudin (↑). F: Faktor; HMWK: HMW-Kininogen; PK: Präkallikrein.

unempfindlich erfasst wird. Daher werden im Allgemeinen immer wenigstens Quick-Wert und PTT zusammen bestimmt.

Merke!

Quick-Test und PTT ergänzen sich in der Diagnostik und können sich im Rahmen der Basisdiagnostik nicht gegenseitig ersetzen.

4.3.2 Erweiterte Labordiagnostik

Ergeben sich aus der Anamnese Hinweise auf eine Blutungsneigung oder stehen große bzw. komplizierte Eingriffe bevor, sollte die Diagnostik erweitert werden. Bei unauffälliger Anamnese sind dies in erster Linie Methoden zur globalen Überprüfung der primären Hämostase bzw. der Thrombozytenfunktion, da die meisten latenten angeborenen oder erworbenen Hämostasestörungen (vWS, medikamenteninduziert) vor allem die primäre Hämostase betreffen. Bei auffälliger Anamnese wird eine entsprechende Stufendiagnostik durchgeführt. Grundsätzlich empfiehlt es sich, bei Blutungsanamnese oder pathologischen Laborbefunden einen Experten (Hämostaseologen) zu konsultieren.

Blutungszeit. Die In-vivo-Blutungszeit ist auch als standardisierte Methode mit einem speziellen Schnäpper (z.B. Simplate) selbst in der Hand des geübten Untersuchers unzuverlässig und wenig sensitiv. Sie ist heute nur noch indiziert, um systemische vaskuläre Störungen auszuschließen, wenn bei Verdacht auf eine Blutungsneigung keine anderen Ursachen gefunden werden.

Platelet Function Analyzer PFA-100

- Material: Zitratblut (Testdurchführung 30 Minuten bis 3 Stunden nach sorgfältiger Blutabnahme, schonendem Transport und Lagerung in Ruhe)
- Referenzwerte: s. Abschnitt 11.9 im Anhang

Mit dem PFA-100 wird die primäre Hämostase global überprüft. Dabei wird Zitratblut unter konstantem Sog durch eine Kapillare (Innendurchmesser: 200 μm) und die Apertur (Innendurchmesser: 150 μm) einer mit Kollagen beschichteten Membran gesaugt. Zusätzlich ist die Membran mit Plättchenaktivatoren (z.B. Epinephrin oder ADP) beschichtet. Sobald die Apertur durch adhärierende und aggregierende Plätt-

chen (Plättchenpfropf) verschlossen ist, stoppt der Blutfluss. Als Parameter werden die Verschlusszeit und das geflossene Blutvolumen gemessen. Der Test ist mit Epinephrin als Induktor besonders sensitiv. Veränderungen im ADP-Test sind Ausdruck klinisch relevanter Störungen. Hervorzuheben ist Folgendes:

- Der PFA-100 ist besonders geeignet, die Störung der primären Hämostase bei vWS zu erkennen.
- Der PFA-100 zeigt in etwa 80% der Fälle den Acetylsalicylsäureeffekt bei täglicher niedrigdosierter Therapie an.
- Die meisten angeborenen und erworbenen Thrombozytopathien werden mit dem PFA-100 erkannt.
- Der Test zeigt Störungen der primären Hämostase infolge Blutverdünnung bzw. Anämie deutlich zu empfindlich an, weshalb intra- und unmittelbar postoperativ sowie bei anämischen Patienten nur der ADP-Test eingesetzt werden sollte und die Beurteilung nur unter Vorbehalt erfolgen kann.
- Ab einer Thrombozytenzahl von etwa $\leq 50.000/\mu\text{l}$ kommt es – außer bei Immuthrombozytopenie (große, junge Thrombozyten!) – im Allgemeinen nicht mehr zum Verschluss der Apertur, sodass der PFA-100 in diesem Bereich nicht mehr zur Beurteilung der Plättchenfunktion bei Thrombozytopenie geeignet ist.
- Weiterhin werden Storage-Pool-Defekte sowie die Wirkung von Clopidogrel und Ticlopidin nur in einem Teil der Fälle nachgewiesen.

Thrombozytenaggregationstests

- Material: Zitratblut (Testdurchführung 30 Minuten bis 3 Stunden nach sorgfältiger Blutabnahme, schonendem Transport und Lagerung in Ruhe)
- Referenzwerte: laborspezifisch

Die höchste Sensitivität hinsichtlich des Nachweises von Plättchenfunktionsstörungen haben die Thrombozytenaggregationstests. Dabei wird die Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten in plättchenreichem Plasma nach Zugabe verschiedener Plättchenaktivatoren (Kollagen, Ristocetin, ADP, Arachidonsäure und andere) geprüft. Durch die Aggregation der Thrombozyten verändert sich die Trübung bzw. Lichtdurchlässigkeit der Probe. Die Änderung der Lichttransmission wird als Maß für die Aggregation herangezogen.