



Hämostaseologie

Dr. Stephan Schauseil

unter Mitarbeit von:

Frau Dr. Sonja Burak
Frau Dr. Sabine Engels-Schwarzlose
Herrn Dr. Roland Geisel
Dr. Ileana Herzum
Herrn Dr. Dieter Kuschak
Herrn Dr. Klaus-Peter Schröer
Thomas Lutz



Inhaltsverzeichnis

Hämostaseologie.....	3	Faktor II.....	22
Systeme der Blutstillung.....	3	„Faktor IV“ = freie Calciumionen.....	22
Funktionen der Blutstillung.....	3	Faktor V.....	23
Thrombozyten.....	3	Faktor VI.....	23
Blutstillung.....	4	Faktor VII.....	23
Inhibitoren der Gerinnung.....	6	Faktor VIII C.....	23
Fibrinolytisches System.....	7	von Willebrand-Diagnostik.....	24
Hämorrhagische Diathesen.....	8	Faktor IX.....	24
Thrombozytäres System.....	8	Faktor X.....	25
Thrombozytopathien.....	9	Faktor XI.....	25
Plasmatisches System.....	9	Faktor XII.....	25
Einteilung der hämorrhagischen Diathesen.....	10	Faktor XIII = fibrinstabilisierender Faktor.....	25
Antikoagulantientherapien.....	11	HMWK = Fitzgerald-Faktor.....	26
Marcumar-Therapie.....	11	Präkallikrein = Fletcher-Faktor.....	26
Heparine und Heparinoide.....	12	Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren.....	26
Direkte Thrombinhemmer.....	12	Plasmaaustauschversuch.....	26
Faktor Xa-Inhibitoren.....	13	Gerinnungshemmende Parameter.....	27
Therapie mit Aggregationshemmer.....	13	Antithrombin-III.....	27
Heparin-induzierte Thrombozytopenie.....	14	Protein S.....	27
HIT Typ I.....	14	APC-Resistenz.....	27
HIT Typ II.....	14	Faktor V-Mutation.....	27
Untersuchungsmethoden.....	14	Faktor II-Mutation.....	27
Methoden zur Erfassung von Vasopathien.....	14	Faktor XII.....	28
Regelrechte Blutentnahme.....	15	Phospholipidantikörper, Lupus-Antikörper.....	28
Messgrößen.....	15	Homocystein.....	28
Testverfahren zur Thrombozytenfunktion.....	16	Faktorenerhöhungen als Thromboseursache... ..	28
Plasmatische Gerinnungstests.....	19	Erfassung der fibrinolytischen Aktivität.....	29
Phasentests.....	20	Fibrin-, Fibrinogenspaltprodukte.....	29
Reptilase-, bzw. Schlangengiftzeit.....	20	D-Dimer.....	29
Modifizierte TZ (DTI-Bestimmung).....	21	Plasminogen, tissue-Plasminogen Aktivator... ..	30
Ecarin Clotting Time (ECT).....	21	Verbrauchskoagulopathie.....	30
Anti-Faktor-Xa-Aktivität.....	21	Substitution von Gerinnungsfaktoren.....	30
Bestimmung von Einzelfaktoren.....	21	Anwendungen in der Praxis.....	30
Fibrinogen.....	22		

Hämostaseologie

Hämostaseologie

Grundsätzlich ist bei Störungen der Hämostase das Gleichgewicht zwischen Gerinnungspotential und den entsprechenden gegensätzlich wirkenden Systemen, den Inhibitoren und dem fibrinolytischen Potential gestört. Eine Verminderung des Gerinnungspotential führt zu einer Blutung, eine Steigerung zu einer Thrombose, beides kann lebensbedrohlich sein.

Systeme der Blutstillung

Gefäße, Thrombozyten und plasmatisches Gerinnungssystem

Keines der Systeme ist in der Lage, die Funktion eines anderen zu übernehmen, der Ausfall eines Systems führt zu einem mehr oder minder schweren Defekt, einer erhöhten Blutungsbereitschaft.

Funktionen der Blutstillung

Bei einer Verletzung erfolgt eine reflektorische Kontraktion des betroffenen Gefäßabschnitts, verursacht durch eine Kontraktion der glatten Muskelzelle, verstärkt durch Freisetzung vaso-konstriktorischer Substanzen.

Durch die Adhäsion der Plättchen an freiliegenden Kollagenfasern kommt es zu einem Gestaltwandel der Thrombozyten, der viskösen Metamorphose mit einer Freisetzung verschiedener Substanzen, einer irreversiblen Aggregation, die letztlich zur Bildung eines primären Verschlusses führt.

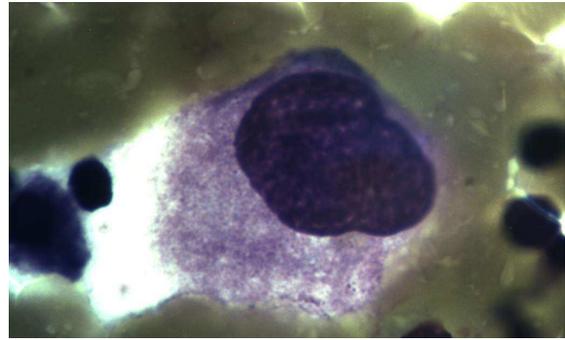
Gleichzeitig wird das plasmatische System aktiviert, dessen Endprodukt, das Fibrin, diesen primären Verschluss stabilisiert.

Diese drei Systeme, also **vaskuläres, thrombozytäres** und **plasmatisches**, laufen nicht unabhängig voneinander ab, sondern bilden eine funktionelle Einheit.

Thrombozyten

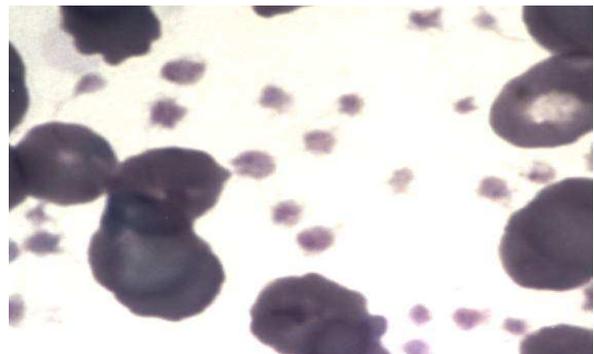
Gebildet werden die Thrombozyten im Knochenmark aus dem Megakaryozyten. Stammzelle der Thrombozyten ist der Megakaryoblast. Daraus entsteht der Megakaryozyt, der im Mittel 8 Kerne besitzt. Die Thrombozyten bilden sich aus dem Plasmaverband der Megakaryozyten durch Fragmentation. Solche Abschnürungen schieben sich durch die Endothellücken des Knochenmarks in das Sinuslumen vor und werden dann durch das strömende Blut als reife Thrombozyten losgelöst. Für den gesamten Reifungsvor-

gang werden etwa 10 Tage benötigt. Aus einem Megakaryozyten entstehen ca. 8000 Thrombozyten.



Megakaryozyt (Pappenheim, 1000-fach)

Der Normbereich im peripheren Blut liegt zwischen 150.000 bis 360.000 / μ l. Die Lebensdauer der Plättchen beträgt zwischen 7 und 10 Tagen. Bei der Verteilung im Organismus spielt die Milz eine wesentliche Rolle; sie ist in der Lage, zwischen 20 und 35% der Thrombozyten zu speichern. Normale zirkulierende Blutplättchen haben einen Durchmesser zwischen 2 bis 4 μ m und eine Dicke von 0,6 – 1 μ m. Das durchschnittliche Plättchenvolumen beträgt 7- 7,5 μ l mit einem hohen Variationsbereich. Man vermutet, dass es sich bei großen Thrombozyten um junge Formen handelt, da sie bei gesteigerter Plättchenproduktion vermehrt nachweisbar sind.



Thrombozyten (Pappenheim, 1000-fach)

In den nur im Elektronenmikroskop sichtbaren Granula wird ADP, das die Aggregation der Plättchen auslöst, und Serotonin, das zu einer Verengung der Gefäße führt, gespeichert. Außerdem enthalten die Plättchen Agonisten und Antagonisten der Plättchenaggregation im Prostaglandin-Thromboxan-System. Einer ihrer wichtigsten Stoffe ist das Thromboxan A₂, welches gefäßverengend und aggregationsfördernd wirkt.



Hämostaseologie

In der Oberflächenmembrane ist auch ein wesentlicher Teil der thromboplastischen Aktivität lokalisiert. Diese ist identisch mit dem Plättchenfaktor 3. Hier finden sich die Antigene des HLA- und des ABO-Systems sowie verschiedene plättchenspezifische Antigene (Glykoproteine). Auch sind die Thrombozyten an immunologischen Reaktionen beteiligt; das erklärt die gelegentliche auftretende Thrombozytopenie im Rahmen immunologischer Reaktionen.

Die Labordiagnose „Thrombozytopenie“ muss nicht zwangsläufig mit einer klinischen manifesten Blutung einhergehen. Wenn keine zusätzlichen Defekte vorliegen, besteht eine spontane Blutungsbereitschaft erst bei Thrombozytenzahlen unter $30000/\mu\text{l}$. Ausgeprägt verlängerte Blutungszeiten sind erst bei Zahlen unter $20000/\mu\text{l}$ zu erwarten.

Blutstillung

Wenn ein Gefäß verletzt wird oder Endothelzellen abgelöst werden, entstehen unphysiologische Oberflächen und die Plättchen kommen mit dem nun freiliegenden Kollagen in Berührung und haften dort. Diesen Vorgang nennt man Adhäsion. Für diese Reaktion ist der v. Willebrand-Faktor verantwortlich, der den hochmolekularen Anteil und das Trägerprotein des Faktors VIII-Moleküls darstellt.

Der von Willebrand-Faktor (VWF) ist ein adhesives Glykoprotein, das an der primären und sekundären Hämostase beteiligt ist. Es fördert die Adhäsion von Thrombozyten an das verletzte Subendothel und ist ebenfalls an der Thrombozytenaggregation beteiligt. Der von Willebrand-Faktor hat einen Rezeptor an der Plättchenoberfläche und einen weiteren am Kollagen. Dadurch kann der von Willebrand-Faktor eine Brücke bilden, die die Plättchen mit dem Subendothel verbindet.

Als Folge der Adhäsion der Thrombozyten kommt es zu einer Formveränderung der Plättchen, die dann einen Teil ihrer Speicherstoffe freisetzen. Das dabei freigesetzte ADP führt zu einer Aggregation, d. h. einer gegenseitigen Anlagerung der Plättchen. Aktivierte Plättchen exprimieren Rezeptoren für Fibrinogen an der Oberfläche, was dann - über das Fibrinogen aus dem Plasma - zu einer Plättchen-Plättchen-Bindung führt. Als Folge der Aggregation kommt es somit zu einer Freisetzung einer Reihe bedeutender, biologisch wirksamer Substanzen. Diese

Freisetzungsreaktion, auch als visköse Metamorphose bezeichnet, ist irreversibel.

Neben ADP, welches Adhäsion und Aggregation steigert, werden Serotonin und Katecholamine freigesetzt, die ihrerseits eine Vasokonstriktion bewirken.

Phasen	Endogenes System (Intrinsic-System)	Exogenes System (Extrinsic-System)
Vorphase	Plättchenfaktor 3	Gewebefaktor III
1. Phase	Faktor XII, XI, IX, VIII Präkallikrein, Kininogen	Faktor VII
	Bildung von Faktor X – Aktivator	
2. Phase	Faktor X, V Bildung von Prothrombin – Aktivator Faktor II=Prothrombin Bildung von Thrombin	
3. Phase	Faktor I/ Fibrinogen Bildung von Fibrin	

Schema endogenes und exogenes Gerinnungssystem

Weiterhin wird Thromboxan A₂, ein Abkömmling aus dem Prostaglandinsystem freigesetzt, welches wiederum stark plättchenaggregierend wirkt und zu einer weiteren ADP-Freisetzung der Plättchen führt.

Durch die Aggregation wird an der Plättchenoberfläche Plättchenfaktor 3 verfügbar. Er wirkt bei der Auslösung des plasmatischen Systems auf dem endogenen Wege mit und stellt eine Oberfläche dar, an der die Gerinnungsfaktoren absorbiert werden können, wodurch günstige Bedingungen für die Interaktion von Gerinnungsfaktoren entstehen.

Als Folge all dieser Veränderung sind die Blutplättchen dicht zusammengelagert und bilden den primären Wundabschluss. Parallel zu diesen Plättchenveränderungen kommt es auch zu einer Aktivierung des plasmatischen Systems, die über das exogene oder das endogene System eingeleitet werden kann.

Die Gefäßwand enthält Gewebefaktor III, der bei einer Schädigung freigesetzt wird und das exo-



Hämostaseologie

Gerinnungsfaktor	Synonyma	Veränderung +/-	Klinik
Faktor I	Fibrinogen	Mangel oder Erhöhung	Blutung, Thrombose
Faktor II	Prothrombin	Mangel oder Mutation	Blutung, Thrombose
Faktor III	Gewebefaktor Gewebethromboplastin Gewebethrombokinase	immer vorhanden	-
Faktor IV	Calciumionen	immer vorhanden	Parahämophilie
Faktor V	Proaccelerin	Mangel, Hypoproaccelerinämie, Mutation oder Erhöhung	Blutung, Thrombose
Faktor VII	Proconvertin	Mangel	Blutung
Faktor VIII – Komplex	Niedermolekularer gerinnungsaktiver Faktor VIII	Hämophilie A oder Erhöhung	Blutung, Thrombose
	Hochmolekularer von Willebrand – Faktor	von Willebrand – Syndrom	Blutung
	Ristocetin-Cofaktor	von Willebrand – Syndrom	Blutung
Faktor IX	Christmas – Faktor	Hämophilie B	Blutung
Faktor X	Stuart – Prower – Faktor	Mangel	Blutung
Faktor XI	Rosenthal-Faktor	Mangel	Blutung
Faktor XII	Hageman – Faktor	Mangel	Thrombose
Faktor XIII	Fibrin – stabilisierender Faktor (FSF) LAKI-LORAND-Faktor, Fibrinase	Mangel	Nachblutung

Eigenschaften Gerinnungsfaktoren

Faktor	Bildungsort	Vit.-K-abhäng. Synthese	Vorkommen im Serum	Hämostat. Mindestaktivität	Lagerungs-Stabilität Bei + 4°C	Biologische Halbwertszeit
I	Leber	nein	nein	50 mg%	stabil	4 bis 5 Tage
II	Leber	ja	<10%	20%	stabil	2 bis 3 Tage
V	Leber	nein	Spur	10%	labil	ca. 1 Tag
VII	Leber	ja	ja	10%	stabil	4 bis 6 Std.
VIII	Milz, RHS	nein	Spur	20%	labil	15 Std.
IX	Leber	ja	ja	20%	stabil	20 Std.
X	Leber	ja	ja	10%	stabil	2 Tage
XI	RHS?	nein	ja	20%	stabil	2 Tage
XII	RHS?	nein	ja	Spur	stabil	2 Tage
XIII	Leber	nein	Spur	5%	stabil	ca. 5 Tage

Weitere Eigenschaften Gerinnungsfaktoren



Hämostaseologie

gene System aktiviert. Gewebefaktor III ist in allen Zellen vorhanden, so dass Mangelzustände nicht auftreten können. Innerhalb von Sekunden kann der Gewebefaktor III die Gerinnung auslösen, dabei entsteht Thrombin, welches wieder die Aggregation und visköse Metamorphose der Plättchen fördert. Thrombin wandelt jedoch auch Fibrinogen in Fibrin um, sodass eine Verstärkung des primären Thrombozytenverschlusses resultiert.

Die Auslösung der Gerinnung auf dem endogenen Wege erfolgt einmal durch den im Rahmen der viskösen Metamorphosen freigewordenen Plättchenfaktor 3 und die sogenannte Kontaktaktivierung von Faktor XI und XII an unphysiologischen Oberflächen. Plättchenfaktor 3 und Gewebefaktor 3 werden in der Regel nur dort frei, wo auch tatsächlich Gewebe verletzt wurde; das garantiert, dass der Ablauf der Gerinnung auf Orte beschränkt bleibt, wo ein Fibringerinnsel auch nützlich ist.

Die exogene Aktivierung erfordert die Freisetzung von Gewebefaktor III, und der stammt eben aus den verletzten Zellen. An diesen Gewebefaktor III wird dann der Faktor VII unter Vermittlung von Calcium-Ionen gebunden und aktiviert. Aktivierter Faktor VII ist der Faktor X- Aktivator des exogenen Systems.

Die erste Reaktion im endogenen System nach Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen ist die Aktivierung des Faktors XII, des Hagemann-Faktors.

Diese Aktivierung erfolgt durch Kontakt des Faktors XII mit negativ geladenen Oberflächen, z. B. in vitro mit Glas, Kaolin u. a. In vivo erfolgt diese Aktivierung z. B. durch Kollagenfasern, aber auch durch Zellfragmente oder bakterielle Endotoxine. Der nun entstandene Faktor XIIa (a=aktiviert) katalysiert die erste Reaktion des sogenannten Kallikrein-Kinin-System, nämlich die Umwandlung des Präkallikrein in Kallikrein. Und Kallikrein beschleunigt wiederum die weitere Aktivierung von Faktor XII. Zusätzlich aktiviert es noch das Kinin-System. Durch Kallikrein wird nämlich aus dem Kininogen das Bradykinin freigesetzt, das bei Entzündungsreaktionen von Bedeutung ist.

Der aktivierte Faktor XII aktiviert seinerseits nun den Faktor XI. Dazu benötigt er das hochmolekulare Kininogen, vermutlich als eine Art Co-Faktor. Faktor XIa wandelt nun den Faktor IX in eine enzymatisch aktive Form um.

Faktor IXa bildet mit Phospholipiden, Ca-Ionen und aktiviertem Faktor VIII einen Komplex, an dem die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa erfolgt. Faktor VIIIa entsteht dadurch, dass Spuren Thrombins, die innerhalb von Sekunden auf dem exogenen Weg entstanden sind, auf die Vorstufe des Proteins wirken.

Im nächsten Aktivierungsschritt, auch ausgelöst durch den exogen entstandenen Faktor X- Aktivator, ist die Anwesenheit eines weiteren Co-Faktors - des durch Thrombin aus seiner Vorstufe entstandenen Faktors Va - notwendig. Zusammen mit Faktor Xa ist Faktor Va in der Lage, Prothrombin in Thrombin umzuwandeln.

Bei der Gerinnungsaktivierung entsteht Thrombin, das Fibrinogen durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B zu noch in Monochloressigsäure löslichem Fibrin (Fibrins), umwandelt. Aktiver Faktor XIII vernetzt in Gegenwart von Calcium-Ionen jeweils zwei D-Domänen und generiert ein festes Fibringerinnsel. Durch die Verbindungsreaktion entsteht eine neue antigene Determinante ("D-Dimer"). Das so vernetzte Fibrin verhält sich als stabile dreidimensionale Struktur, die in Monochloressigsäure nicht mehr löslich (unlösliches Fibrin_u) ist.

Zusätzlich existieren noch Verbindungen zwischen exogenem und endogenem System. Der aktivierte Faktor VII aus dem exogenen System aktiviert nämlich nicht nur den Faktor X, sondern auch den Faktor IX des endogenen Systems. Durch diese Aktivierung von Faktor IX durch Faktor VII, auch als *Josso-Schleife* bezeichnet, wird eine Interaktion zwischen endogenen und exogenen System hergestellt. Da bei einer Verletzung eines Gefäßes immer gleichzeitig aktivierende Oberflächen freigelegt werden und Gewebefaktor III ausgeschüttet wird, werden meist beide Systeme aktiviert. Damit wäre auch eine Erklärung gegeben, dass angeborene Defekte von Faktor XII und Faktor XI keine Hämostasestörungen verursachen. John Hagemann, bei dem erstmals ein Mangel an Faktor XII beobachtet wurde, starb sogar an einer Lungenembolie, vermutlich wegen einer fehlenden Fibrinolysestimulation über Faktor XII.

Inhibitoren der Gerinnung

Eine Hemmung der Gerinnung ist einmal durch die Inaktivierung gerinnungsfördernder Faktoren möglich. Eines dieser Proteine ist das Anti-thrombin III, das vor allem die Aktivität von

Hämostaseologie

Thrombin, aber auch vom aktivierten Faktor X hemmt. Diese Inaktivierung läuft sehr langsam ab und beruht auf einer Komplex-Bildung zwischen AT III und Thrombin, bzw. Faktor X. Heparin, ob endogener Herkunft oder therapeutisch appliziert, wirkt als Co- Faktor vom Antithrombin III, sodass die Komplexbildung beschleunigt ist. Fehlt jedoch AT III, bringt auch appliziertes Heparin keinen therapeutischen Effekt.

Ein solch angeborener AT III- Mangel wurde in den 60er Jahren erstmals beschrieben. Die Patienten hatten AT III- Konzentrationen unter 50% und erlitten häufig thromboembolische Komplikationen. Die Häufigkeit eines solchen Defekts beträgt immerhin 0,5 Promille. Meist wird für das Auftreten einer Thrombose ein Ereignis wie Operationen, Traumen oder das Einnehmen von Kontrazeptiva festgestellt.

Der erhöhten Thromboseneigung beim AT III - Mangel liegt wahrscheinlich folgender Mechanismus zugrunde. Durch die verminderte Aktivität kann es bei einer intravasalen Aktivierung generalisiert oder lokal zu vermehrten Fibrin-Bildung kommen. Wenn der Organismus nicht in der Lage ist, durch Fibrinolyse oder Clearance das Fibrin zu entfernen, kommt es zur Entstehung von Thromben.

Protein C ist ein in Abhängigkeit von Vitamin K in der Leber gebildetes Protein. Es ist ein äußerst potenter Inhibitor der als Cofaktoren wirksamen Faktoren V und VIII. Die Häufigkeit eines angeborenen Mangels entspricht dem des AT III - Mangels, liegt also bei ca. 0,5 Promille. Dem Protein C- Mangel kommt als Ursache für eine Thrombose die gleiche Bedeutung zu wie dem ATIII-Defekt. Durch die Vitamin-K-Abhängigkeit der Protein C- Synthese kann es bei Marcumar-Therapie zu einem Protein C-Abfall und damit einer gesteigerten Thrombose- Neigung (Marcumarnekrose) kommen.

Protein S ist Cofaktor von Protein C, ebenfalls Vitamin K abhängig, und dient der Reaktionsverstärker von Protein C.

Der Abbau gerinnungsaktiver Faktoren erfolgt im RES und dort insbesondere in den Kupfer'schen Sternzellen der Leber. Eine herabgesetzte Elimination ist vermutlich der Grund für die erhöhte Aktivität von Fibrinogen, Faktor II, V, VII, X, XI, XII und von AT III bei Patienten mit primären biliärer Leberzirrhose und bei Lebererkrankungen mit ausgeprägter Cholestase. Diese Einschränkung der Elimination von akti-

vierten Gerinnungsfaktoren ist sicher auch eine Ursache für das gehäufte Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

Fibrinolytisches System

Man vermutet, dass physiologisch ständig in ganz geringem Maße Gerinnungsvorgänge ablaufen und es damit permanent zu Fibrinablagerungen kommt. Die Aufgabe des fibrinolytischen Systems ist, solchen nicht sinnvollen Gerinnungsvorgänge entgegenzuwirken und die Gerinnsel wieder aufzulösen. Man hat so ein fließendes Gleichgewicht, sodass das Blut im notwendigerweise flüssigen Zustand bleibt.

Der Ablauf der Fibrinolyse ist bedeutend einfacher als der der Gerinnung, weil es weniger Einzelfaktoren gibt. Fibrin, allerdings auch Fibrinogen, wird durch die Protease Plasmin abgebaut. Plasmin liegt in zahlreichen Geweben als inaktive Vorstufe, dem Plasminogen, vor. Plasminogen kann durch zahlreiche Aktivatoren in Plasmin überführt werden. Der plasmatische Aktivator des fibrinolytischen System besteht aus Faktor XIIa und Kallikrein. Damit ergibt sich eine enge Verknüpfung zwischen Gerinnungssystem und fibrinolytischen System und erklärt das Auftreten der sekundären Fibrinolyse bei einer intravaskulären Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems.

Plasminogen ist die inaktive Vorstufe von Plasmin. Der wichtigste physiologische Aktivator ist das Gewebeplasminogen, tissue-Plasminogen Aktivator (t-PA), das durch verschiedene Stimuli aus den Endothelzellen von Lunge, Nebenniere, Uterus, Plazenta, Prostata, und anderen freigesetzt wird. Ein weiterer wirkungsvoller Aktivator ist die in der Niere synthetisierte Urokinase. Der physiologische Sinn einer hohen fibrinolytischen Aktivität in den ableitenden Harnwegen ist leicht einsehbar, wenn man die Konsequenzen eines Verschlusses überlegt. Der wichtigste, nicht physiologische Aktivator ist die Streptokinase, ein Protein, das von bestimmten Streptokokkenstämmen gebildet wird und dessen Wirkung therapeutisch genutzt wird.

Plasmin spaltet nicht nur das Fibrin, sondern auch Fibrinogen. So entstehen bei der Spaltung des Fibrins die hochmolekularen Spaltprodukte X und Y, bedingt durch einen weiteren Abbau dann die niedermolekularen Spaltprodukte D



Hämostaseologie

und E. Außerdem entsteht beim Fibrinabbau ein Dimer von Spaltprodukt D, das D-Dimer.

Bei der Lyse des Fibrinogens ergeben sich entsprechend die hochmolekularen Fibrinogenspaltprodukte X und Y sowie die niedermolekularen Bruchstücke D und E. Hier tritt jedoch kein D-Dimer auf, ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal.

Die Spaltprodukte X und Y werden an die Enden der entstehenden Fibrinmonomere angelagert und verhindern eine weitere Polymerisation. Dadurch wird die Entstehung eines stabilen Fibringerüsts unmöglich, sodass keine Gerinnselbildung mehr stattfinden kann. Der sukzessive Abbau des Fibrinnetzes führt zu einer Freisetzung von D-Dimer ins Blut. D-Dimer kann daher nur aus quervernetztem Fibrin stammen und somit also nicht bei primären Hyperfibrinolyse auftreten.

Auch das fibrinolytische System wird durch Antagonisten kontrolliert. Diese Substanzen können entweder die Aktivierung von Plasminogen oder bereits gebildetes Plasmin inhibieren. Dazu gehören das α_2 -Antiplasmin, der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) und das α_2 -Makroglobin.

Hämorrhagische Diathesen

Abhängig von der Ursache unterscheidet man:

Gefäßbedingte Blutungsneigung, die sog. Vasopathien, bedingt durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände.

Blutungen, die entweder durch eine Verminderung der Thrombozyten oder eine gestörte Thrombozytenfunktion bedingt sind.

Koagulopathien mit Störungen des plasmatischen, bzw. fibrinolytischen System

70% der Störung betreffen die Thrombozyten, ca. 25% die Koagulopathien und der geringe Rest die Vasopathien.

Bei den Blutungsarten unterscheidet man die punktförmigen Petechien, die insbesondere bei Thrombozytopenien, -pathien und Vasopathien auftreten.

Hämatome sind ein weitverbreitetes Symptom, ohne dass eine Hämostasestörung zugrunde liegt. Verdächtig sind Hauthämatome am ganzen Körper für schwere Koagulopathien wie Hämophilie A oder B.

Nasenbluten ist häufig ein Zeichen für Thrombozytopenien. Gastrointestinale Blutungen allein haben meist eine lokale Ursache, z. B. ein Ulcus. Hämaturie alleine ist meist lokal bedingt, aber auch als Komplikation bei der Antikoagulantientherapie denkbar.

Gelenkblutungen sind typische Manifestation der Hämophilie A und B.

Bei den Vasopathien unterscheidet man genetisch fixierte von erworbenen Gefäßerkrankungen.

Ursache ist hier eine Gefäßwandschwäche durch Schwund elastischer Fasern, z. B. beim M. Rendu-Osler.

Erworbene Gefäßerkrankung treten als Folge anderer Grunderkrankungen auf. Ursachen sind hier entzündliche Gefäßschädigungen, die zu gesteigerter Durchlässigkeit der Kapillaren führt. Dazu gehört auch die Pupura Schönlein-Henoch, die relativ häufig im Kindesalter auftritt.

Thrombozytäres System

Thrombozytopenien können durch eine verminderte Plättchenbildung, z. B. durch Medikamente oder durch Verdrängung bei leukämischer Markinfiltration, oder durch gesteigerten Plättchenabbau, immunologisch bedingt, bei bakteriellen Infekten oder auch bei einer Verbrauchskoagulopathie, auftreten.

ITP

Man unterscheidet je nach Verlauf akute und chronische Thrombozytopenie. Akutes Auftreten beobachtet man bei Leukosen, Infektionen sowie bei der akuten idiopathischen Thrombozytopenie (M. Werlhoff). Die akute ITP hat einen Häufigkeitsgipfel im Kindergartenalter, die chronische ITP einen Gipfel im Erwachsenenalter. Ursachen sind thrombozytäre Antikörper.

TTP

Die TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) imponiert durch neurologische Symptome, eine hämolytische Anämie sowie Nierenschäden und Fieber. Als Pathomechanismus wird eine primäre Endothelschädigung mit nachfolgender Thrombenbildung diskutiert.

Hämolytisch-Urämische Syndrom (HUS)

Klinisch und pathologisch ähnlich ist das Hämolytisch-Urämische Syndrom (HUS). Es ist

Hämostaseologie

durch folgende Trias gekennzeichnet: Thrombozytopenie, Urämie und intravasale Hämolyse.

Thrombozytopathien

Angeborene Störungen der thrombozytären Funktionen sind relativ selten. Dazu gehören das Bernard-Soulier-Syndrom sowie der Morbus Glanzmann-Nägeli. Meist sind die Störungen medikamenteninduziert: am bekanntesten ist das Aspirin, das eine Aggregationshemmung bewirkt und dessen Wirkung man auch aus diesen Gründen therapeutisch nutzt.

Plasmatisches System

Zu den genetischen Defekten im plasmatischen System gehören beispielsweise Fehlsynthesen von Faktor VIII oder IX (Hämophilie A oder B), aber auch anderer Faktoren. Bei den erworbenen Defekten stehen Lebersynthesestörungen, Vitamin K-Mangel (entweder alimentär oder durch Medikamente bewirkt) im Vordergrund. Bei verschiedenen Erkrankungen kann es zur Bildung von Autoantikörpern kommen, und bei Verbrauchskoagulopathien kann der erhöhte Umsatz von Faktoren und Plättchen nicht mehr durch Neusynthese kompensiert werden.

Das von Willebrand-Syndrom (VWS) ist die häufigste angeborene Blutstillungsstörung, kann aber auch im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen, z. B. dem Lymphoproliferativen Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen, dem Myeloproliferativen Syndrom und Neoplasien, erworben werden. Im Kindesalter spielen kardi-ale Shunt-Vitien und die Valproinsäure-Therapie eine Rolle.

Das VWS wird in 3 Haupttypen unterteilt. Der Typ 1 umfaßt lediglich quantitative Defekte des VWF. Der Typ 3 ist durch völliges Fehlen des VWF im Plasma und in den Thrombozyten charakterisiert. Der Typ 2 ist sehr heterogen, da hier sämtliche qualitativen Defekte des VWF eingeschlossen sind, und wird daher in Subtypen aufgeteilt, die, wie beim Typ 2A, durch Fehlen der großen Multimere charakterisiert sind.

Beim VWS 2B finden sich oftmals ausgeprägte Thrombozytopenien, die zu einer Verwechslung mit einer Immunthrombozytopenie führen können. Das VWS 2M ist durch Präsenz aller Multimere bei vorhandenem funktionellen Defekt in der primären Hämostase charakterisiert. Das VWS Typ Normandie (VWS 2N) ist eine besondere Form, die oftmals nur schwer von einer

Hämophilie unterschieden werden kann. Hierbei ist lediglich die FVIII-Bindung des VWF gestört. Es resultiert ein verminderter FVIII. Da sämtliche anderen Parameter, einschließlich der Konzentration des VWF normal sein können, ist dieser Typ von einer Hämophilie A nur durch den sogenannten FVIII-Bindungsassay abzugrenzen. In Einzelfällen kann der FVIII bei diesen Patienten auch im Bereich von 1% und damit im Bereich der schweren Hämophilie liegen.

Zur Diagnostik von Faktorenmängeln oder des VWS müssen die jeweiligen Einzelfaktoren untersucht werden, siehe später bei den jeweiligen Bestimmungen.

Thrombose

Das Gegenteil einer hämorrhagischen Diathese ist eine Thrombose. Eine Thrombose entsteht als Folge einer intravasalen Gerinnung mit der Bildung eines festen Thrombus. Ein Thrombus kann das Gefäßvolumen teilweise oder vollständig verschließen. Die häufigsten Orte einer Thrombusbildung sind die tiefen Bein- und Beckenvenen.

Als Embolie bezeichnet man die Verschleppung solcher Thromben in entfernte Gefäßgebiete. Bevorzugt geschieht dies in der Lungenstrombahn, was eine Lungenembolie zur Folge hat. Folgende Faktoren gelten als Risikofaktoren für eine Thromboembolie:

Durch Veränderungen der Gefäßwand, wie Arteriosklerose, Entzündungen und immunologische Prozesse, kann es zu einer Adhäsion der Thrombozyten kommen.

Erhöhung der Thrombozytenzahl bei Splenektomie oder leukämischen Erkrankungen sowie eine gesteigerte Adhäsion können eine Thrombusbildung begünstigen.

Eine Erhöhung der Blutviskosität durch eine Zunahme von zellulären Bestandteilen wie z. B. Leukämien, ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration, eine starke Vermehrung von Immunglobulinen oder eine Exsiccose können ursächlich eine Rolle spielen.

Die Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit, die Stase, führt nicht allein zur Ausbildung eines Thrombus, wirkt aber bei zusätzlichen Risiken wie Bettruhe, Herzinsuffizienz und Adipositas begünstigend.



Hämostaseologie

Einteilung der hämorrhagischen Diathesen

I. Plasmatisch bedingte Blutungsübel = Koagulopathien

Bildungsstörungen

angeborene Faktorenmangel (I, II, VII bis XIII), insbesondere

Hämophilie A = Faktor VIII-Mangel

Hämophilie B = Faktor IX-Mangel

erworbener Faktorenmangel (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII) durch Leberschaden, Vitamin-K-Mangel oder Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten

Umsatzstörungen = Defibrinierungssyndrome

Verbrauchskoagulopathien bei Endotoxinschock, WATERHOUSE-FRIDERICHSEN-Syndrom, KASABACH-MERITT-Syndrom, MOSCHCOWITZ-Syndrom, Purpura fulminans, hämolytisch-urämisches Syndrom u.a.

Hyperfibrinolyse

Funktionsstörungen durch

natürliche Hemmkörper: idiopathische Hyperheparinämie

erworbene Hemmkörper: Hemmkörperhämophilie A und B

II. Thrombozytär bedingte Blutungsübel

Störungen der Thrombozytenzahl

Thrombozytopenien

a) angeboren: WISKOTT-ALDRICH- Syndrom, kongenitale hypoplastische Thrombozytopenie, FANCONI-Syndrom

b) erworben: Knochenmark-Aplasie, Immunthrombozytopenien, M. WERLHOFF (ITP), EVANS-Syndrom und sekundäre Formen bei Leukämien, Myelofibrose, Infekten, u.a.

Thrombozytosen

Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie, chronische myelonische Leukämie, Myelofibrose, Polyzythämie und sekundäre Formen nach Splenektomie, bei Infekten, Tumoren u.a.

Thrombozytopathien/ Thrombasthenien

angeboren: v. WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom, Bernard-Soulier-Syndrom, hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie GLANZMANN-NAEGELI

erworben: urämische Niereninsuffizienz, IgM-Paraproteinämie, Purpura hyperglobulinaemica

III. Vaskulär bedingte Blutungsübel = Vasopathien

angeboren:

hereditäre Teleangiektasie OSLER, v. HIPPEL-LINDAUsche Krankheit, EHLERS-DANLOS-Syndrom u.a.

erworben:

Purpura rheumatica SCHÖNLEIN-HENOCH, Purpura senilis, C-Avitaminose (Skorbut)



Hämostaseologie

Veränderungen des gerinnungshemmenden Systems, ein Mangel von funktionellem Antithrombin III, Protein C oder Protein S sowie eine gesteigerte Resistenz gegen aktiviertes Protein C begünstigen eine Thrombose. Die Verminderung der Fibrinolyse-Kapazität, beispielsweise durch Mangel an Plasminogen kann gleichfalls die Thrombosebildung fördern.

Antikoagulantientherapien

Die wichtigsten Klassen von Antikoagulantien, die heute klinisch verwendet werden, sind:
Cumarinderivate (Cumarinabkömmlinge)
Heparine und Heparinoide
Direkte Thrombinhemmer
Faktor-Xa-Inhibitoren
Aggregationshemmer

Marcumar-Therapie

Die in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X benötigen zu ihrer Synthese, d. h. der Carboxylierung von Glutaminsäureresten, Vitamin K. Diese Voraussetzung für funktionsfähige Faktoren wird durch Gabe von Cumarienen wie Phenprocoumon (Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) verhindert. Nach nur wenigen Tagen ist die Aktivität dieser Faktoren im strömenden Blut und damit dessen Gerinnungsfähigkeit herabgesetzt. Das Vitamin K ähnliche Coumadin verdrängt Vitamin K, was zur Entstehung funktionsunfähiger Gerinnungsfaktoren (PIVKA= Protein induced by Vitamin K absence) führt. Außerdem wird die Bildung von aktivem Protein C und S gehemmt.

Beim Erwachsenen beträgt die Initialdosis ca. 30 mg Cumarinderivat, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen wird diese Dosis auf 2 Tage verteilt. Bei einer solch aufgeteilten Initialdosis ist der Quickwert nach etwa 3 Tagen befriedigend gesenkt. Während dieser Übergangszeit wird eine Heparin-Therapie durchgeführt. Der Übergang sollte immer überlappend durchgeführt werden, d. h. die Heparintherapie noch zwei Tage weitergeführt werden.

Zu Beginn einer Marcumartherapie geben weder Prozentwert noch INR ein zutreffendes Bild der Situation im exogenen Gerinnungssystem wieder. Grund hierfür sind die unterschiedliche biologische Halbwertszeiten der in der Leber gebildeten Faktoren. Frühestens nach einer Woche ist eine stabile Situation anzunehmen. Diese ist gekennzeichnet durch die Tatsache, dass dann die Aktivität des Gerinnungsfaktors X im Vergleich zu Faktor VII, II und IX am niedrigsten ist.

Orale Antikoagulantien haben keinen Einfluss auf bereits zirkulierende carboxylierte Gerinnungsfaktoren, daher tritt die Verminderung des Quick-Wertes verzögert auf. Die Halbwertszeit der vollständig carboxylierten Gerinnungsfaktoren beträgt:

Faktor II 2-3 Tage

Faktor X 1,5-2,5 Tage

Faktor IX 1-1,5 Tage

Faktor VII 2 -6 Stunden

Die maximale gerinnungshemmende Wirkung von Marcumar wird nach 2 - 3 Tagen erreicht. Marcumar wird fast vollständig im Magen und im oberen Dünndarm resorbiert und überwiegend an Eiweiß gebunden. Die Ausscheidung erfolgt über die Leber. Eine Verstärkung des antikoagulatorischen Effektes ist bei Antibiotikagabe zu beobachten (Reduktion Vitamin K-produzierender Bakterien).

Machen operative Eingriffe oder Blutungen einen Abbruch der Coumadin-Therapie erforderlich, sollte kein Vitamin K (Konaktion®) gegeben werden, sondern vielmehr aufgrund der Gefahr von Rethrombosen und Embolien eine Heparin low-dose-Therapie durchgeführt werden.

Bei komplikationsloser Therapie genügt die Kontrolle der Therapie durch den Quick-Test, mit dem u. a. die Faktoren VII, X, V und II erfasst werden. Das therapeutische Optimum liegt hier bei einer INR zwischen 2.0 und 4.0, abhängig von der Grunderkrankung. Treten trotzdem Blutungen auf, kann dies durch eine



Hämostaseologie

besondere Verminderung von Faktor IX bedingt sein, der ja durch den Quick-Test nicht erfasst wird.

Da die spontane Blutungsneigung erst deutlich ab einem INR über 5.0 einsetzt, ist nach unten ebenso Spielraum wie zur weitergehenden Normalisierung der Gesamtgerinnung bei einem INR von kleiner 2.0. Abhängig von individuellen Einflüssen sind Kontrollen zwischen zweimal wöchentlich und zweimal monatlich notwendig. Gestörte Leberfunktion, Nahrungszufuhr durch Vitamin K-haltige Speisen wie Spinat oder Blumenkohl und verschiedene Medikamente beeinflussen den Quick-Wert und sind daher abzuklären bzw mit dem Patienten zu besprechen.

Heparine und Heparinoide

Heparine werden in unfraktionierte (UFH = unfraktionierte, klassische) Heparine, niedermolekulare Heparine (LMWH = low-molecular-weight heparin) und sog. Heparinoide unterteilt. Dieser Komplex Heparin-Antithrombin neutralisiert sehr effektiv alle Serinproteasen der Gerinnungskaskade, wobei die Hemmung der aktivierten Faktoren IIa und Xa deutlich im Vordergrund steht. Die verschiedenen Heparine bzw. Heparinoide unterscheiden sich in ihrer unterschiedlich ausgeprägten Hemmwirkung auf die Faktoren IIa und Xa. Je stärker aufgereinigt und je kürzer die verwendete Substanz ist, d.h. je strukturell ähnlicher sie der Pentasacharidsequenz ist, um so ausgeprägter ist die Anti-Xa-Wirkung. Bei Überdosierungen wirkt Protaminsulfat als Antidot.

Neben den *unfraktionierten Heparinen* (UFH) wie Liquemin®, meist intravenös über Perfusor, subkutan oder perkutan appliziert, kommen niedermolekulare Heparine wie Dalteparin (Fragmin®), Enoxaparin (Clexane®) oder Nadroparin (Fraxiparine®) zum Einsatz; sie werden ein- bis zweimal täglich subkutan gespritzt, sind besser steuerbar und weisen daher ein geringeres Blutungsrisiko auf.

Heparinoide wie Danaparoid (Orgaran®) wirken ähnlich wie Heparin, aber einen anderen molekularen Aufbau.

Der Hauptwirkungsmechanismus der Antikoagulation ist für alle Heparine und Heparinoide gleich. Sie besitzen eine gemeinsame Pentasacharid-Sequenz, die spezifisch an Antithrombin III bindet.

Die Einstellung der Therapie mit klassischem Heparin erfolgt mit der PTT. Antithrombin-III sollte über 50% liegen, die PTT sollte auf etwa das 2 bis 3-fache gegenüber der Ausgangs-PTT verlängert sein.

Als eine der gefürchtetsten Nebenwirkungen einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin gilt die Heparin-induzierte Thrombozytopenie. Die Antikörper gegen einen aus Plättchenfaktor 4 und Heparin bestehenden Komplex sind frühestens 3 bis 6 Tage nach Beginn einer Heparintherapie im Plasma der Patienten nachweisbar. Bei positivem Testausfall muss das Heparin umgehend abgesetzt werden. Da auch noch Tage nach Absetzen des Heparins Thrombosen auftreten können, empfiehlt sich die Fortführung einer Antikoagulation wahlweise mit Heparanoiden, Faktor II- oder Faktor-Xa-Inhibitoren. Eine Gabe von niedermolekularen Heparinen ist wegen hoher Kreuzreaktivität kontraindiziert.

Direkte Thrombinhemmer

Hirudin (Refludan®), Bivalirudin (Angiox®), Argatroban (Argata®) und Dabigatran (Pradaxa®) sind selektive Faktor II-Inhibitoren und haben keine Anti-Xa-Wirkung. Sie binden direkt an Thrombin und blockieren dessen Wirkung, so dass die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit eine Gerinnselentstehung unterbleibt. Weil sie neben im Plasma frei vorliegenden Thrombin auch fibrin gebundenes Thrombin hemmen, wird zusätzlich auch die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation verhindert.

Die Applikation von Hirudin, Bivalirudin und Argatroban erfolgt subkutan oder intravenös und wird überwiegend zur Antikoagulation bei



Hämostaseologie

Patienten mit HIT Typ II (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) eingesetzt. Hirudin wird ausschließlich renal eliminiert, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis angepasst und kontrolliert werden.

Dabigatran kann oral verabreicht werden und wird daher im ambulanten Bereich an Bedeutung gewinnen. Die Substanz wird in fester Tagesdosis gegeben, ein routinemäßiges Gerinnungs-Monitoring ist prinzipiell nicht notwendig. Die Elimination erfolgt zu 80 % renal, zu 20 % biliär.

Der antikoagulatorische Effekt selektiver Faktor II-Inhibitoren kann mittels TZ (ist bei therapeutischen Peakspiegel ca. 15-fach erhöht) und der weniger sensitiven PTT (ist bei therapeutischen Peakspiegel ca. 2-fach erhöht) festgestellt werden. Die stark verlängerten Globalteste geben keinen Hinweis auf eine Überdosierung und unterliegen starken Tagesschwankungen. Mit der modifizierten TZ (verdünnter TZ-Assay, Hemoclot) oder der ECT (ecarin clotting time) kann die Wirkung von Faktor II-Inhibitoren quantifiziert werden; dies wird aber nur bei Risikopatienten indiziert. Bei Überdosierung führt die frühe Applikation von Aktivkohle zu einer verminderten intestinalen Resorption, ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Faktor Xa-Inhibitoren

Fondaparinux (Arixtra®), Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®) sind Vertreter einer eigenen Substanzklasse, den indirekten bzw. selektiven Faktor Xa-Inhibitoren.

Die antithrombotische Wirkung von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III vermittelten Hemmung des Faktors Xa. Im Vergleich zu einer Therapie mit Standardheparin oder Niedermolekularem Heparin (NMH) treten erheblich weniger Nebenwirkungen (HIT II etc.) auf. Die Elimination von Fondaparinux erfolgt ausschließlich renal

Apixaban und Rivaroxaban können im Gegensatz zum Fondaparinux oral verabreicht werden und können daher gut im ambulanten Bereich

häufiger eingesetzt werden. Sie hemmen den Faktor Xa direkt und benötigen dazu nicht Antithrombin III.

Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und damit einen antithrombotischen Effekt. Da Faktor-Xa-Hemmer nicht an den Plättchenfaktor 4 binden, können sie daher keine Heparin-induzierte Thrombozytopenie auslösen. Die PTT- und Quick (INR)-Bestimmungen sind zur Feststellung einer antikoagulatorischen Wirkung durch Rivaroxaban nicht geeignet.

Die Elimination von Apixaban erfolgt zu 25 % renal, zu 75 % biliär. Rivaroxaban wird von CYP ab- und unabhängigen Mechanismen metabolisiert, aber auch zu ca. einem Drittel direkt renal eliminiert.

Die quantitative Messung der Plasmakonzentration kann mittels einer Anti-Faktor Xa-Aktivität-Bestimmung mit entsprechendem Kalibrator erfolgen. Die Blutabnahme sollte 2 – 4 Stunden nach Gabe (Maximalspiegel) erfolgen. Ein direktes Antidot für Faktor Xa-Inhibitoren gibt es nicht.

Therapie mit Aggregationshemmer

Aggregationshemmern wie ASS (Aspirin®), Clopidogrel (Tiklyd®), Prasugrel (Efient® oder Ticlopidin (Iscover®, Plavix®) bewirken eine ca. 5 bis 7 Tage dauernde irreversible Hemmung der Thrombozyten-Aggregationsfähigkeit. ASS wirkt über die Hemmung der Cyclooxygenase in den Thrombozyten und der Blockierung der Thromboxan A₂-Bildung, Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin führen zu einer Verminderung der ADP-induzierten Aggregation.

Ihr Einsatz beschränkt sich im allgemeinen auf das Hochdrucksystem des Kreislaufs. Hier spielen thrombozytenaktivierende Turbulenzen eine Rolle. Auch ist der Gehalt an Prostacyclinen in der Venenwand achtmal so hoch wie in der Arterienwand, sodass der physiologische Schutz im Niederdrucksystem den Einsatz der Aggregationhemmer im



Hämostaseologie

allgemeinen überflüssig macht. Verwendet werden Aggregationshemmer bei atherosklerotischen kardiovaskulärer Erkrankungen, nach einem Infarkt sowie nach Schlaganfällen.

Ein neuer therapeutischer Ansatz ist die Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Hemmern. Im Blut befindliches Fibrinogen oder v. Willebrand-Faktor binden an den GP-IIb/IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten und vernetzen die Thrombozyten. Durch die Blockade durch monoklonale Antikörper wie Abciximab (ReoPro®) oder Antagonisten wie Eptifibatid, Tirofiban und Lamifiban wird die Plättchenaktivität potent gehemmt.

Die Kontrolle einer Therapie mit Aggregationshemmern erfolgt mit dem Thrombozytenaggregationstest nach Born oder anderen Plättchenfunktionanalyzern. Viele Bemühungen in der Forschung zielen augenblicklich darauf ab, empfindlichere Testsysteme des Aktivierungszustands der Thrombozyten zu entwickeln.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie unterscheidet man zwischen HIT I und HIT II.

HIT Typ I

Typisch für die HIT I ist ein früh auftretender, relativ milder Abfall der Thrombozytenzahl (selten $<100000/\mu\text{l}$), die allerdings unter fortlaufender Heparin-gabe nach spätestens zwei Tagen wieder ansteigt. Antikörper sind nicht nachweisbar. Als Ursache vermutet man eine Hemmung der thrombozytären Adenylatzyklase durch Heparin, was eine erhöhte Aggregationsbereitschaft und Sequestration bzw. Verbrauch der Thrombozyten zur Folge haben kann. Sie führt nicht zu Thrombosen und erfordert keinen Abbruch bzw. keine Umstellung der Thromboseprophylaxe mit Heparin.

HIT Typ II

Typisch für die HIT II ist ein meist 4 bis 14 Tage nach Beginn der Heparintherapie auftretender, deutlicher Abfall der Thrombozytenzahl

(auf weniger als die Hälfte des Ausgangswerts oder auf $< 80-100000/\mu\text{l}$). Es handelt sich dabei um die Nebenwirkung einer Therapie mit unfraktioniertem oder auch niedermolekularem Heparin, die mit einer Thrombozytopenie und mit thrombotischen Ereignissen einhergeht. Die thrombotischen Ereignisse können lebensbedrohend sein. Zu den seltenen Manifestationen der HIT II zählen: Heparin-induzierte Hautläsionen, hämorrhagische Nebenniereninfarkte, akute systemische Reaktionen sowie arterielle und venöse Thrombosen an ungewöhnlichen Orten. Die Hautläsionen stellen sich als schmerzhafte lokale erythematöse Hautplaques oder als Hautnekrosen im Bereich der subkutanen Heparin-Injektionsstelle dar. Die Diagnose der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT II) basiert auf drei Kriterien:

Heparintherapie, Thrombozytopenie und positiver Antikörpertest

Untersuchungsmethoden

Methoden zur Erfassung von Vasopathien

Eine einfache Methode ist die Bestimmung der subaqualen Blutungszeit nach Marx, bei der man die Fingerbeere der Probanden sticht und dann den Finger in auf 37° temperiertes Wasser taucht. Das Blut fließt fadenförmig heraus und stoppt nach ca. 2- 3 Minuten. Diese Blutungszeit hängt von der Reaktion der Gefäße, den Thrombozyten und dem v. Willebrand-Faktor ab.

Beim Rumpel-Leede Test wird für 5 Minuten mit einer Blutdruckmanschette ein 10 mm Hg über dem diastolischen Blutdruck liegender Druck aufrechterhalten, der entsprechend der Gefäß- und Thrombozytenfunktion zu unterschiedlich starken Petechien führt. Mit einer Saugglocke kann entsprechend ein Unterdruck mit resultierenden Petechien erzeugt werden. Zahl und Stärke der Petechien können dann beurteilt werden.



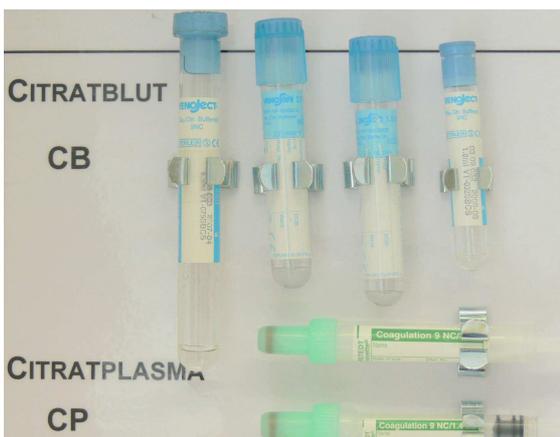
Hämostaseologie

Alle Verfahren sind sehr umständlich, in der Routine wird selten noch die Blutungszeit eingesetzt. Ganz wichtig ist, dass plasmatische Gerinnungsfaktoren nicht erfasst werden, d. h. ein Patient mit Hämophilie hat eine normale Blutungszeit.

Voraussetzungen zur Erzielung zuverlässiger gerinnungsphysiologischer Untersuchungsergebnisse

Korrekte Verdünnung des Blutes mit einem Antikoagulans

Für gerinnungsphysiologische Untersuchungen muss das Blut durch Zusatz eines Antikoagulans (Natrium-Citrat) ungerinnbar gemacht werden. **Citrat-Blut** ist in der Regel für alle Gerinnungsuntersuchungen (z.B. Quick, PTT, Faktoren, Protein C/S, APC-Resistenz) notwendig. Bei allen Verfahren wird ein Mischungsverhältnis von 9 Volumenteilen Venenblut und 1 Volumenteil Natriumcitratlösung eingesetzt. Diese Citratlösung ist bereits bei den meisten Abnahmesystemen (Monovette, Vacutainer) vorgefüllt. Nur bei vollständiger Füllung der Röhren ist eine korrekte Verdünnung und damit verwertbare Ergebnisse gewährleistet.



Verschieden große Vacutainer (oben) und Monovetten (unten)

Regelrechte Blutentnahme

Soll in einem Gerinnungstest das Intrinsic-System oder einer der daran beteiligten Faktoren überprüft werden, darf kein Gewebefaktor III in

die Probe kommen. Daher sollten nach Punktion der Vene zunächst die Röhren gefüllt werden, aus denen sowieso Serum gewonnen werden soll. Wird das Blut nicht sofort nach der Entnahme sorgfältig mit dem Antikoagulans gemischt, so kann es zur Bildung von Gerinnseln und damit zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kommen. Daher sollte jede Gerinnungsprobe - z. B. durch Kippen des Röhrchens - darauf geprüft werden, ob sie frei von Fibrinfäden ist, andernfalls ist sie zu verwerfen.

Die eingesandten Proben sind möglichst innerhalb von ein bis maximal zwei Stunden nach der Blutentnahme zu zentrifugieren. Die Analyse von Blutproben muss dann innerhalb weniger Stunden nach der Entnahme erfolgen. Exakte Zeitspannen, in denen gerinnungsphysiologische Untersuchungen durchzuführen sind, sind schwer zu quantifizieren, da die Haltbarkeit einzelner Faktoren von vielen Umständen abhängig ist; wie bereits erwähnt sind die Faktoren V und VIII äußerst lagerungslabil, womit in der Routine dann insbesondere die PTT betroffen ist.

Thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathesen können entweder durch eine Verminderung der Plättchenzahl oder durch eine Störung der Plättchenfunktion verursacht sein.

Messgrößen

Thrombozytenzahl (Untersuchungsmaterial EDTA-Blut, s. Hämatologie)

Dafür werden folgende Methoden eingesetzt:

- 1) die **Zählung mittels elektronischer Zählgeräte**; diese ist die in der Routine gewöhnlich durchgeführte Methode,
- 2) die Zählung in der Zählkammer (sehr selten),
- 3) das indirekte Verfahren nach Fonio (Ausschluss bei Verdacht auf Plättchen-Aggregate), bei dem in einem nach PAPPENHEIM



Hämostaseologie

gefärbten Blutausschlag die Plättchen in Relation zu den Erythrozyten gezählt werden. Unter Berücksichtigung der Zahl der Erythrozyten pro μl Blut lässt sich dann die absolute Thrombozytenzahl als grobe Schätzung im Vollblut ermitteln.

Der Normbereich der Thrombozyten beträgt geräte- und altersabhängig 150 000 - 350 000/ μl Blut

Thrombozytenfunktion (Untersuchungsmaterial Citrat-Blut)

Testverfahren zur Thrombozytenfunktion

Adhäsion

Zur Bestimmung der Adhäsion werden die Plättchen gezählt, die während einer bestimmten Kontaktzeit an einer definierten Oberfläche z. B. Glasperlen haften. Es wird die Zahl der haftenen Plättchen zur Gesamtzahl in Beziehung gesetzt. Diese Untersuchung wird praktisch nicht mehr durchgeführt.

Thrombelastographie

Beim Thrombelastogramm oder Rotations-thrombelastogramm (ROTEM[®]) wird die Fähigkeit des Blutes gemessen, die Drehbewegung eines Stempels über eine Feder zu reduzieren. Dazu können zur Auslösung der Gerinnungskaskade modifizierte Quick- oder PTT-Reagenzien verwendet werden. Die ROTEM-Analyse ermöglicht eine ganzheitliche Beurteilung des Hämostasesystems und erfasst insbesondere Hyperfibrinolyse, Heparineffekte und die Fibrinogen-Thrombozyten-Interaktion. Haupteinsatzgebiet ist die POCT-Diagnostik.

Thrombozytenaggregation nach Born

Durch Zentrifugation wird aus citriertem Vollblut plättchenreiches Plasma gewonnen. Durch den Zusatz von induzierenden Substanzen wie Kollagen (simuliert die Thrombozyteninteraktion mit der subendothelialen Matrix), Adenosindiphosphat (stimuliert die Thrombozyten zur Interaktion), Epinephrin (direkte Aktivierung der

Aggregation), Arachidonsäure (wird in Thromboxan A₂ umgewandelt) und Ristocetin (initiiert die Bindung des v.-Willebrand Faktors) werden die Plättchen aktiviert. Dies bewirkt eine Formationsänderung des Glykoproteins GP IIb/IIIa auf der Oberfläche der Thrombozyten. Fibrinogen bindet an den GP IIb/IIIa und verknüpft die Thrombozyten zu Aggregaten. Die ausgelöste Aggregation der Thrombozyten wird direkt photometrisch gemessen. Bei Eintritt der Aggregation werden die Plättchenaggregate durch Aufwirbelung aus dem Strahlengang entfernt, die Transmission der Probe nimmt zu. Die Untersuchung der Thrombozytenaggregation ist aufwendig und muss sehr bald nach der Blutabnahme im Labor durchgeführt werden, bleibt aber das Standardverfahren zur Messung der Thrombozytenfunktion. Zur Auswertung kommt insbesondere die maximale Aggregation in %, normalerweise in allen Ansätzen > 70 %, aber auch die Form der Aggregationskurve.

Angeborene Funktionsstörungen (s. nachfolgende Tabelle), wie das von Willebrand Syndrom Typ I, IIa, IIb und III, Morbus Glanzman-Naegeli oder das Bernard-Soulier Syndrom zeigen abgeflachte Kurven bei mangelnder Aggregation. Im Fall des von Willebrand Syndrom ist es möglich, mittels unterschiedlicher Ristocetin-Konzentrationen den besonderen Typ IIb zu diagnostizieren. Hierbei ergeben sich therapeutische Konsequenzen (Consensus Papier der DGKL Arbeitsgruppe „Hämostaseologische Diagnostik“). Das „Storage pool Syndrom“ ist eine durch einen Mangel an Alpha- und/oder Delta-Granula hervorgerufene, milde hämorrhagische Diathese.

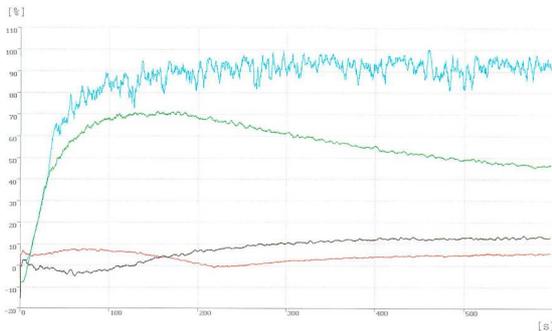
Andere Medikamentenklassen wie nicht-steroidale Antirheumatika, Cephalosporine, Penicilline, Chemotherapeutika u.a. beeinträchtigen ebenfalls die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. Im Rahmen hämatologischer myeloproliferativer Erkrankungen, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz



Hämostaseologie

ist die Thrombozytenfunktion ebenfalls stark beeinträchtigt, was unter Umständen eine Thrombozytentransfusion erfordert.

Ein weiteres, breites Indikationsfeld für die Durchführung der Thrombozytenfunktionstests ist das therapeutische Monitoring einer aggregationshemmenden Therapie durch ASS oder Clopidogrel. Die gewünschte therapeutische Hemmung der Funktion zeigt sich in einer Verminderung der Aggregation von ADP, bei Non-Respondern bleibt diese aus und ist nur wenig vermindert. Ein Therapiemonitoring der Glykoprotein GPIIb/IIIa-Hemmer erfolgt durch die Testung von TRAP 6 (Thrombin receptor activating protein). Darüber hinaus ist die präoperative Kontrolle der Plättchenfunktion nach Absetzen der Antiaggregationstherapie empfehlenswert.



	Kanal 1	Kanal 2	Kanal 3	Kanal 4
Test	Ara 0,5 mg/ml	Kollag. 10ug/ml	Risto 1,0 mg/ml	ADP 10uM
Patienten-ID:	0094774235	0094774235	0094774235	0094774235

Patient mit kombinierter ASS/Clopidogrel-Therapie:
ASS-Effekt gut erkennbar (Arachidonsäure (schwarz) + Kollagen (rot) vermindert), ADP-Aggregation (grün) unverändert, Clopidogrel-Effekt nicht erkennbar
Diagnose: Clopidogrel-Non-Responder

Die Fragestellung einer erhöhten Aggregationsbereitschaft der Plättchen bei Patienten mit thrombotischen Ereignissen kann durch die „Titrierung“ der Stimulusintensität mit ADP und Epinephrin untersucht werden. Patienten mit einem sogenannten „sticky platelet“ Syndrom sollen bereits in-vitro bei sehr niedrigen Konzentrationen eine starke Spontanaggregation zeigen.

Als Probenmaterial werden drei Citrat-Röhrchen (je 4 ml gepuffertes Citratblut (3,2%), ungekühlt und nicht zentrifugiert), Transport innerhalb von 4 Stunden ins Labor, benötigt.

PFA[®]

Der Plättchenfunktionanalyser PFA-100 simuliert in-vitro eine kapillären Blutstillung durch die Thrombozyten. Antikoaguliertes Citratblut fließt über eine Kapillare durch eine kleine Apertur einer Kollagenmembran, die mit aktivierenden Substanzen beschichtet ist. Durch die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten kommt es zum Verschluss dieser Öffnung. Die Zeit bis zum Stillstand des Blutflusses wird als Verschlusszeit in Sekunden gemessen.

Die Messzelle Kollagen/ADP (Koll/ADP) wird zur Detektion von hereditären Thrombozytopathien oder hereditären bzw. erworbene von Willebrand-Syndromen verwendet, während die Messzelle Kollagen/Epinephrin (Kol/Epi) primär zur Erkennung von medikamentös bedingten Thrombozytopathien, v.a. durch ASS, eingesetzt wird. Über die neue P2Y-Kartusche kann die Wirkung von Thienopyridinen gemessen werden (Clopidogrel).

Pathologisch sind verlängerte Verschlusszeiten; verkürzte Zeiten sollen auf eine Thrombose hinweisen. Die Kombination einer verlängerten VZ Koll/Epi mit einer normalen VZ Koll/ADP ist relativ spezifisch für einen Aspirin-Effekt und eignet sich somit für ein ASS-Monitoring vor einer OP oder vor Biopsie bei Patienten nach Myokardinfarkt und Schlaganfall. Entsprechend kann man Patienten mit einer schlechten Ansprechbarkeit auf Aspirin oder solche mit einer schlechten Compliance identifizieren.

Verlängerte Verschlusszeiten bei beiden Membranen können auf eine von Willebrand-Erkrankung oder andere, allerdings viel selteneren Thrombozytopathien hinweisen und können ggf. einer weiteren Diagnostik



Hämostaseologie

zugeführt werden. Bei bekannter von Willebrand-Erkrankung erlaubt der Test die Überprüfung der Wirksamkeit einer Minirintherapie.

Referenzbereich: Kollagen/Epinephrin: 85 bis 165 Sekunden; Kollagen/ADP: 71 bis 118 Sekunden; P2Y (zur Wirkmessung Clopidogrel): > 106 Sekunden. Der Messbereich liegt zwischen 40 und 300 Sekunden (alle Messparameter).

Es werden spezielle PFA-Röhrchen (je 4 ml gepuffertes Citratblut (3,8 %), ungekühlt und nicht zentrifugiert) benötigt, Transport innerhalb von 4 Stunden ins Labor.

Vollblutaggregation, (Multiplate®)

Im Gegensatz zur Thrombozytenaggregation nach Born und dem PFA wird im Multiple

Platelet Function Analyzer (Multiplate®) die Thrombozytenfunktion direkt im Vollblut untersucht, die zeitaufwändige Zentrifugation ist nicht notwendig. Der Multiplate® arbeitet nach dem Prinzip der sog. Vollblutimpedanzaggregometrie. Dabei wird die Änderung des elektrischen Widerstands bei Aggregation der

Thrombozyten an metallischen Sensordrähten gemessen. Der veränderte elektrische Widerstand wird kontinuierlich aufgezeichnet und die Fläche unter der Aggregationskurve (AUC) in Aggregations Units (U) umgerechnet.

Der Multiplate eignet sich besonders zur Kontrolle der Effektivität einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Es wird 10 ml Heparin-Vollblut benötigt.

	Kollagen (10 µg/ml)	ADP (10µM)	Epinephrin (10 µM)	Arachidonsäure (0,5 mg/ml)	Ristocetin (0.5 mg/ml)	Ristocetin (1 mg/ml)
Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli	nicht auslösbar	nicht auslösbar	nicht auslösbar	nicht auslösbar	nicht auslösbar	auslösbar oder wellenförmig
Bernard-Soulier-Syndrom	normal	normal	normal	normal	nicht auslösbar	nicht auslösbar
v. Willebrand-Syndrom Typ 2A/2M	normal	normal	normal	normal	nicht auslösbar	pathologisch
v. Willebrand-Syndrom Typ 2B	normal	normal	normal	normal	auslösbar	normal
Storage Pool Syndrom	pathologisch/ normal	pathologisch/ normal	pathologisch/ normal	pathologisch/ normal	nicht auslösbar	normal
ASS-Therapie	verringert			5-15%		normal
Clopidogrel/Prasugrel-Therapie		15-40%		normal		normal

Angeborene und erworbene Störungen der induzierten Thrombozytenaggregationen



Hämostaseologie

Plasmatische Gerinnungstests

Prinzip der meisten gerinnungsphysiologischen Tests beruht darauf, dass man den Zeitpunkt bestimmt, zu dem Fibrin in Form eines Gerinnsels nachweisbar wird, bei decalcifizierten Proben vom Zeitpunkt der Calciumzugabe ab.

Bei Verwendung von Kugelkoagulometern ist der Endpunkt der Reaktion dadurch gegeben, dass eine zunächst starr in der Lösung liegende Stahlkugel durch sich bildende Fibrinfäden mitgerissen wird und hierdurch der vorhandene magnetische Sensor ein Signal auslöst. Moderne Analyser erfassen photooptisch (Turbidometrie) diesen Endpunkt und sind daher besser für große Messreihen geeignet. Die Untersuchungsmethoden lassen sich folgendermaßen unterscheiden:

Globaltests

Sie geben Aufschluss über die Funktion aller zur Fibrinbildung führenden Reaktionen. Die Globaltests sind recht unempfindlich, daher werden nur schwere Gerinnungsstörungen erfasst.

Phasentests

Mit diesen Verfahren kann ein Defekt in einer der Phasen des Gerinnungssystems lokalisiert werden.

Faktorentests

Durch Verwendung eines Mangelplasmas ist eine quantitative Bestimmung der Aktivität einzelner Faktoren möglich.

Zusammengefasst umfassen Globalteste entweder das endogene oder exogene System, Phasenteste entweder die 3 Phase oder bilden eine Kombination mehrerer Tests. Faktorenbestimmungen werden nach Lokalisation der genauen Phase des Defekts durchgeführt.

Einer der wichtigsten Globalteste ist die **aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT, PTT)**. Die endogene Gerinnung kann nicht nur durch den Plättchenfaktor 3 aus den Thrombozyten, sondern auch durch andere Phospholipide eingeleitet werden. Man gibt nur ein solches Phospholipid, zusammen mit einer oberflächenaktiven Substanz und Calcium-Ionen zum Patientenplasma und misst die Zeit, bis sich ein Gerinnsel bildet.

Mit Ausnahme von Plättchenzahl und Funktion wird damit das gesamte endogene System, also die Faktoren II, V, VIII, IX, X, XI, XII und das Fibrinogen geprüft. Nicht erfasst wird der fibrinstabilisierende Faktor, der Faktor XIII. Die Methode ist nur mäßig empfindlich; erst bei Akti-

vitätsminderungen einzelner Faktoren unter 50% sind pathologische Zeiten zu erwarten. Inhibitoren wie Heparin und Spaltprodukte führen ebenfalls zu verlängerten Zeiten. Inwieweit pathologisch verkürzte Zeiten bei korrekter Blutabnahme (kein Zusatz von Gewebefaktor 3) als Zeichen einer verstärkten Gerinnungsbereitschaft gedeutet werden können, ist umstritten.

Transport: bei Raumtemperatur Transportzeit kritisch (maximal 4 Stunden)

Normbereich: 28 bis 40 Sekunden

Ein weiterer bedeutender Globaltest ist die **Thromboplastinzeit**, genannt **Quick-Test** nach ihrem Erstbeschreiber.

Das Testprinzip ist folgendes: Citratplasma wird mit einem Überschuss an sog. Thromboplastin und Calcium-Ionen versetzt. Diese Thromboplastinreagentien entsprechen dem Gewebefaktor 3. Gewonnen werden sie aus vielen verschiedenen Geweben wie z. B. der Plazenta oder Kaninchenhirn.

Beim Quicktest werden also neben Calcium-Ionen Gewebefaktor III zum Plasma gegeben; geprüft wird das exogene System und damit die Faktoren II, V, VII, X und das Fibrinogen. Faktor XIII wird auch hier nicht erfasst. Gewebefaktor III ist in allen Geweben vorhanden, ein angeborener oder erworbener Mangel ist bisher noch nie beschrieben worden. Es werden also alle möglicherweise fehlenden Gerinnungsfaktoren des exogenen Systems erfasst.

% (v/v) Plasma	$\frac{1}{\text{---}}$ %	Ermittelte Sekunden (Beispiel)
100	0,010	12,5
80	0,0125	14,0
60	0,0167	15,5
40	0,025	18,2
25	0,040	25,1
10	0,100	41,2

Quick-Bezugstabelle

Nun könnte man, ähnlich wie bei der PTT, die gemessenen Zeiten für eine Interpretation heranziehen. Aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der Reagenzien aus den verschiedenen Gewebe und den Schwierigkeiten, reproduzierbare Konzentration dieses Reagenzes herzustellen, wäre eine Vergleichbarkeit der Zeiten, die verschiedene Labors zu verschiedenen Zeiten ermitteln,



Hämostaseologie

praktisch nicht gegeben. Um das zu gewährleisten, bedient man sich folgenden Mittels. Man poolt das Plasma in einer großen Zahl in Normalpersonen und misst die Thromboplastinzeit dieses Pool-Plasmas. Diese Zeit gilt dann als 100% Wert. Dann verdünnt man dieses Plasma in verschiedene Konzentrationen und erhält die Zeiten für den 80, 70, 60, 50% Wert bis hin zu 10%. Aus diesen Zeiten (x -Achse= t und y -Achse= $1:\%$) lässt sich dann eine Bezugsgerade ermitteln. Jeder gemessenen Thromboplastinzeit eines Patientenplasmas lässt sich so ein Quick-Wert in % zuordnen. Durch die umgekehrt reziproke Auftragung ergibt sich eine graphisch bessere Darstellbarkeit im therapeutischen Bereich zwischen 15 und 35 %.

Da die Ergebnisse verschiedener Labors bei unterschiedlichen verwendeten Reagentien nur begrenzt vergleichbar sind, gibt man zusätzlich noch den INR-Wert (International Normalized Ratio) an. Die INR ist eine methodenunabhängige Größe, die auf einen WHO-Standard (WHO = World Health Organisation der UNO) bezogen ist.

Genau wie bei der PTT beeinflusst Heparin und Spaltprodukte die Thromboplastinzeit im Sinne einer Verlängerung, allerdings nicht so stark wie die PTT. Da die Dosierung der Marcumar-Therapie fast ausschließlich von diesen Quick-Wert abhängig gemacht wird, ergibt sich die Relevanz dieser Bestimmung.

Transport: bei Raumtemperatur Transportzeit kritisch (maximal 6 Stunden)

Normbereich: zwischen 70 und 130 %, < 1,15

Der 100 % Wert liegt bei ca. 12 Sekunden, abhängig vom Reagenz. Der therapeutische INR liegt, abhängig von der Grunderkrankung zwischen 2.0 und 4.0, d.h. die Patientenprobe gerinnt im Quicktest zwei- bis viermal so lange wie eine normale Probe.

Speziell zur Kontrolle der Antikoagulantien-Therapie und der Bestimmung des Quick-Tests wurden zusätzlich modifizierte Quick-Reagentien entwickelt. Sie sind unter dem Namen Thrombotest bekannt und werden insbesondere im ambulanten Betrieb eingesetzt. Alle diese Präparationen haben folgende Gemeinsamkeiten. Die im Test eingesetzte Blutmenge ist außerordentlich klein und beträgt nur wenige μ l. Daher können diese Tests auch mit Kapillarblut durchgeführt werden.

Die Reagentien enthalten zusätzlich Faktor V und Fibrinogen, wodurch das Ergebnis von der Konzentration von Faktor V und Fibrinogen im Patientenplasma unabhängig wird. Entsprechend sind die Ergebnisse Faktor V unempfindlich und man kann auch bei Blutproben, die länger bei Raumtemperatur gestanden haben oder mit der Post verschickt wurden, zuverlässige Werte erhalten. Neben Faktor VIII ist eben auch der Faktor V besonders lagerungsstabil.

PTT und Quick sind die in der Routine am häufigsten eingesetzten Globaltests.

Phasentests

Die **Thrombinzeit** dient zur Erfassung der dritten Gerinnungsphase. Das Prinzip ist folgendes: die Gerinnungszeit von unverdünntem Citratplasma wird nach Zusatz einer kleinen Menge Thrombin bestimmt.

Der Normbereich der Thrombinzeit ist keine absolute Größe, sondern von der Stärke der verwendeten Thrombinlösung abhängig. Er beträgt ca. 10- 15 Sekunden.

Eine Verkürzung der Thrombinzeit ist diagnostisch ohne Bedeutung. Ist die Thrombinzeit verlängert, kann dies verschiedene Gründe haben.

Heparin ist im Plasma vorhanden. Die Thrombinzeit reagiert sehr empfindlich auf das Vorhandensein von Heparin und kann daher zur Einstellung der Heparin-Therapie, weniger auch bei einer Therapie mit direkten Thrombininhibitoren (DTI), eingesetzt werden. Auch kann die Fibrinogenkonzentration entweder durch eine Verbrauchskoagulopathie oder durch eine Hyperfibrinolyse vermindert sein.

Schließlich kann eine Verlängerung der Thrombinzeit auch durch eine Fibrinpolymerisationsstörung bedingt sein. Häufigste Ursache sind hier Spaltprodukte bei einer Hyperfibrinolyse, seltener auch bei Paraproteinämien, Urämie und Lebererkrankungen.

Reptilase-, bzw. Schlangengiftzeit

Um zwischen Heparin-Therapie und Spaltprodukten bei verlängerter Thrombinzeit differenzieren zu können, bedient man sich früher der Reptilase- bzw. Schlangengiftzeit. Reptilase ist ein thrombinähnliches Enzym, das aus dem Fibrinogen nur das Peptid A abspaltet. Die gebildeten Fibrinmonomere aggregieren genau wie die, die durch Thrombin entstanden sind, werden



Hämostaseologie

jedoch - im Gegensatz zur Thrombinzeit - nicht von Heparin beeinflusst. Eine normale Schlangengiftzeit bei pathologischer Thrombinzeit ist ein Hinweis auf eine Heparin-Therapie.

Modifizierte TZ (DTI-Bestimmung)

Mittels der modifizierten Thrombinzeit von Hemoclot wird die Bestimmung direkter Thrombin-Inhibitoren (DTI) wie Hirudin und Dabigatran ermöglicht. Die Gerinnung wird anschließend durch Zugabe einer konstanten Menge von hochgereinigtem, humanem Thrombin ausgelöst. Die gemessene Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels ist direkt proportional zur DTI-Konzentration im Testplasma und wird über eine Standardreihe mit verschiedenen Konzentrationen des applizierten DTI's quantifiziert.

Ecarin Clotting Time (ECT)

Die ECT basiert auf der Prothrombinaktivierung durch Ecarin, einem Schlangengiftzym aus *Echis carinatus*, und ermöglicht die quantitative Bestimmung von direkten Thrombininhibitoren.

Anti-Faktor-Xa-Aktivität

Zum Monitoring der Therapie von niedermolekularen Heparinen und Heparinoiden sowie der Faktor-Xa-Hemmer ist die PTT nicht geeignet. Aufgrund ihres Wirkprinzips kann die Therapie dieser Substanzen mit der Anti-Faktor-Xa-Messmethode überwacht werden. Dabei wird nach Vorlage einer definierten Menge Faktor Xa die im Plasma vorhandene Anti-Xa-Aktivität wirksam und es kommt zu einer entsprechenden Hemmung des Substratumsatzes. Das Messsignal ist aufgrund der unterschiedlich ausgeprägten Anti-Xa-Wirkung der Heparine unterschiedlich. Der Test muss daher für jede Substanzklasse mit der entsprechenden Referenzsubstanz kalibriert werden. Da der Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest nur ein Oberbegriff für das Messprinzip ist, muss bei Anforderung das verabreichte Medikament (z. B. NMH oder Rivaroxaban) angegeben werden, da sonst eine Beurteilung nicht möglich ist.

Bestimmung von Einzelfaktoren

Die Resultate der beiden Globaltests, Quick und PTT sowie des Phasentests Thrombinzeit geben bereits konkrete Informationen über die Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems. Wenn jedoch Quick, PTT und Thrombinzeit normal sind, sollte man sich genau überlegen, ob eine Einzel-

faktorenbestimmung notwendig ist, da sie kostenaufwendig ist.

Indikationen bei sonst normalen Global-, bzw. Phasentests sind der Verdacht auf eine nur mittelschwere Hämophilie A oder B (das würde die Faktoren VIII und IX betreffen), eine bereits anders diagnostizierte Leberfunktionsstörung oder der Verdacht auf eine hämorrhagische Diathese. Ausnahmen sind die Faktor XIII-Bestimmung, da dieser durch sämtliche Globaltests nicht erfasst wird, sowie die Faktor I = Fibrinogen-Bestimmung, da diese einfach durchzuführen ist und daher zusammen mit Quick, PTT und Thrombinzeit zum sog. **kleinen Gerinnungsstatus** gehören.

Für alle Bestimmungsverfahren für Gerinnungsfaktoren, des exogenen und des endogenen Systems mit Ausnahme von Faktor XII und XIII, benötigt man zunächst ein sog. „Mangelplasma“, in dem alle Faktoren - bis auf den zu messenden Faktor vorhanden sind. Solch ein Plasma, beispielsweise für den Faktor VIII, könnte man von einem Patienten mit einer Hämophilie A gewinnen. Moderne Verfahren bedienen sich der Möglichkeit der sog. Immunadsorption. Das bedeutet, dass man mit geeigneten Antikörpern spezifisch einzelne Faktoren eliminiert und so standardisierte Mangelplasmen erhält, in denen alle bis auf den einen gesuchten Faktor vorhanden sind.

Analytische Probleme entstehen auch beim Vorhandensein von Inhibitoren wie Heparin oder Spaltprodukten in der Probe, die die Gerinnungszeiten verlängern können. Um diesen Einfluss möglichst gering zu halten und damit die Empfindlichkeit zu erhöhen, wird das Patientenplasma mit einem Puffer stark verdünnt. Bei einer solchen Verdünnung kann man dann davon ausgehen, dass potentielle Inhibitoren keine Rolle spielen.

Gibt man das unverdünnte Mangelplasma mit dem verdünnten Patientenplasma zusammen, hängt die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels ausschließlich von der Konzentration des im Mangelplasma nicht vorhandenen Faktors ab, da alle anderen Faktoren im Überschuss vorhanden sind.

Mit entsprechend verdünntem Mischplasma von Gesunden kann eine vergleichende Bezugskurve erstellt werden und die gemessenen Zeiten auf doppelt-logarithmisches Papier gegen den Prozentgehalt aufgetragen werden.



Hämostaseologie

Faktor XII, XI, IX und VIII werden mit der PTT, Faktor VII mit dem Quick-Reagenz, also Gewebefaktor 3 bestimmt. Für die Faktoren X, V und II beständen theoretisch beide Möglichkeiten. Da der Quick-Test jedoch insgesamt empfindlicher ist, werden X, V und II auch mit ihm bestimmt.

Fibrinogen

Fibrinogen wird in der Leber synthetisiert. Es besteht aus drei unterschiedlichen Polypeptidketten-Paaren, die durch Disulfidbrücken untereinander verknüpft sind. Bei der Gerinnung wird Fibrinogen durch Thrombin in unlösliches Fibrin überführt; dabei wird es fast vollständig verbraucht und ist daher in Serum nicht nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 100-112 Stunden

Indikation: Abklärung einer hämorrhagischen Diathese, Verdacht auf Fibrinogenmangel, Leberfunktionsstörungen, Hyperfibrinolyse
Transport: unkritisch

Methoden: Die *Fibrinogenbestimmung nach Clauss*, letztlich eine modifizierte Thrombinzeitbestimmung. Bei der Thrombinzeit (TZ) gibt man zu *unverdünntem* Patientenplasma eine Thrombinlösung bekannter Aktivität; Messgröße ist die turbidimetrisch ermittelte Gerinnungszeit in Sekunden.

Zur Ermittlung der TZ verwendet man unverdünntes Patientenplasma, um den Einfluss von Inhibitoren wie Heparin und Spaltprodukte zu prüfen. Um diesen Einfluss verhindern, verdünnt man das Patientenplasma 1:10 bis 1:20. Damit ist die Wirkung von vorhandenen Inhibitoren zu vernachlässigen; bei Zugabe von Thrombin ist die gemessene Gerinnungszeit nur vom Fibrinogengehalt der Probe abhängig. Mit Verdünnung von Plasma, dessen Fibrinogengehalt chemisch genau quantifiziert wurde, kann dann eine vergleichende Bezugskurve aufgestellt werden.

Größere Mengen zugeführtes Heparin oder entstehende Spaltprodukte können trotzdem die Messzeiten verlängern, sodass sich falsch niedrige Fibrinogenkonzentrationen ergeben würden. Eine weitere, für die normale Routine allerdings nicht geeignete Methode für die Fibrinogenbestimmung ist die *Hitze-fibrinfällung* nach Schulz. Hierbei wird das Plasma für 10 Minuten auf 56° erhitzt, sodass Fibrinogen als Hitze-fibrin ausgefällt wird. Dann wird das so behandelte

Plasma in Spezialröhren zentrifugiert; aus der Menge des abzentrifugierten Sediments kann dann die Menge des Fibrinogens ermittelt werden. Diese Methode wird, anders als die Bestimmung nach Clauss, durch Heparin nicht beeinflusst.

Als *Derived Fibrinogen* versteht man die Ermittlung des Fibrinogens als quantitative Trübungsmessung bei gleichzeitiger Bestimmung der Prothrombinzeit, da mit zunehmender Fibrinogenkonzentration auch die Trübung der Probe zunimmt.

Ebenfalls routinemäßig selten angewandt ist die *immunologische* Fibrinogenbestimmung. Mittels spezifischer Antikörper ist es möglich, selektive Antikörper an das in der Probe befindliche Fibrinogen zu binden und diese Reaktion turbidometrisch zu messen.

Referenzbereich: 200-400 mg/dl

Faktor II

In Abhängigkeit von Vitamin K wird Prothrombin in der Leber synthetisiert und durch Faktor Xa zu Thrombin aktiviert. Die Plasmakonzentration beträgt etwa 10 bis 15 mg/dl, im Serum ist es praktisch nicht nachweisbar. Mittels Komplexbildung erfolgt später die Inaktivierung Thrombin durch Antithrombin und es entsteht der TAT-Komplex (limitierende Reaktion).

Biologische Halbwertszeit: 40-72 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer verlängerten aPTT oder pathologischen Thromboplastinzeit, Verdacht auf FII-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Einschätzung einer Leberfunktionsstörung

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor II-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Faktor II-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden Thromboplastinzeitbestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 70-120 %

„Faktor IV“ = freie Calciumionen

Calciumionen sind im Plasma immer im Überschuss vorhanden und für den Ablauf der Gerinnung unerlässlich, da sie die Brücke zwischen negativ geladenen Gerinnungsfaktoren,



Hämostaseologie

insbesondere den Vitamin K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X, und negativ geladenen Phospholipiden bilden und so zur Konzentrationsanreicherung der Faktoren und des Gerinnungsprozesses an der Wunde beitragen.

Faktor V

Faktor V, auch Proaccelerin genannt, wird in der Leber und Megakaryozyten synthetisiert. Zusammen mit Phospholipiden, Calciumionen und Faktor Xa bildet er den Prothrombinaktivator, wobei er verbraucht wird und daher im Serum nicht mehr nachweisbar ist. Seine Inaktivierung erfolgt durch Spaltung durch aktiviertes Protein C (s. APC-Resistenz). Zusätzlich bewirkt er als Kofaktor die Inaktivierung von FVa und FVIIIa und hat somit auch antikoagulatorische Eigenschaften. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 7 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: 12-15 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer verlängerten aPTT oder pathologischen Thromboplastinzeit, Verdacht auf FV-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Thrombosen

Transport: bei Raumtemperatur max. Transportzeit kritisch (ab 2 Stunden)

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor V-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Faktor V-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden Thromboplastinzeitbestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 70-120 %

Faktor VI

Die aktivierte Form des Proaccelerin, auch Accelerin oder Faktor Va, wurde früher als Faktor VI bezeichnet und ist ein Kofaktor von Faktor X, der Faktor I in Thrombin umwandelt. Die Bezeichnung Faktor VI wird heute nicht mehr verwendet.

Faktor VII

Faktor VII wird in der Leber in Abhängigkeit von Vitamin K gebildet. Mit Gewebefaktor wird er zu aktiviertem Faktor VII (FVIIa, Convertin) und aktiviert zusammen mit Tissue factor (TF) den Faktor X. Faktor VII ist noch im Serum

nachweisbar. Die Plasmakonzentration beträgt 0,5 bis 2 µg/ml, womit er zusammen mit Faktor VIII zu den Faktoren mit der geringsten Konzentration gehört.

Biologische Halbwertszeit: 2-6 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer pathologischen Thromboplastinzeit, Verdacht auf FVII-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Einschätzung einer Leberfunktionsstörung

Methode: Patientenplasma wird mit einem FVII-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die FVII-Aktivität für die nachfolgende Thromboplastinzeitbestimmung zur limitierenden Größe. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 70-120 %

Faktor VIII C

Faktor VIII (Antihämophiles Globulin A) wird ebenfalls in der Leber gebildet. Im Serum ist er nicht mehr nachweisbar. Im Plasma ist er durch seine Bindung an den v. Willebrand-Faktor vor proteolytischem Abbau geschützt. Humanplasma enthält etwa 0,1-0,5 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: 10-18 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer verlängerten aPTT, Verdacht auf Faktor-VIII-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Verdacht auf v. Willebrand Erkrankung, Verdacht auf Thrombophilie, Therapiekontrolle einer Hämophilie A

Transport: bei Raumtemperatur max. Transportzeit kritisch (ab 2 Stunden)

Methode: Modifizierter aPTT-Gerinnungstest: Patientenplasma wird mit einem FVIII-Mangelplasma verdünnt, bei dem durch Immunabsorption FVIII entfernt wurde. Dadurch wird die FVIII-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 60-150 %

Hämostaseologie

Untersuchungen zur von Willebrand-Diagnostik

Bestimmung der Aktivität des v. Willebrand Faktors (Ristocetin-Cofaktor, vWF:RCF)

Ristocetin ist ein Antibiotikum, das die Aggregation von Blutplättchen in Anwesenheit des vWF auslöst, wobei die größten Multimere am meisten zu diesem Effekt beitragen. Die Fähigkeit des vWF, zusammen mit Ristocetin diesen Effekt zu bewirken, wird als Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (vWF:RCF) bezeichnet. Der Test zur Bestimmung der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität ist zwar einfach und billig durchzuführen, liefert aber schwankende und oft nicht reproduzierbare Ergebnisse.

Referenzbereich: 58-172 %

Bestimmung der Aktivität des Von-Willebrand Faktors (Kollagen-Bindeassay, vWF-CBA)

Im Gegensatz zur vWF:RCF erfasst die Kollagenbindungs-Aktivität die Bindung an Kollagen (verletzte Gefäßstelle) und eher die biologische Aktivität des vWF. Der Test ist mittlerweile ausreichend standardisiert und automatisiert.

Referenzbereich: 50-160 %

Bestimmung der Konzentration des vWF-Proteins (vWF:Ag)

Die Menge des vWF:Ag wird immunologisch bestimmt. Dieser Messwert erlaubt keine Aussage über die Funktionstüchtigkeit des vWF:Ag, ist aber für die Unterscheidung zwischen erniedrigtem und normalem aber funktionsuntüchtigen vWF:Ag erforderlich.

Referenzbereich: 50-160 %

Messung der Verschlusszeiten mit dem Plättchenfunktionsanalyser (PFA)

Diese Untersuchung ist sehr gut als Screeningmethode auf ein vWS geeignet, wobei eine endgültige Diagnosestellung in jedem Fall zusätzlich der Bestimmung des v. Willebrand-Faktors (Antigen und RiCoF) und der Faktor VIII-Aktivität sowie ggf. der Multimerenanalyse, siehe weiter unten, bedarf.

Referenzbereich: 68-121 Sekunden

Zu einer vollständigen von Willebrand-Diagnostik gehören weiterhin:

die **Multimerenanalyse** des v. Willebrand-Faktors wird mit Hilfe der Elektrophorese bestimmt. Das sich dabei ergebende Bandenmuster lässt sofort die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der großen Multimere erkennen, wobei die ersten 1-5 Banden den kleinen, die nächsten 6-10 Banden den mittelgroßen und die Banden >10 den großen Multimeren entsprechen,

die Messung der **Ristocetin-induzierten Thrombozytenaggregation (RIPA)**, insbesondere zur Erfassung von vWS-Varianten mit erhöhter Affinität zum vW-Rezeptor der Thrombozyten (in erster Linie Typ 2B), und die Bestimmung der **Faktor VIII-Bindungskapazität**, insbesondere bei einem speziellen Verdacht auf ein v. Willebrand-Syndrom vom Typ 2N (der phänotypisch als Hämophilie A erscheint)

Faktor VIII und der vWF verhalte sich entsprechend einem Akutphaseprotein; insofern steigen beide bei Entzündungen an, wodurch der Nachweis leichter Formen in der frühen postoperativen und posttraumatischen Phase (bei Kindern auch nach der Punktion) sowie bei chronisch entzündlichen Erkrankungen erschwert wird.

Zielgrößen bei der Therapie sind der Anstieg des Spiegels des funktionellen von Willebrand-Faktors (Ristocetin-Cofaktors), des Faktor VIII:C-Spiegels und die Verkürzung oder Normalisierung der Blutungszeit. Dieses kann zum Beispiel mit Minirin® (DDAVP, Desmopressin) geschehen. Vorher muss jedoch ein sogenannter Minirintest durchgeführt werden, das heißt, es muss zunächst die Ansprechbarkeit des Patienten auf Minirin getestet werden, da nicht alle Patienten darauf ansprechen.

Faktor IX

Die Bildung von Faktor IX erfolgt Vitamin K-abhängig in der Leber. Faktor XIa aktiviert ihn, wodurch er wieder Faktor X zusammen mit Faktor VIIIa, Calciumionen und Phospholipiden aktiviert. Er wird dabei nicht verbraucht, lässt sich auch im Serum nachweisen. Im Plasma finden sich ca. 3-5 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: 18-30 Stunden

Indikation: Verdacht auf erworbenen oder angeborenen Mangel oder Defekt des Faktor IX, Klärung bei verlängerter aPTT, Steuerung der Therapie von Gerinnungsfaktorenkonzentraten

Methode: Modifikation des aPTT-Gerinnungstest: Vorverdünnung des Patientenplasmas mit



Hämostaseologie

Puffer und Mischung mit Faktor IX-Mangelplasma von natürlichen Mangelplasmaspendern. In der nachfolgenden aPTT-Bestimmung wird die Faktor IX-Aktivität zur entscheidenden Größe. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Transport: bei RT, max. Transportzeit kritisch (> 6 h)

Referenzbereich: 60-120 %

Faktor X

Faktor X wird in der Leber in Abhängigkeit von Vitamin K gebildet. Er wird sowohl durch Faktor VIIa als auch durch Faktor IXa zu Faktor Xa aktiviert. Im Plasma finden sich 6-10 µg/ml, geringe Konzentrationen sind auch im Serum nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 30-48 Stunden.

Transport: bei RT, max. Transportzeit kritisch (> 6 h)

Indikation: Differenzierung einer kombinierten pathologischen Thromboplastinzeit und aPTT, Verdacht auf Faktor X-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Einschätzung einer Leberfunktionsstörung

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor X-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die FX-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden Thromboplastinzeitbestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Transport: bei Raumtemperatur max. Transportzeit kritisch (> 6 h)

Referenzbereich: 70-120 %

Faktor XI

Faktor XI (Rosenthal-Faktor) wird in der Leber gebildet. Er ist im Plasma an HMWK (siehe unten Fitzgerald Faktor) gebunden und Substrat von Thrombin und Faktor XIIa. Seine Plasmakonzentration beträgt ca. 5-9 µg/ml; geringe Konzentrationen sind auch im Serum nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 70-90 Stunden.

Indikation: Abklärung einer verlängerten aPTT, Verdacht auf FXI-Mangel bei hämorrhagischen Diathese

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor XI-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die FXI-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgende aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 60-130 %

Faktor XII

Faktor XII wird in der Leber gebildet. Gebunden wird er physiologisch an negativ geladenen Phospholipidoberflächen, aber auch an unphysiologischen Oberflächen wie Kollagen, Elastin, Kaolin oder Glas, an denen er auch aktiviert wird. Seine Plasmakonzentration beträgt ca. 10-50 µg/ml. Eine Verminderung führt zu einer erheblich verlängerte aPTT; Patienten mit verminderter Faktor XII-Konzentration haben jedoch keine Blutungsneigung, da die durch Faktor XII induzierte Fibrinbildung in den Gefäßen für die Hämostase nicht notwendig ist. Solche Patienten haben jedoch eine wesentliche geringeres Risiko für eine Thrombusbildung, sodass die Blockierung von Faktor XII ein interessanter Ansatz für eine pharmakologische Antikoagulation darstellt. Geringe Konzentrationen finden sich auch im Serum.

Biologische Halbwertszeit: 50-70 Stunden.

Indikation: Abklärung einer verlängerten aPTT, Thrombosen

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor XII-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Faktor XII-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgende aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 60 – 140 %

Faktor XIII = fibrinstabilisierender Faktor

Faktor XIII wird in Leber und Megakaryozyten synthetisiert. Als Transglutaminase hat er die Funktion, das als Doppelstrang noch in Monochloressig lösliche in unlösliches Fibrin, welches



Hämostaseologie

als dreidimensionales Netzwerk entsteht, querzuvernetzen und so für einen stabilen Wundverschluss zu sorgen. Im Plasma sind bis zu 15 µg/ml vorhanden, im Serum ist er kaum noch nachweisbar. Ein Faktor XIII-Mangel wird durch die klassischen Globaltests nicht erfasst

Biologische Halbwertszeit: 120-200 Stunden.

Indikation: Unklare Wundheilungsstörungen, Kontrolle einer Substitutionstherapie bei bekanntem FXIII-Mangel

Methode: Messtechnisch wird durch Zusatz von Thrombin Fibrin gebildet und damit Faktor XIII zu Faktor XIIIa aktiviert. Aktivierter Faktor XIII bildet dann aus einem glutaminhaltigen Peptidsubstrat Ammoniak, das photometrisch gemessen werden kann. Die Befundmitteilung erfolgt in Prozent der Norm.

Referenzbereich: 70-140 %

HMWK = Fitzgerald-Faktor

HMWK transportiert im Plasma Faktor XI und Präkallikrein. Es wird durch Kallikrein zu dem stark vasoaktiven Bradykinin abgebaut. In Venen wirkt es dilatatorisch, in Bronchien, Pulmonalgefäßen und Koronararterien dagegen konstriktorisch. Verminderte HMWK führen zu einer verlängerten aPTT, wobei die betroffenen Patienten jedoch meist symptomfrei sind. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 50-80 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: wenige Sekunden

Indikation: Abklärung einer verlängerten PTT

Methode: Patientenplasma wird mit einem HMWK-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die HMWK-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgende aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 70 – 130 %

Präkallikrein = Fletcher-Faktor

Präkallikrein wird in der Leber gebildet und ist im Plasma größtenteils an HMWK gebunden. Kallikrein entsteht durch Faktor XIIa. Bei einem Mangel von Präkallikrein kommt es zu einer verlängerten aPTT ohne klinische Symptomatik. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 30-50 mg/ml, im Serum ist es noch nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 100-120 Stunden.

Indikation: Abklärung einer verlängerten PTT

Methode: Patientenplasma wird mit einem Präkallikrein-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Präkallikrein-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgende aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Referenzbereich: 80 – 120 %

Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren

Der pathologische Ausfall eines Gerinnungstests, eines Global-, Phasen- oder Faktorentests, kann nicht nur auf eine verminderte Aktivität, sondern auch auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers zurückzuführen sein. Solche neutralisierenden, gegen spezielle Gerinnungsfaktoren gerichtete Hemmkörper können einmal bei der Hämophilie, aber auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen beobachtet werden.

Bei schweren Hämophilien muss der entsprechend verminderte Faktor regelmäßig substituiert werden. Durch die regelmäßige Zufuhr eines solchen immunogen wirkenden Proteins kann es bei ca. 10% der Patienten zur Bildung spezifischer Antikörper gegen diese Faktoren kommen, sodass deren Aktivität gehemmt wird. Dies bezeichnet man als Hemmkörper-Hämophilie.

Neutralisierende Hemmkörper können jedoch auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Dazu gehören Infektionen, M. Crohn, Colitis ulcerosa und auch Medikamentenallergien z. B. gegen Penicillin. Am häufigsten sind solche Hemmkörper gegen Faktor VIII gerichtet. Die klinischen Symptome sind vielfältig, bei entsprechender Blutungsbereitschaft sollte mit Immunsuppressiva therapiert werden.

Plasmaaustauschversuch

Bei einer verminderten Faktor VIII- Aktivität, aus welcher Ursache auch immer, ist die PTT verlängert, entsprechend auch die Faktor VIII-Einzelbestimmung vermindert. Wenn man nun 4 Teile Patientenplasma und ein Teil Normalplasma mischt, so hat dieses Mischplasma einen Faktor VIII- Gehalt von mindestens 20%. Die PTT reagiert auf Faktorenmängel jedoch recht unempfindlich, das heißt, bei einem Faktor VIII-Gehalt von 20% dieses Mischplasmas würde sich eine Normalisierung der PTT ergeben. Befinden sich jedoch Hemmkörper im Patienten-



Hämostaseologie

plasma, inhibieren diese sofort den zugefügten Faktor VIII, so dass sich eben keine Normalisierung ergibt.

Gerinnungshemmende Parameter

Antithrombin-III

Bei AT-III- Werten unter 70% besteht eine erhöhte Gefahr von Thrombosen. Liegt der Spiegel gar unter 50%, sind relativ regelmäßig thromboembolische Ereignisse zu beobachten. Solche niedrigen AT-III- Werte können angeboren, aber auch bei Lebererkrankungen und nephrotischem Syndrom erworben sein.

Das Antithrombin in der zu messenden Probe inaktiviert zusammen mit dem im Reagenz befindlichen Heparin ebenfalls vorgelegten aktivierten Faktor X (Faktor Xa). Verbleibende Rest-Faktor Xa wird photometrisch bestimmt und ist umgekehrt proportional zur AT-Aktivität. Als immunologische Bestimmung bildet Antithrombin der Probe mit einem spezifischen Antikörper Immunkomplexe. Die dadurch entstehende Trübung wird nephelometrisch oder turbidimetrisch gemessen und ist der Konzentration, nicht der Aktivität proportional.

Normbereich: größer 80 %

Protein C

Das Patientenplasma wird verdünnt und durch Zusatz eines Schlangengifts aktiviert. Das aktivierte Protein C aus dem Patientenplasma wird also mit einem Protein C freien Mangelplasma inkubiert und baut, abhängig von seiner Aktivität, die Faktoren V und VIII ab. Man prüft den Gerinnungsablauf auf dem endogenen Wege mittels PTT-Reagenz und Calcium-Ionen. In Abhängigkeit von der Protein C-Aktivität ergeben sich mehr oder weniger stark verlängerte Messzeiten.

Entsprechend dem Mangel an AT-III liegt auch bei Patienten mit einem verminderten Protein-C-Aktivität ein erhöhtes Thromboserisiko vor. Diese verminderte Aktivität kann angeboren sein, aber auch bei Leberfunktionsstörungen oder Marcumar- Therapie (Protein C wird Vitamin- K abhängig gebildet, Marcumarnekrose) erworben sein.

Normbereich: größer 60 %

Protein S

Protein S ist ein ebenfalls Vitamin K-abhängiges Protein, das als Kofaktor des aktivierten Protein C (APC) die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa beschleunigt. Dadurch hat auch Protein S eine Inhibitorfunktion im Gerinnungssystem. Zur Messung wird Patientenplasma zusammen mit Protein-S-Mangelplasma, aktiviertem Protein C und aktiviertem Faktor V inkubiert. Die durch Calciumchlorid ausgelöste Gerinnungszeit wird gemessen und ist ein Maß für die Protein S-Aktivität.

Normbereich: größer 65 %

APC-Resistenz

Die APC-Resistenz ist in der Regel angeboren und entsteht durch eine Punktmutation des Faktor V (Faktor V Leiden). Bedingt durch diese Veränderung kann aktiviertes Protein C den mutierten Faktor Va nicht spalten. Menschen, die daran leiden, sind anfälliger für Thrombose, da die gerinnungshemmende Wirkung des so genannten aktivierten Proteins C, kurz gesagt APC, geschwächt wird. Das Risiko, eine APC-Resistenz zu haben, steigt, wenn beide Elternteile den Gendefekt vererben. Eine pathologische APC-Resistenz findet sich bei 20-50% aller jüngeren Patienten mit einer Thrombose und bedeutet bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ein 30-fach erhöhtes Risiko für Thromboembolien.

Zur Bestimmung wird Patientenplasma mit Faktor V-Mangelplasma gemischt und dann die PTT mit und ohne Zugabe einer definierten Protein-C-Menge gemessen. Das Ergebnis wird als Ratio angegeben.

Normbereich: kleiner 1,8

Faktor V-Mutation

Eine pathologische APC-Resistenz ist meist auf eine heterozygote oder homozygote Faktor V-Leiden-Mutation zurückzuführen. Andere Polymorphismen des Faktors V können die APC-Resistenz ebenfalls beeinflussen. Daher kann eine molekularbiologische Untersuchung auf die Leiden-Mutation die Bestimmung der APC-Resistenz nicht vollständig ersetzen.

Faktor II-Mutation

Eine Faktor II-Mutation, in deren Folge es zu einer erhöhten Prothrombin-Aktivität im Plasma kommt, findet sich bei ca. 3 % der Bevölkerung, bzw. 18 % von Patienten mit familiärer Throm-



Hämostaseologie

bophilie. Die Faktor II-Mutation führt zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration mit ebenfalls erhöhter Thromboseeigung im venösen und arteriellen Bereich. Der Nachweis erfolgt wie der der Faktor V-Mutation mittels PCR.

Faktor XII

Faktor XII ist im Gerinnungssystem das Bindeglied zwischen Gerinnung und Fibrinolyse. Ein Faktor XII-Mangel kann gelegentlich eine Verlängerung der PTT bedingen, ist aber nie mit einer Blutungsneigung verbunden. Patienten mit einem Faktor XII-Mangel haben ein deutlich vermindertes Risiko für Thromboembolien.

Phospholipidantikörper, Lupus-Antikörper

Phospholipid-Antikörper (APA) kommen bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim Lupus Erythematoses (LE) und der primär biliären Cirrhose (PBC) vor. Die beschriebenen Antikörper sind aber auch mit weiteren Symptomen assoziiert. Obwohl Phospholipid-Antikörper also in vitro eine verlängerte „Gerinnung“ bedingen, führen sie in vivo zu einer Thromboseeigung.

Das sogenannte "Primäre Antiphospholipid-Syndrom" betrifft insbesondere schwangere Patientinnen mit habituellen Aborten, Präeklampsie oder tiefen Beinvenenthrombosen. Kleine Thrombosen in den Venen und Arterien unterbinden dabei eine ausreichende Blutversorgung der betroffenen Organe. APA-positive Patienten zeigen auch häufig eine generelle Thromboseeigung, dadurch bedingte gehäufte Miniinfarkte sowie eine entsprechende neurologische Symptomatik. Auch bei gesunden Menschen können hin und wieder APA nachgewiesen werden. Meist handelt es sich bei diesen Personen um Verwandte von Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom, was darauf hinweist, dass es sich hier um eine zumindest teilweise erbliche Erkrankung handelt. Auch diese Personen weisen ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse auf.

Das Lupusantikoagulanz, benannt nach seinem häufigen Auftreten bei Patienten mit LE, entspricht den Phospholipid-Antikörpern und wird durch eine verlängerte PTT oder den „Diluted Russel's Viper Venom (DRVVT)“-Test nachgewiesen.

Das Schlangengift der *Vipera russelli* aktiviert direkt die Faktoren X und V. Dieses führt in

einer Calcium- und Phospholipidantikörper-abhängigen Reaktion zu einer Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann die Gerinnung auslöst. In Anwesenheit von Lupusantikoagulanz (LA) wird die Thrombinbildung verzögert. Der DRVVT-Test umgeht den Faktor VII des extrinsischen sowie die Kontakt- und antihämophilen Faktoren des intrinsischen Systems (XII, XI, IX, VIII) und ist daher sensitiver und spezifischer als eine lupus-empfindliche PTT.

Indikation: Screening-Test auf LA, immer in Kombination mit Phospholipidantikörpern. Pathologisch bei LA, aber auch bei einem Mangel an Faktor X, V oder II, oder Fibrinogen.

Homocystein

Ein erhöhter Homocysteinspiegel wird für die Entwicklung von Gefäßerkrankungen verantwortlich gemacht; bereits bei nur gering erhöhten Werten steigert sich das Risiko für Atheroskleroseerkrankungen um ein Vielfaches. Die Bestimmung erfolgt immunologisch.

Faktorenerhöhungen als Thromboseursache

Hyperkoagulabilitätsindex

Bei erhöhten Aktivitäten der Faktoren II, VII und X sollten die Aktivitäten der Faktoren IX, XI sowie die des Antithrombins zusätzlich bestimmt werden, um einen präthrombotischen Zustand bzw. eine Thrombophilie zu erkennen. Bewährt hat sich die Ermittlung des sog. Hyperkoagulabilitätsindex, der als Quotient aus den Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren X und II zur Aktivität des Antithrombins gebildet wird.

Faktor II

Eine angeborene Erhöhung wird bei der thrombogenen Prothrombinmutation G20210A beschrieben, diese ist wegen der starker Überlappung mit dem Normbereich zur Differentialdiagnose jedoch nicht geeignet.

Faktor VIII

Eine dauerhaft gesteigerte Faktor VIII-Aktivität ist als Risikofaktor für Thrombosen mittlerweile gut belegt. Da sich der Faktor VIII wie ein Akutphasenprotein verhält, ist ein einmaliges Ergebnis jedoch wenig aussagekräftig, insbesondere wenn es während eines stationären Aufent-

Hämostaseologie

halts erhoben wird. Bei Lebererkrankungen ebenfalls häufig erhöht.

Eine Erhöhung des von Willebrand-Faktors gilt als Marker einer Endothelaktivierung und deutet vor allem auf ein erhöhtes Risiko für arterielle Verschlüsse hin. Auch dauerhaft erhöhte Fibrinogenwerte gehen mit einem vermehrten Auftreten vor allem von arteriellen Thrombosen einher. Von Willebrand-Faktor und Fibrinogen sind ebenfalls Akutphasenproteine, so dass hier die gleichen Einschränkungen gelten wie beim Faktor VIII. Die zusätzliche Bestimmung des CRP kann in diesem Zusammenhang sinnvoll sein.

Faktor IX

Erhöhte Werte führen nach neueren Erkenntnissen ebenfalls zu einem erhöhten Thromboserisiko.

Faktor XI

Erhöhte Werte führen nach neueren Erkenntnissen ebenfalls zu einem erhöhten Thromboserisiko.

Verfahren zur Erfassung der fibrinolytischen Aktivität

Durch Fibrinolyse werden alle Globalteste beeinflusst. Recalcifizierungszeit und PTT sind verlängert, der Quick ist vermindert. Die Thrombinzeit ist ebenfalls verlängert, da einmal das Fibrinogen durch Plasmin ebenfalls abgebaut wird und die Spaltprodukte die Fibrinpolymerisation hemmen. Entsprechend wird auch die Reptilasezeit, die zwar Heparin unempfindlich ist, durch Spaltprodukte verlängert.

Ein bereits lange bekannter Globaltest zur Erfassung der fibrinolytischen Aktivität ist die sog. Euglobulin-Lyse-Zeit. Dabei macht man sich die Tatsache zunutze, dass in Plasma, das man bei 0 Grad mit schwacher Essigsäure verdünnt, bei einem pH von 5,0 - 5,5 eine Proteinfraction ausfällt, die man als Euglobuline bezeichnet. In diesem Niederschlag befindet sich Fibrinogen, Plasminogen, Plasminogenaktivatoren und vor allem eben eventuell freies Plasmin, während die Inhibitoren im Überstand verbleiben. Diese Euglobulinfraktion wird mit Thrombin zur Gerinnung gebracht; gemessen wird, wie schnell die Plasminogenaktivatoren und das vielleicht bereits vorhandene Plasmin das Gerinnsel wieder lysieren kann. Diese Zeit nach der Thrombinzugabe wird als Euglobulin-Lyse-Zeit bezeichnet. Bei

schwerer Hyperfibrinolyse, wenn viel Plasminogenaktivator in der Probe ist, erfolgt die Auflösung des Gerinnsels innerhalb kürzester Zeit, die Euglobulin-Lyse-Zeit ist also bei Hyperfibrinolyse verkürzt. Der Test ist nur noch historisch von Interesse.

Fibrin-, Fibrinogenspaltprodukte

Der spezifische Nachweis von Spaltprodukten kann mittels immunologischer Methoden erfolgen. Latexpartikel werden mit Antikörpern beschichtet, die gegen die Spaltprodukte X, Y, D und E gerichtet sind. Diese inkubiert man mit der Patientenprobe und es kommt zu Agglutination der Latexsuspension.

Die Spaltprodukte X, Y, D und E können sowohl beim Fibrinogen- als auch beim Fibrinabbau entstehen. Daher können diese beiden Möglichkeiten nicht unterschieden werden. Somit kann beim positivem Testausfall keine Aussage gemacht werden, ob diese Spaltprodukte aus dem Fibrinogen ohne vorherige Fibrinbildung entstanden sind (primäre Hyperfibrinolyse) oder als Folge einer verstärkten intravasalen Gerinnung entstanden sind. Die Untersuchung ist heute durch die Bestimmung von D-Dimer ersetzt worden.

D-Dimer

Wichtigster Test zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität ist der immunologische Nachweis des **Fibrinospaltproduktes D-Dimer**. D-Dimer entsteht ausschließlich bei der Lyse von bereits quervernetztem Fibrin. Zum Nachweis dieses D-Dimer dienen wieder Latexpartikel, die mit einem Antikörper beschichtet sind. Beim Vorhandensein von D-Dimer in der Probe ergibt sich wieder eine Agglutination der Latexsuspension.

Ein positiver Ausfall ist ein sicheres Zeichen für die Lyse von Fibrin, das als Folge einer intravasalen Gerinnung wie z. B. Thrombosen oder einer Verbrauchskoagulopathie entstanden ist. D-Dimer ist daher zusammen mit einer Thrombzytopenie der sicherste Hinweis auf eine Verbrauchskoagulopathie. Bei der Interpretation der Befunde ist unbedingt zu beachten, dass die Bestimmung sehr sensitiv, aber nicht sehr spezifisch ist. Gerade geringgradig erhöhte Befunde sollten daher im Verlauf betrachtet werden.



Hämostaseologie

Plasminogen, tissue-Plasminogen Aktivator

Plasminogen ist die inaktive Vorstufe von Plasmin. Plasmin lysiert Fibrin und Fibrinogen. Wichtigster Aktivator des Plasminogens ist das tissue-Plasminogen Aktivator (t-PA). Damit ist t-PA für die Thrombolyse von entscheidender Bedeutung. Die Regulation des t-PA Spiegels erfolgt über Inhibitoren. Wichtigster Inhibitor des t-PA's ist der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI). Hohe PAI-Werte inaktivieren somit die Fibrinolyse und induzieren eine Thromboembolie.

Verbrauchskoagulopathie

Die Verbrauchskoagulopathie ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern eine pathologische Veränderung des Hämostasesystems, die in Folge verschiedener Erkrankungen auftreten kann. Gewöhnlich bleibt die Gerinnung auf den Ort der Verletzung begrenzt. Bei einigen Erkrankungen kann es jedoch generalisiert zu einer Mikrothrombosierung kommen, die zu einem Verbrauch von insbesondere Fibrinogen, Faktor V und VIII führt und dadurch lokal zu Mikroembolisierungen, einem generalisierten Mangel an Thrombozyten und anderen Gerinnungsfaktoren sowie einer reaktiven Hyperfibrinolyse führt.

Bei einer Operation an Geweben mit einem hohen Anteil an Aktivatoren der Fibrinolyse wie Uterus oder Prostata kann es zu einer gesteigerten Plasminaktivität kommen, so dass eine primäre Hyperfibrinolyse entsteht. So kann es ebenfalls zu einer hämorrhagischen Diathese kommen.

Substitution von Gerinnungsfaktoren

Bei $\frac{2}{3}$ der Störungen des Gerinnungssystems handelt es sich um Thrombozytopenien, bzw. -pathien, sehr selten um Vasopathien, bei ca. 5% dem v. Willebrand-Syndrom und nur bei $\frac{1}{3}$ um Koagulopathien. Vom überwiegenden Teil der plasmatischen Gerinnungsfaktoren ist die Leber als Bildungsort bekannt. Bis heute ist man jedoch nicht in der Lage, den Leberstoffwechsel so zu beeinflussen, um die Syntheseleistung der Gerinnungsfaktoren verbessern zu können. Da die Gerinnungsfaktoren durch das Gewebe diffundieren, richtet sich die Dosierung nach dem Körpergewicht. Dabei lässt sich folgender Erfahrungssatz ableiten:

1 Einheit eines Faktors pro Kilogramm Körpergewicht erhöht die Aktivität um 1% und

1 Einheit ist die Aktivität von 1 ml frischem Plasma einer gesunden Normalperson.

Im praktische Rechenbeispiel bedeutet das:

Will man einem Patienten mit Hämophilie A Faktor VIII von 0 auf 60% anheben, braucht man 60 E/kg Körpergewicht. Bei 70 kg benötigt man also 4200 Einheiten, das entspricht 4200 ml Plasma. Hier stößt man also schnell an die Grenzen der Therapie. Bis 1950 wurden solche plasmatischen Gerinnungsstörungen weitgehend mit Plasma- und Bluts substitution behandelt. Erst die Kenntnis der Separation bestimmter Plasmafraktionen führte zu Entwicklung hochkonzentrierter Präparate. Einzelheiten der Therapie mit Plasmafraktionen, bzw. hochgereinigten Komponenten würden hier zu weit führen..

Anwendungen in der Praxis

Bei Patienten mit spontanen Thrombosen oder bei Rezidiven sollte eine entsprechende Gerinnungsdiagnostik zum Ausschluss bzw. Nachweis einer hereditären Thrombophilie erfolgen. Das Screening erfasst die Untersuchung auf die APC-Resistenz, fast immer basierend auf einer Faktor V-Mutation, auf eine Faktor II-Mutation, auf einen Antithrombin-III-Mangel, einen Protein-C-, einen Protein S-Mangel, Phospholipid-Antikörper, Faktor VIII und XII, gelegentlich zusätzlich Lp(a), Homocystein und die MTHFR-Mutation. Bei der Thrombophiliediagnostik muss berücksichtigt werden, dass eine bestehende Marcumarisierung zu falsch niedrigen Werten bei Protein C und S führt. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Marcumar sollte die Untersuchung deshalb frühestens zwei Wochen nach Beendigung der Antikoagulation durchgeführt werden. Ist ein Absetzen der Antikoagulation nicht vertretbar, muss auf den Nachweis von Protein C und S verzichtet werden.

Bei Nachweis einer hereditären Thrombophilie sollten grundsätzlich auch Familienangehörige, d. h. Geschwister, Eltern und Kinder der Betroffenen, untersucht werden.

Die Frage, ob bei jungen Frauen vor Einnahme der Pille grundsätzlich ein Screening auf eine APC-Resistenz durchgeführt werden sollte, wird kontrovers diskutiert.

Bekannt ist bei einer verstärkten Thromboseneigung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Bei ca. 25% aller Patientinnen mit spontanen Abor-



Hämostaseologie

ten oder anderen Fertilitätsproblemen werden Blutgerinnungsstörungen gefunden. Schwangerschafts-Komplikationen unklarer Ursache sind daher Indiz für eine Thrombophilie. Häufigste Ursache ist die Faktor-V-Mutation. Mit niedermolekularen Heparinen wie Enoxaparin können während der Schwangerschaft Komplikationen verhindert werden. Daher werden solche Patientinnen, sobald die Schwangerschaft festgestellt wird, mit einem niedermolekularen Heparin behandelt werden. Kontrollen des Blutbildes und der Aktivitätsparameter der Gerinnung sind mindestens alle vier Wochen zu empfehlen.

Die Therapie wird bis sechs Wochen nach der Entbindung fortgeführt, da das Thromboserisiko auch postpartal gesteigert ist.

HIT Typ II

Labordiagnostisch findet man bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Antikörper, die gegen den Heparinplättchenfaktor 4-Komplex gerichtet ist. Diese Antikörper entstehen während einer Therapie mit hochmolekularen Heparinen und sind frühestens 3 bis 6 Tage nach Beginn einer Heparintherapie im Plasma der Patienten nachweisbar. Heparin findet in zwei Formen in der medizinischen Therapie Verwendung, als hochmolekulare und niedermolekulare Zubereitung.

Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie tritt in bis zu 5 % der Fälle bei Patienten auf, die mit hochmolekularem, unfraktioniertem Heparin behandelt werden. Bei der Behandlung mit niedermolekularen Heparinen sind es weniger als 1 %. Bei positivem Testausfall muss das Heparin umgehend abgesetzt werden.