

Diplomarbeit

Thrombelastogramm im Management des HELLP – Syndroms

Informationsgewinn in der Diagnostik und Therapie des HELLP-Syndroms durch die
Anwendung des Thrombelastogramms.

Eine retrospektive Datenanalyse.

eingereicht von

Johannes Geier

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Geza Gemes

Ass. Dr. Vassiliki Kolovetsiou - Kreiner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 19. Februar 2015

Johannes Geier eh

Vorwort

Inspiration ist das vorübergehende Aussetzen der Dummheit.

(Autor unbekannt)

Danksagungen

Es ist mir ein großes Anliegen, mich bei Allen zu bedanken, die mich während des Studiums unterstützt haben.

Vorweg gilt mein besonderer Dank meiner Verlobten Dr. Margret Adensamer. Sie hat mich auch in den schwierigen Zeiten des Studiums unterstützt und ist immer hinter mir gestanden.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, Dr. Wolfgang und Mag. Maria Geier, die es mir ermöglicht haben, den Traum Arzt zu werden, zu verwirklichen.

All' meinen Freunden, jene die ich durch das Studium gewonnen habe, sowie jenen die ich schon vor dem Studium gekannt habe, gilt mein aufrichtiger und herzlicher Dank. Denn wenn einem die Motivation verlässt, dann sind es die Freunde, die einem in den Allerwertesten treten.

Ein großes Dankeschön gilt Fr. Dr. Vassiliki Kolovetsiou – Kreiner und Hr. Priv. Doz. Dr. Geza Gemes für die Unterstützung und Korrektur beim Erstellen dieser Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das HELLP Syndrom gehört zu der Gruppe der Gestose Erkrankungen und weist nach wie vor eine hohe Mortalitätsrate für Mutter und Kind auf. HELLP ist ein Akronym und bedeutet: Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und Thrombozytopenie. Die durch die Schwangerschaft veränderte Gerinnung wird durch das HELLP Syndrom verkompliziert und stellt eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Eine der Achsen des Managements der Gerinnungsproblematik stellt das Thrombelastogramm dar.

Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurden Daten von Patientinnen mit einem HELLP Syndrom und durchgeführten Thrombelastogramm analysiert, die auf der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz in den Jahren 2010 bis 2013 betreut wurden.

Ergebnisse: Die Literaturrecherche ergab wenige Publikationen zum Thema HELLP und Thrombelastogramm. Die Auswertung der Daten ergab keine Zusammenhänge zwischen der CFT und MCF des TEG mit der Thrombozytenzahl. Des Weiteren konnte ein positiver Einfluss des Kortisons auf die Anzahl der Thrombozyten bei unveränderter MCF gezeigt werden.

Schlussfolgerung: Das TEG beschreibt die Gerinnungssituation von Patientinnen mit HELLP Syndrom gut, zeigt aber keinen direkten Benefit im Vergleich zu anderen Gerinnungstests. Standardisierte, Trimenon abhängige TEG Kurven könnten zu einem Informationsgewinn führen und das Management dieser speziellen Patientinnengruppe vereinfachen.

Abstract

Background: The HELLP syndrome is still a serious disease for mother and child. HELLP is an acronym and means: hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. The altered blood coagulation by pregnancy is complicated by the HELLP syndrome and presents a challenge for the treating physicians. The TEG is one of the axes of the management in clotting.

Method: In a retrospective data analysis we evaluated data of patients with HELLP syndrome and implemented TEG who were treated at the Department for Gynecology and Obstetrics of the Medical University of Graz in the years 2010 to 2013.

Results: The research in PUB Med had a small number of studies for result. Further on we could show no correlation between the CFT and the MCF of the TEG with the count of platelets. Therefore we could a positive effect of cortisol on the platelets count, but not on the MCF of the TEG.

Conclusion: The TEG describes the coagulation situation of patients with HELLP syndrome good, but shows no direct benefit in comparison to other clotting tests. Standardized trimester TEG-dependent curves could lead to a gain in information and simplify the management of this particular group of patients.

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	2
DANKSAGUNGEN	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
ABSTRACT	5
INHALTSVERZEICHNIS	6
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	8
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	9
TABELLENVERZEICHNIS	11
1 EINLEITUNG	12
1.1 BLUTGERINNUNG.....	12
1.2 THROMBOZYTEN.....	12
1.2.1 <i>Allgemeines zu den Thrombozyten</i>	12
1.2.2 <i>Thrombozytenfunktion</i>	14
1.2.3 <i>Pathologien der Thrombozyten</i>	15
1.2.4 <i>Gerinnungstests und deren Interpretation</i>	16
1.3 LEBER	18
1.3.1 <i>Allgemeines zur Leber</i>	18
1.3.2 <i>Gerinnungsfaktoren</i>	18
1.3.3 <i>Leberenzyme</i>	19
1.4 HELLP SYNDROM	19
1.4.1 <i>Definition</i>	19
1.4.2 <i>Allgemeines zum HELLP Syndrom:</i>	19
1.4.3 <i>Prävalenz/ Ätiologie</i>	20
1.4.4 <i>Mortalität</i>	20
1.4.5 <i>Pathophysiologie des HELLP Syndroms:</i>	20
1.4.6 <i>Klinik</i>	21
1.4.7 <i>Differentialdiagnosen zu HELLP</i>	24
1.4.8 <i>Komplikationen und Therapie des HELLP Syndroms</i>	25
1.4.9 <i>Wiederholungsrisiko</i>	28
1.5 THROMBELASTOGRAMM/ THROMBELASTOGRAPHIE	29
1.5.1 <i>Historische Entwicklung</i>	29

1.5.2	<i>Verfahren/ Testablauf</i>	30
1.5.3	<i>Interpretation der Ergebnisse</i>	30
1.5.4	<i>Einsatzgebiet: Stärken und Schwächen der TEG</i>	34
2	METHODEN	35
2.1	PATIENTINNENKOLLEKTIV	35
2.2	STATISTISCHE BERECHNUNGEN.....	35
3	ERGEBNISSE - RETROSPEKTIVE DATENANALYSE	36
3.1	PATIENTINNENKOLLEKTIV	36
3.1.1	<i>Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Entbindung</i>	36
3.1.2	<i>Geburtsmodus</i>	36
3.1.3	<i>Schwangerschaftswoche bei Entbindung</i>	38
3.1.4	<i>Neugeborene</i>	38
3.1.5	<i>Geburtsgewicht des Neugeborenen</i>	39
3.1.6	<i>APGAR</i>	39
3.1.7	<i>Klassifikation der HELLP Syndrome bei den Patientinnen mit TEG</i>	39
3.1.8	<i>Vergleich der Thrombozytenzahl mit dem CFT und MCF Wert des TEG INTEM</i>	41
3.1.9	<i>Vergleich der Thrombozytenzahl mit dem CFT und MCF Wert des TEG EXTEM</i>	42
3.1.10	<i>HELLP Syndrom Patientinnen bei denen ein TEG durchgeführt wurde und entweder kein Kortison, Kortison vor oder nach Durchführung des TEG erhalten haben</i>	44
4	DISKUSSION	48
4.1	THROMBELASTOGRAMM	48
4.2	FOLLOW – UP VON DREI PATIENTINNEN MIT SCHWEREN HELLP SYNDROM	50
4.3	VERGLEICH DER THROMBOZYTENZAHLE MIT DEN CFT UND MCF WERT DES TEG INTEM UND TEG EXTEM BEI PATIENTINNEN DIE KEIN KORTISON, DIE KORTISON VOR UND DIE KORTISON NACH DER DURCHFÜHRUNG DES TEG ERHALTEN HABEN.....	51
4.4	BLUTGERINNUNG BEI SCHWANGEREN PATIENTINNEN.....	52
5	SCHLUSSFOLGERUNG	52
6	LITERATURVERZEICHNIS	53

Glossar und Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
/ d	pro Tag
ALT	Alanin – Amino – Transferase
AST	Aspartat – Amino – Transferrase
BGA	Blut Gas Analyse
CTG	Cardiotokogramm
DIC	Disseminierten Intravasalen Gerinnung
G/L	Gramm pro Liter
GOT	Glutamat – Oxalacetat – Transferase
GPT	Glutamat – Pyruvat – Transaminase
HELLP	Hemolysis, Elevatet liver encymes, low platelets
i.v.	intra venös
LDH	Lactat – Dehydrogenase
mm	Millimeter
MOV	Multiorganversagen
NINS	Niereninsuffizienz
p. o.	per Os
PAF	Platelet Activating Factor
ROTEM®	Rotationsthrombelastometrie
s.l.	sub lingual
sek	Sekunden
SSW	Schwangerschaftswoche
TEG	Thrombelastogramm
u.a.	unter anderm
vWF	von Willebrand Faktor
Wdh	Wiederholung
z.B.	zum Beispiel
ZI	Zeitintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 „Stammbaum“ vom Thrombozyten (© „Physiologie“, Silbernagl, Thieme 2014 (Pape, Kurtz et al. 2014))	13
Abbildung 2 Bildung des Thrombozytenpfopfs (© „Physiologie, Silbernagl, Thieme 2014) (Pape, Kurtz et al. 2014).....	15
Abbildung 3 Klinische Symptomatik bei HELLP Syndrom Patientinnen (Wacker J, Sillem M et al. 2007)	22
Abbildung 4 Mississippi – und Tennessee Klassifikation (Wacker J, Sillem M et al. 2007)	23
Abbildung 5 Veränderungen der Laborparameter bei HELLP Syndrom (Wacker J, Sillem M et al. 2007)	24
Abbildung 6 Unterscheidung HELLP, TTP und HUS anhand der Klinik und den Laborparametern (Uhl B 2006)	25
Abbildung 7 Vergleich TEG (a) mit ROTEM® (c) und eine Normkurve des Messverfahrens (b) (Lang, von Depka 2006).....	29
Abbildung 8 Norm – Kurve der Thrombelastographie (Kochs, Adams et al. 2008)	31
Abbildung 9 Schemenhafte Kurvenverläufe des TEG und deren Interpretation (Heck, Fresenius 2007)	32
Abbildung 10 Erklärung und graphische Darstellung von TEG INTEM, EXTEM und FIBTEM (Calatzis, Spannagl et al. 2005)	33
Abbildung 11 Graphische Darstellung des Geburtsmodus aller 42 HELLP Patientinnen in den Jahren 2010 – 2013, die an der Universitätsklinik Graz behandelt wurden oder entbunden haben.....	37
Abbildung 12 Graphische Darstellung des Entbindungsmodus der 12 HELLP Patientinnen bei denen ein TEG durchgeführt wurde.	37
Abbildung 13 Graphische Darstellung des Patientinnenkollektives nach der Mississippi Klassifikation für HELLP Syndrom. (n = 12)	40
Abbildung 14 Graphische Darstellung des Patientinnenkollektivs nach der Tennessee – Klassifikation für HELLP Syndrom. (n = 12)	40
Abbildung 15 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG INTEM.	41
Abbildung 16 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG INTEM.	42

Abbildung 17 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG EXTEM.	43
Abbildung 18 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG EXTEM.	43
Abbildung 19 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG INTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.	45
Abbildung 20 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG INTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.	46
Abbildung 21 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG EXTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.....	46
Abbildung 22 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG EXTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.....	47
Abbildung 23 TEG Analyse Baum (N)	48
Abbildung 24 Aufschlüsselung der verschiedenen ROTEM® Kurven und deren Informationsgewinn (Pentapharm GmbH 2011)	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gerinnungstest und deren (wahrscheinliche) Ursache(n) einer Blutungsneigung (Klinke R., Pape et al. 2005)	16
Tabelle 2 Gerinnungstests, deren Normwerte, Durchführung und Hinweis für Störung bei pathologischen Ergebnis (Renz-Polster, Krautzig 2008)	17
Tabelle 3 Überblick über die Gerinnungsfaktoren (Klinke R., Pape et al. 2005)	18
Tabelle 4 Laborparameter bei HELLP Syndrom deren Normwerte und Pathologien	23
Tabelle 5 Medikamentöse Therapie bei HELLP Syndrom (Duley, Henderson-Smart et al. 2006, Wacker J, Sillem M et al. 2007)	27
Tabelle 6 Parameter aus dem TEG (Lang, von Depka 2006).....	31
Tabelle 7 Referenzbereiche für CT, CFT, Alphawinkel und MCF des TEG INTEM, EXTEM und FIBTEM der Med. Universitätsklinik Graz	33
Tabelle 8 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung beim gesamten Patientinnenkollektiv	38
Tabelle 9 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung bei den 12 HELLP Patientinnen bei welchen ein TEG durchgeführt wurde.....	38
Tabelle 10 Geburtsgewicht der Neugeborenen von den HELLP Syndrom Patientinnen mit und ohne TEG.....	39
Tabelle 11 Minimum, Maximum und Mittelwert des APGAR Score 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach der Geburt.....	39
Tabelle 12 Tabellarische Darstellung der SSW, Thrombozytenzahl, CFT und MCF Werte des TEG INTEM	41
Tabelle 13 Tabellarische Darstellung der SSW, Thrombozytenzahl, CFT und MCF Werte des TEG EXTEM	42
Tabelle 14 Thrombozytenzahl, CFT und MCF des TEG INTEM und EXTEM bei Patientinnen die kein Kortison erhalten haben.	44
Tabelle 15 Thrombozytenzahl, CFT und MCF des TEG INTEM und EXTEM bei Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.....	44
Tabelle 16 Thrombozytenzahl, CFT und MCF des TEG INTEM und EXTEM bei der Patientin die Kortison nach der Durchführung des TEG erhalten hat.	45

1 Einleitung

1.1 Blutgerinnung

Das Gerinnungssystem des (gesunden) Menschen ist fein ausbalanciert. Durch Interaktion der beteiligten (Gegen-)Spieler ist es in der Lage, das Blut am fließen zu halten und bei Bedarf in einen festen Zustand zu überführen, wie bei Verletzungen zum Beispiel. (Renz-Polster, Krautzig 2008) Angeborene oder erworbene Störungen führen zu einer verminderten Koagulabilität mit pathologischen Blutungen oder zur verstärkten Koagulabilität mit erhöhter Neigung zur Gerinnselbildung (Thromboserisiko, Thrombophilie). (Renz-Polster, Krautzig 2008, Klinke R., Pape et al. 2005)

Die Blutgerinnung ist ein komplexes System. Zwei Komponenten des komplexen Systems sind beim HELLP Syndrom pathologisch verändert: die Thrombozyten und die Leber.

1.2 Thrombozyten

1.2.1 Allgemeines zu den Thrombozyten

Die Thrombozyten entstehen durch Abschnürungen aus Megakaryozyten, welche aus den myeloiden Vorläuferzellen stammen. Die Vorläuferzellen entwickeln sich aus pluripotenten Stammzellen, die im Erwachsenenalter im roten Knochenmark gebildet werden. (Klinke R., Pape et al. 2005)

Die folgende Grafik verdeutlicht den „Stammbaum“ der Thrombozyten.

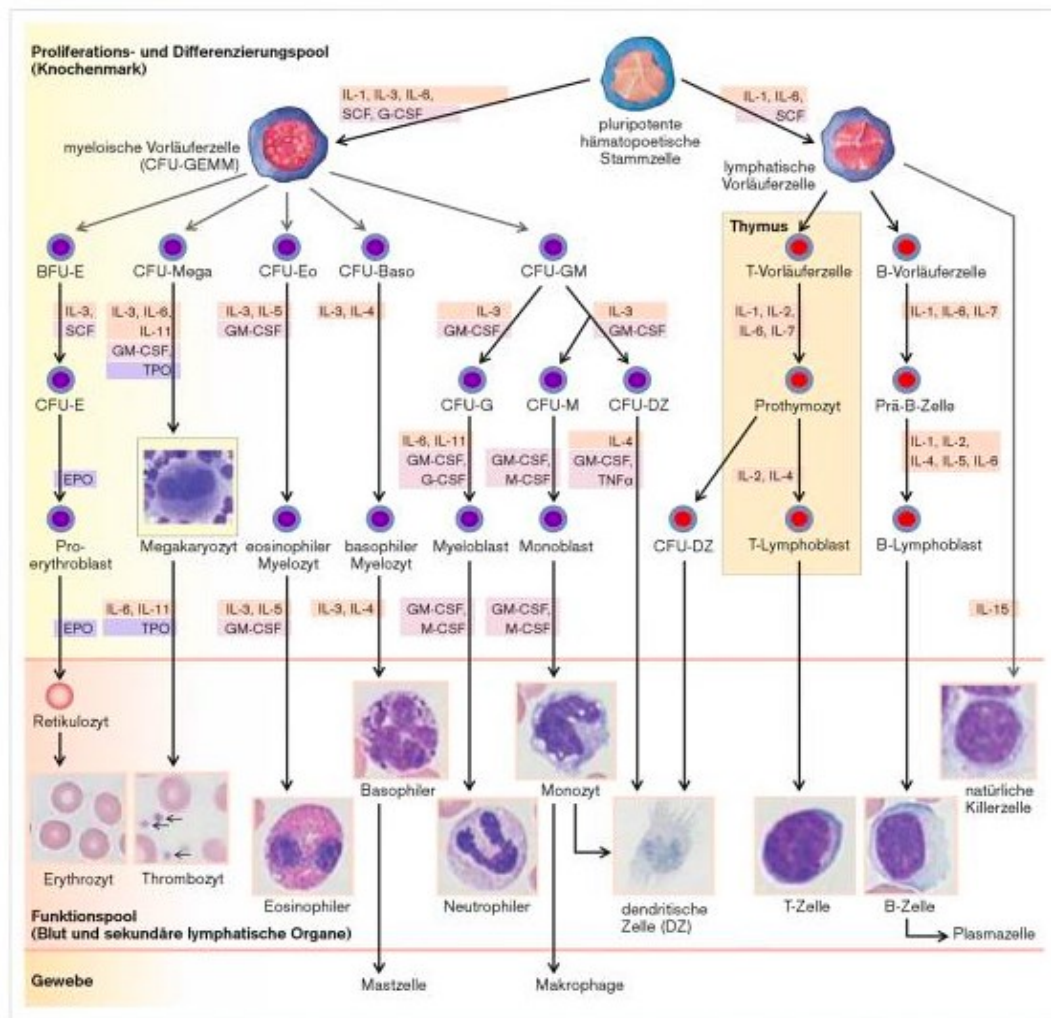


Abbildung 1 „Stammbaum“ vom Thrombozyten (© „Physiologie“, Silbernagl, Thieme 2014 (Pape, Kurtz et al. 2014))

Die durchschnittliche Lebensdauer eines im Blut zirkulierenden Thrombozyten beträgt 7 – 10 Tage. Unter physiologische Bedingungen sollten zwischen 170.000 und 400.000 Thrombozyten/ μl Blut zirkulieren. (Renz-Polster, Krautzig 2008, Neumeister, Besenthal et al. 2008)

Die Thrombozytopenie bezeichnet einen Mangel an Blutplättchen im Blut. Bei einer Zahl unter 150.000 / μl Blut spricht man von einer Thrombozytopenie. Diese kann mit Komplikationen, wie Störungen der initialen Blutstillung, einhergehen. Eine schwere Thrombozytopenie definiert sich mit einem Wert von unter 50.000 / μl Blut, hier können spontane Blutungen, Petechien, Ekchymosen und Schleimhautblutungen auftreten. (Klinke R., Pape et al. 2005, Renz-Polster, Krautzig 2008)

1.2.2 Thrombozytenfunktion

Klinke, Pape et al. (Klinke R., Pape et al. 2005) erklären die Funktion der Thrombozyten folgend: wenn keine Verletzung vorliegt zirkulieren die Thrombozyten im Blut und sind eigentlich „aufgaben- bzw. funktionslos“. Die Tatsache, dass Thrombozyten durch unverletztes Endothel nicht aktiviert werden, ist auf die besonderen Eigenschaften der Glykokalix der Endothelzellmembran zurückzuführen, für die die Thrombozyten keinen Rezeptor besitzen. Des Weiteren geben intakte Endothelzellen Faktoren in das Gefäßlumen ab, welche eine Aktivierung der Thrombozyten verhindern. Die drei hemmenden Produkte der Endothelzellen sind:

- Prostacyclin: ein Eicosanoid, welches von den Endothelzellen gebildet wird,
- Stickstoffmonoxid (NO) und
- Heparin, welches die Bildung und Aktivität von Thrombin hemmt.

Wenn es zu einer Verletzung des Gefäßes kommt, werden subendotheliale Kollagenfasern freigelegt, an welche sich die Thrombozyten sofort anheften. Der Prozess der Adhäsion erfolgt mit Hilfe eines Proteins: dem von Willebrand Faktor (vWF).

Nach Anlagerung der Thrombozyten kommt es zur Aktivierung der selbigen. Dieser Prozess besteht im wichtigen aus drei Ereignissen:

- **Sekretion verschiedener Stoffe:** Agonisten - wie ADP, Thromboxan A₂ und Serotonin werden sezerniert, um weitere Thrombozyten zu aktivieren. Dadurch werden die Thrombozyten klebrig und es bildet sich der Thrombozytenpfropf (ein sogenannter „weißer Thrombus“).
- **Formveränderung:** aus glatten, scheibenförmigen Thrombozyten entstehen kugelige Gebilde mit langen Pseudopodien (Fortsätzen). Dadurch verzahnen sich die aktivierten, aggregierten Thrombozyten untereinander. Mit der Formveränderung geht die Sekretion von weiteren Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor V, Faktor VIII), „Klebstoffe“ und Wachstumsfaktoren einher.
- **Aggregation der Blutplättchen:** durch die zwei zuvor genannten „Schritte“ und die Aggregation der Thrombozyten werden - durch spezielle Stoffwechselwege - noch weitere Substanzen gebildet. Die zwei essentiellsten sind das Thromboxan A₂ und der Platelet Activating Factor (PAF). Ersteres wirkt vaskonstriktorisch und verengt somit die verletzte Stelle. Zweiteres kann unter anderem auch als Kommunikationsmittel zwischen den Zellen angesehen werden und über diesen Weg noch mehr Thrombozyten zur Bildung eines Thrombozytenpfropfs anlocken.

Wenn zuvor genannte Prozesse erfolgt sind, entsteht der Thrombozytenpfropf und die primäre Hämostase ist abgeschlossen. Dieser Vorgang sollte unter physiologischen Bedingungen zwischen 2 und 4 Minuten dauern.

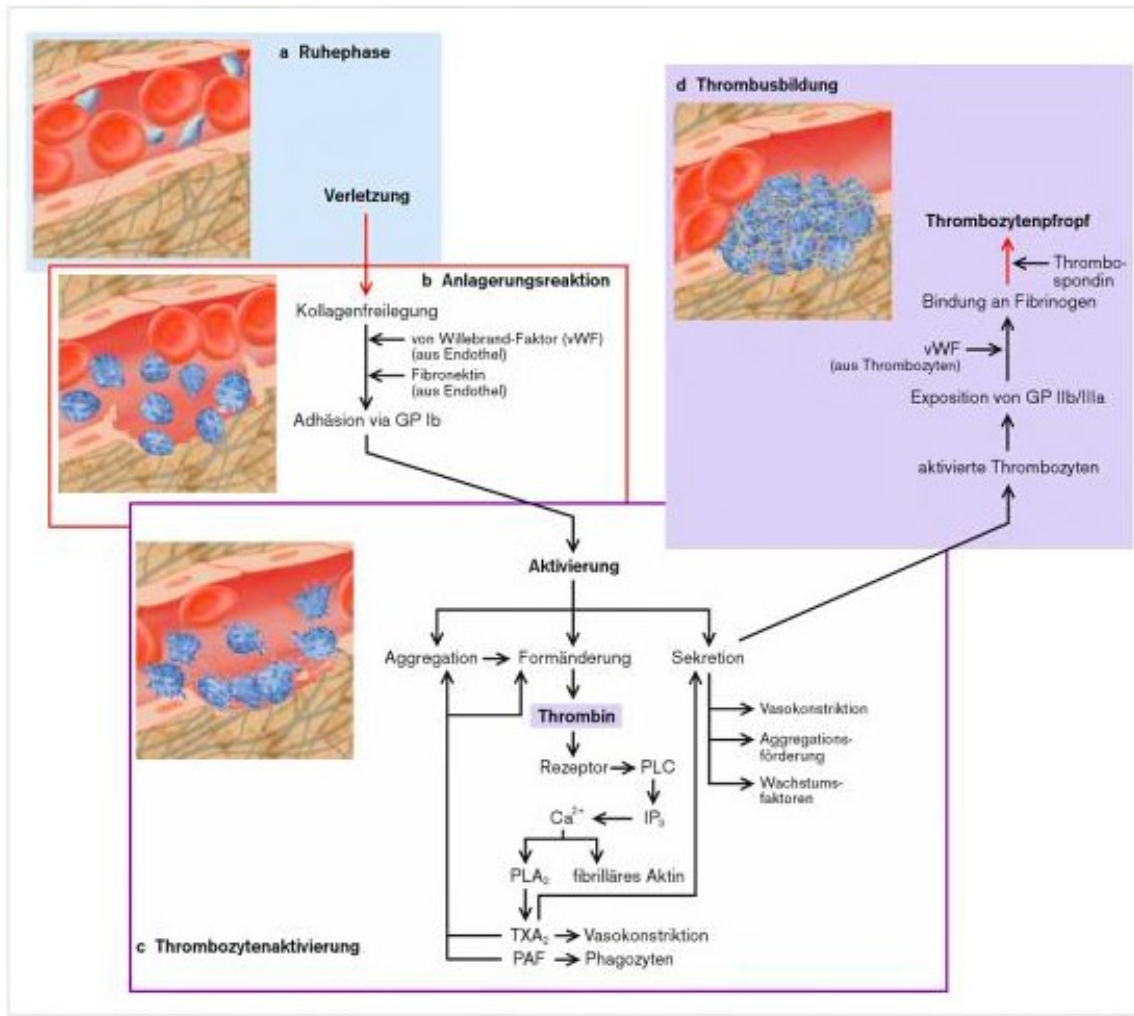


Abbildung 2 Bildung des Thrombozytenpfopfs (© „Physiologie, Silbernagl, Thieme 2014) (Pape, Kurtz et al. 2014)

1.2.3 Pathologien der Thrombozyten

Laut Renz – Polster, Krautzig, Kochs, Adams, Klinke und Pape (Renz-Polster, Krautzig 2008, Kochs E, Adams H.A. et al. 2008, Klinke R., Pape et al. 2005) kann es durch folgende Pathologien zu einer Verlängerung der Blutungszeit kommen:

- **Thrombozythopathie:** Funktionsuntüchtigkeit der Blutplättchen
- **Thrombozytopenie:** eine zu geringe Zahl von Thrombozyten. Eine schwere Thrombozytopenie liegt bei einem Wert von unter 50.000/ µl Blut vor.

- **von Willebrand – Jürgens – Syndrom:** Fehlen des vWFs durch einen (kongenitalen) Mangel.

1.2.4 Gerinnungstests und deren Interpretation

Die am häufigsten verwendeten Gerinnungstests sind der „Quick – Wert“, die Thrombinzeit (PTZ) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT). Die folgende Tabelle zeigt die Interpretation der verschiedenen Testergebnisse und deren wahrscheinliche Ursache der Blutungsneigung.

Tabelle 1 Gerinnungstest und deren (wahrscheinliche) Ursache(n) einer Blutungsneigung (Klinke R., Pape et al. 2005)

Quick Wert	PTT	TZ – Zahl	Blutungszeit	wahrscheinliche Ursache einer Blutungsneigung
○	○	○	○	vaskuläre Ursache, Faktor XIII Mangel
↓	○	○	○	Faktor VII Mangel
○	↑	○	○	Heparinabgabe, Faktormangel VIII, IX, XI, XII, HMK
○	○	↓	↑	Thrombozytopenie
↓	↑	○	○	Cumaringabe, Vit. – K – Mangel, Faktormangel I, II, V, X
○	↑	○	↑	v. W. Jürgens – Syndrom
↓	↑	↓	↑	Leberschaden, Verbrauchskoagulopathie, Sepsis
Legende: ↑ = verlängert; ↓ = erniedrigt; ○ = normal				

Tabelle 1 stellt zweierlei dar: Erstens wird gezeigt, dass bei einer Thrombozytopenie die Standard – Gerinnungstest versagen. Lediglich die Thrombozytenzahl ist herabgesetzt und die Blutungszeit verlängert (abhängig vom Ausmaß der Thrombozytopenie). Zweitens zeigen die Testverfahren sehr gut einen Leberschaden und eine Verbrauchskoagulopathie an. Diese zwei Zeilen wurden in der Tabelle hervorgehoben, da ein essentieller Zusammenhang zum HELLP – Syndrom besteht.

Im Folgenden werden kurz die zuvor erwähnten Gerinnungstests dargestellt. Hierfür dient die Tabelle 2.

	Quick - Wert	PTT	TZ – Zahl
Norm Wert	70 – 120%	methodenabhängig	140.000 – 440.000/ µl Blut
Durchführung	Globaltest des extrinsischen Systems. Patientenplasma wird Thromboplastin und Calcium zugesetzt.	Globaltest des intrinsischen Systems. Patientenplasma wird ein Oberflächenaktivator, ein Phospholipid und Calcium werden zugesetzt.	
Pathologisch bei	Faktor V und VII Mangel, Vit. K Mangel, Leberschaden	Heparin – Therapie häufigste Ursache für eine PTT Verlängerung.	

Tabelle 2 Gerinnungstests, deren Normwerte, Durchführung und Hinweis für Störung bei pathologischen Ergebnis (Renz-Polster, Krautzig 2008)

1.3 Leber

1.3.1 Allgemeines zur Leber

Die Leber ist das zweitgrößte Organ im menschlichen Körper und hat ein sehr vielseitiges Aufgabengebiet. Zu ihren Aufgaben gehört eine Vielzahl an Stoffwechselreaktionen (z.B. Harnstoffsynthese), das Speichern und kontrollierte Abgeben von Nährstoffen (Kohlenhydrate, Mineralien, Vitamine, Lipide), sowie die Funktion als Ausscheidungsorgan (Bilirubin). Die Leber hat Aufgaben im Bereich der Blutgerinnung (z.B. Synthese von Gerinnungsfaktoren).

(Renz-Polster, Krautzig 2008, Klinker R., Pape et al. 2005)

1.3.2 Gerinnungsfaktoren

In der Leber werden beinahe alle Faktoren für die Blutgerinnung gebildet, lediglich Faktor VIII und vWF werden (auch) durch die Endothelzellen gebildet. (Renz-Polster, Krautzig 2008, Klinker R., Pape et al. 2005) Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die Faktoren, welche bei der Blutgerinnung involviert sind:

Faktor (Nummer)	(Eigen-) Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Gewebethromboplastin
IV	Ionisiertes Ca ²⁺
V	Akzeleratorglobulin
VII	Proconvertin
VIII	Antihämophiles Globulin A
IX	Antihämophiles Globulin B
X	Stuart – Prower – Faktor
XI	Plasma – Thromboplastin – Antecedent
XII	Hageman – Faktor
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor
-	Präkallikrein
-	Hochmolekulares Kininogen (HMK)

Tabelle 3 Überblick über die Gerinnungsfaktoren (Klinker R., Pape et al. 2005)

Eventuelle Schäden der Leberfunktion führen zu Blutgerinnungsstörungen.

1.3.3 Leberenzyme

Die Enzyme werden in den Hepatozyten gebildet und sind in den einzelnen Zonen der Leberläppchen nicht gleichmäßig verteilt (metabolische Heterogenität). Bereits bei einfachen Membranpermeabilitätsstörungen treten die frei im Zytoplasma vorkommenden Enzyme in das Plasma über. Die in den Zellorganellen (Mitochondrien z. B.) befindlichen Enzyme sind erst bei Zelluntergang im Plasma nachweisbar. Dies erlaubt den Ausmaß des Leberschadens abzuschätzen. (Klinke R., Pape et al. 2005, Renz-Polster, Krautzig 2008)
Typische Indikatoren (Transaminasen) sind für eine Schädigung der Leberzellen, als auch für das HELLP Syndrom von Relevanz: GOT, GPT, LDH.

- **GOT:** 1/3 im Zytosol und 2/3 in Mitochondrien lokalisiert. Dieses Enzym ist nicht leberspezifisch, es steigt auch bei Herzinfarkt und Muskeltraumen an.
- **GPT:** leichte Störungen der Membranpermeabilität führt zu Anstieg im Serum. Das GPT liegt in löslicher Form im Zytoplasma. Es ist ein leberspezifisches Enzym.
- **LDH:** liegt in der Leber ausschließlich im Zytosol. LDH findet sich auch in anderen Zellen und ist somit nicht rein Leber spezifisch.

(Renz-Polster, Krautzig 2008, Herold 2013)

1.4 HELLP Syndrom

1.4.1 Definition

„HELLP“ ist ein Akronym, beschreibend für den Symptomenkomplex welcher sich klinisch präsentiert und steht für:

H	hemolysis	eine mikropathische, hämolytische Anämie
EL	elevated liver enzymes	pathologische Erhöhung der Leberenzyme
LP	low platelet count	Thrombozytopenie in verschiedenen Abstufungen

(Wacker J, Sillem M et al. 2007)

1.4.2 Allgemeines zum HELLP Syndrom:

Das HELLP Syndrom gehört zu der Gruppe der „Gestosen“, wie die Präeklampsie/Eklampsie. Manche Autoren sehen es als eigenständiges Krankheitsbild.

(Uhl B 2006, Wacker J, Sillem M et al. 2007, Distler W., Riehn A. 2006, Stauber, Weyerstahl 2007)

1.4.3 Prävalenz/ Ätiologie

Die Prävalenz für ein HELLP Syndrom liegt bei unter 1% aller Lebendgeburten. (Wacker J, Sillem M et al. 2007)

Die Inzidenz ein HELLP Syndrom zu entwickeln liegt bei Schwangeren mit Präeklampsie bei 10 – 14% und bei Patientinnen mit Eklampsie bei bis zu 30%. (Schneider H., Husslein P. et al. 2006)

Die Präeklampsie – zu der auch das HELLP Syndrom gezählt wird - weist eine ethnische Häufung auf: schwarzafrikanische und indische Frauen haben ein höheres Risiko. (Stauber, Weyerstahl 2007)

1.4.4 Mortalität

Die Mortalitätsrate liegt seit 1990 in Westeuropa bei der Mutter bei circa 1 % und für das Kind bei 5 – 16 %. Weltweit ist diese Zahl jedoch höher. (Uhl B 2006)

10 – 15% aller mütterlichen Todesfälle stehen im Zusammenhang mit einer Präeklampsie/ Eklampsie. (Lo, Mission et al. 2013)

1.4.5 Pathophysiologie des HELLP Syndroms:

Cunning et al. hat bereits 1985 (Cunningham, Lowe et al. 1985) das Vorhandensein von Spährozyten und Retikulozyten im peripheren Blutausschrieb beschrieben. Diese Veränderung der roten Blutkörperchen und die damit ausgelöste Hämolyse führten die Autoren auf eine Mikroangiopathie zurück. Diese ist durch Veränderung der Endothelzellen, verstärkte Thrombozytenaggregation und vermehrte Fibrinablagerung verursacht. Die geschilderten Veränderungen der Membran der Erythrozyten führt laut Gamzu et al. (Gamzu, Rotstein et al. 2001) bei Patientinnen mit HELLP zu einer der pathologischen Hyperkoagulabilität.

Harlow et al (Harlow, Brown et al. 2002) zufolge entwickelt sich die Thrombozytopenie aus einer vermehrten Aktivität der Thrombozyten, aus einer erhöhten Thrombozytenaggregation und dem daraus resultierenden gesteigerten Verbrauch der Thrombozyten. Daraus folgt eine verkürzte Lebensdauer der Thrombozyten und eine Zunahme des Thrombozytenvolumens. Dies hat zur Folge, dass vermehrt Thrombopoietin bei Schwangeren mit HELLP Syndrom vorhanden ist und dadurch erklärt sich eine reaktive Thrombozytose mit einem erhöhten Risiko für eine Thrombose.

„Es ist unstrittig, dass die gefundenen Leberveränderungen und Hämatome typisch für das Vorliegen eines HELLP- Syndroms sind und dass nach Manas et al. (1985) und Rosen et al. (2003) diese klinisch nicht auffälligen Hämatome in der Leber häufiger als früher vermutet werden. (Wacker J, Sillem M et al. 2007)“

Wenn die zuvor beschriebenen Mechanismen (intravasale Gerinnungsaktivierung, Endotheldysfunktion, erhöhter Thrombozytenverbrauch) nicht frühzeitig durchbrochen werden, so kann es innerhalb von Stunden zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kommen. Daraus folgend zu einer Verbrauchskoagulopathie mit tödlichen Blutungskomplikationen sowie zu einem Multiorganversagen (MOV). (Wacker J, Sillem M et al. 2007)

Die erhöhten Leberenzyme erklären sich durch eine hypoxische Leberzellschädigung, die sich histologisch durch periportale Leberzellnekrosen äußert. (Schneider H., Husslein P. et al. 2006)

1.4.6 Klinik

Die Symptome bei Schwangeren mit HELLP Syndrom sind unspezifisch. Des Öfteren wird über allgemeines Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen, epigastrische Beschwerden/ Schmerzen, sowie eine rasche Gewichtszunahme und/ oder generalisierte Ödeme berichtet. (Schneider H., Husslein P. et al. 2006) Des Weiteren können auch Kopfschmerzen, Sehstörungen (Augenflimmern), Haut- und Schleimhautblutungen, Somnolenz und Ikterus als mögliche klinische Symptome hinzukommen. (Distler W., Riehn A. 2006)

Der rechtsseitige Oberbauchschmerz wird als Leitsymptom bei Schwangeren mit Verdacht auf HELLP Syndrom angesehen. Die folgende Abbildung zeigt eine weitere Auswahl an Symptomen, welche schwangere Patientinnen mit HELLP Syndrom haben können.



Abbildung 3 Klinische Symptomatik bei HELLP Syndrom Patientinnen (Wacker J, Sillem M et al. 2007)

Zu beachten gilt, dass eine (signifikante) Proteinurie in 5 – 15 % und die Hypertonie in bis zu 20% der Fälle fehlen kann. Es können auch beide Symptome fehlen. (HELLP sine prae eclampsia) (Sibai 2004)

Die Höhe der spezifischen, labordiagnostischen HELLP – Parameter korrelieren nicht mit der Schwere der Erkrankung. Dennoch ist die Labordiagnostik ein essentieller klinischer Befund, denn das HELLP Syndrom definiert sich durch einzelne, pathologische Laborparameter. Diese Parameter sind - im Detail - in der Tabelle 4 angeführt. Laut Magann und Martin (Magann, Martin Jr 1999) besteht bei den angegebenen pathologischen Werten bereits eine erhebliche Gefahr für Mutter und Kind.

Laborparameter	Referenzwert/ Normwerte ¹	Pathologische Werte
Thrombozyten	140.000 – 345.000 / μ l	< 50.000 / μ l
LDH	< 250 U/l	> 1400 U/l
GOT	bis 32 U/l	> 150 U/l
GPT	bis 31 U/l	> 100 U/l
Harnsäure	bis 6 mg/dl	> 7,8 mg/ dl
CPK	bis 170 U/l	> 200 U/l
Kreatinin	bis 0,9 mg/dl	> 1.0 mg/dl

Tabelle 4 Laborparameter bei HELLP Syndrom deren Normwerte und Pathologien

Die Missipi - und Tennessee - Klassifikation des HELLP Syndroms haben sich etabliert. Die genauen Kriterien der beiden Klassifikationen werden in Abbildung 3 dargestellt.

Mississippi-Klassifikation	Tennessee-Klassifikation
Thrombozytopenie Kategorie 1: <50.000/ μ l Kategorie 2: >50.000 bis <100.000/ μ l Kategorie 3: >100.000 bis <150.000/ μ l Hämolyse und Leberenzyme LDH >600U/l GOT/GPT >40 IU/l	Komplettes HELLP-Syndrom: <100.000/ μ l Thrombozyten LDH >600 U/l GPT >70 IU/l Inkomplettes HELLP-Syndrom: Einer oder zwei der genannten pathologischen Laborwerte vorhanden

Abbildung 4 Mississippi – und Tennessee Klassifikation (Wacker J, Sillem M et al. 2007)

Die nachfolgende Abbildung beschreibt die Veränderung der Laborparameter beim HELLP Syndrom:

¹ Referenzwerte aus: (Herold 2013)

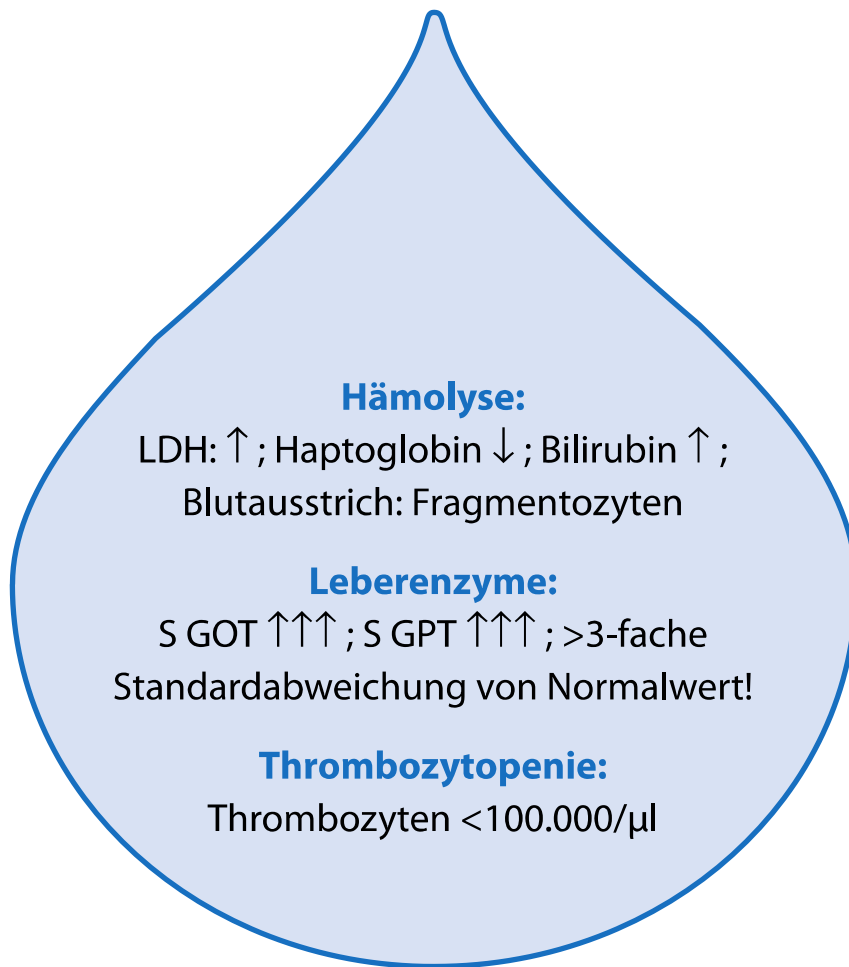


Abbildung 5 Veränderungen der Laborparameter bei HELLP Syndrom (Wacker J, Sillem M et al. 2007)

1.4.7 Differentialdiagnosen zu HELLP

Folgende Erkrankungen werden oft anstelle eines HELLP Syndroms diagnostiziert.

- Gastroenteritis
- Appendizitis
- Hyperemesis gravidarum
- Ulcus duodeni
- Cholezystolithiasis
- Hepatitis
- Urolithiasis
- Pyelonephritis
- Diabetes insipidus
- akute Schwangerschaftsfettleber
- Systemischer Lupus Erythemadodes
- Hämolytisch urämisches Syndrom
- Thrombotische – thrombozytopenische Purpura
- Idiopathische Thrombozytopenie

Deswegen sollte immer, sobald eine schwangere Patientin mit den oben erwähnten Symptomen vorstellig wird, als erstes ein Labor abgenommen werden, damit aus einer Differentialdiagnose keine Fehldiagnose wird!

(Wacker J, Sillem M et al. 2007, Stauber, Weyerstahl 2007)

Folgende Abbildung verdeutlicht anhand von Symptomen und Laborwerten die Unterscheidung zwischen HELLP, HUS und TTP:

Kriterien	HELLP	TTP	HUS
Hämolyse	++	+++	+++
Transaminasen	++	(+)	(+)
Thrombozytopenie	++	+++	+++
Hypertonie	++ ¹	(+)	sekundär +
Proteinurie	+++	+	++
Fieber	-	(+)	+ variabel
Niereninsuffizienz	+ → +++	+	+++
neurologische Symptomatik	+ → +++	+++	+ variabel
Ikterus	(+)	++	++
Andere	DIG	große von-Willebrand Multimere	Wochenbett

TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom, DIG = disseminierte intravasale Gerinnung, ¹85 – 95 %, ²60 %

Abbildung 6 Unterscheidung HELLP, TTP und HUS anhand der Klinik und den Laborparametern (Uhl B 2006)

1.4.8 Komplikationen und Therapie des HELLP Syndroms

Die Ursachen der Erkrankung sind nicht vollständig geklärt, der Verlauf und Schweregrad nicht vorhersehbar und somit steht eine symptomatische Therapie im Vordergrund.

An folgende Komplikationen seitens der Mutter muss gedacht und frühzeitig therapeutisch interveniert werden:

- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Vorzeitige Plazentalösung (20% der Fälle)
- Lungenödem (4,5 % der Fälle)
- Akutes Nierenversagen (8% der Fälle)
- Subkapsuläres Leberhämatom (1,5 – 1,8% der Fälle)
- Intrazerebrale Blutung (5% der Fälle)/ Apoplektischer Insult
- Hirnödem

- Larynxödem
- intrauterine Asphyxie

(Schneider H., Husslein P. et al. 2006, Wacker J, Sillem M et al. 2007)

Bei Verdacht auf ein subkapsuläres Leberhämatom ist eine MRI - oder Ultraschall - Untersuchung indiziert. Ein Leberhämatom kann antepartal sowie auch postpartal rupturieren und somit innerhalb kürzester Zeit zu einer vitalen Bedrohung werden. Eine Ruptur geht mit einer hohen Sterblichkeit für Mutter und Kind einher.

Klinisch stehen der Schulter- als auch der Flankenschmerz im Vordergrund, ebenso können Schockzeichen auftreten. (Hypovolämischer Schock durch intracorpalen Blutverlust.)

Folgende Punkte gilt es bei einem HELLP abzuklären:

- Es sollte immer geprüft werden ob eine Entbindung notwendig ist. (prim. Sectio)
- Stabilisierung der Mutter und Lungenreifung durch Kortikosteroide sollte vor der 35. SSW abgeschlossen sein.
- Patientinnen mit HELLP Syndrom bedürfen einer intensivmedizinischen Überwachung mit genauer Flüssigkeitsbilanzierung, Monitorisierung (Blutdruck, EKG, Pulsoxymetrie, Atemfrequenz), neurologischem Status (Hyperreflexie), Augenhintergrundkontrolle und BGA (arteriell). Der Fetus muss mittels CTG überwacht werden. (Schneider H., Husslein P. et al. 2006, Stauber, Weyerstahl 2007, Distler W., Riehn A. 2006)

Bei Schwangeren ist der Blutdruck stets zu messen, denn bereits eine Erhöhung um 20 – 30mmHG (im Verlauf) kann ein Hinweis für eine leichte Präeklampsie/ Eklampsie sein.

(Brown, Lindheimer et al. 2001) Wenn die Erkrankung diagnostiziert wurde, dann ist es essentiell den Blutdruck zu überwachen, um (a) den Schweregrad der Erkrankung definieren zu können und (b) frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können.

Auch eine Funduskopie im Rahmen einer augenärztlichen Kontrolle ist obligatorisch, da jene bei einer HELLP Syndrom Patientinnen pathologisch verändert sein kann. Die Netzhautarterien sind eng und bei einer schweren Verlaufsform kommt es zu Blutungen und einem Netzhautödem, bedingt durch die Hypertonie.

(Stauber, Weyerstahl 2007)

1.4.8.1 Medikamentöse Therapie des HELLP Syndroms

Die medikamentöse Therapie ist eine symptomatische Behandlung und gliedert sich wie folgt auf:

	Medikament	Applikationsart	Dosierung
Antikonvulsiv	Magnesiumsulfat	i.v.	initial 4 – 6 g ad KI (langsam), Erhaltungsdosis 1 g/h ü. Perfusor
Antihypertensive Therapie	Nifedipin (1. Wahl)	p.o./ s.l.	initial 5mg, Wdh. nach 20 Minuten
	Urapidil (1. Wahl)	i.v.	initial 6,25 mg (langsam), dann 3 – 24 mg/h ü. Perfusor
	Dihydralazin (2. Wahl)	i.v.	initial 5 mg (langsam), dann 2 – 20 mg/h ü. Perfusor
Lungenödem	Furosemid	i.v.	10 – 20 mg, Wdh. möglich bei Volumengabe von 500ml
gestörte Hämosta	Gefrierplasma Fibrinogen 120mg%	i.v.	---

Tabelle 5 Medikamentöse Therapie bei HELLP Syndrom (Duley, Henderson-Smart et al. 2006, Wacker J, Sillem M et al. 2007)

Auch der Einsatz von Glukokortikoiden ist mittlerweile Standard. Mit dieser Therapie will man eine Prolongation der Schwangerschaft und damit eine Lungenreifung vor der 35.

SSW erreichen. Hierfür werden folgende Kortisonpräparate verwendet:

- Methylprednisolon: 32mg/ d i.v.
- Dexamethason 2 – 3 mal 10mg/ d i.v.

Bei Methylprednisolon muss zusätzlich eine Lungenreifung mit z.B. Betamethason durchgeführt werden, da Methylprednisolon nur bedingt plazentagängig ist. (Martin, Rose et al. 2006)

Neben der Förderung der Lungenreife, haben die Kortisonpräparate auch einen positiven Einfluss auf die Stabilisierung der Thrombozytenzahl. Allerdings hat eine randomisierte Doppelblindstudie gezeigt, dass die Therapie mit Dexamethason keinen signifikanten Einfluss auf die Thrombozyten hat. (Fonseca, Méndez et al. 2005)

1.4.8.2 Geburtshilfliches Management

Die Indikation zur Entbindung wird aufgrund von fetalen oder maternalen Komplikationen gestellt.

Im Umfeld einer intensivmedizinischen Überwachung ist eine Verlängerung der Schwangerschaft bei Frühgeburtlichkeit vor der 32. SSW für die Lungenreifung sinnvoll. Ein Abbruch der Schwangerschaft ist bei schwerer Eklampsie, einen eklamptischen Anfall oder schwerwiegenden Komplikationen (DIC, NINS, z.B.) indiziert.

Bei diagnostizierten, schweren HELLP Syndrom ist eine Entbindung nach der 34. SSW zu empfehlen.

(Kuse-Föhl S., Klockenbusch W., Rath W., Schauf B., Schlembach D., Stepan H., Walther T. 2013)

1.4.9 Wiederholungsrisiko

Das Risiko bei der nächsten Schwangerschaft wieder ein HELLP Syndrom zu entwickeln beträgt 12,8 %. (Leeners, Neumaier-Wagner et al. 2011)

Das individuelle Wiederholungsrisiko hängt auch entscheidend von den Begleitfaktoren, (BMI >30; chronische, vorbestehende Hypertonie; vorbestehender Diabetes Mellitus; Nierenerkrankungen; Thrombophilie z.B.) sowie dem Schweregrad des HELLP Syndroms und dem Gestationsalter ab. (Mostello, Kallogjeri et al. 2008)

Das Risiko eine andere hypertensive Schwangerschaftserkrankung zu entwickeln ist, nach einem HELLP Syndrom oder einer Eklampsie deutlich erhöht (30,4 %). Dennoch muss klargestellt werden, dass ein HELLP Syndrom keine Kontraindikation zu Folgeschwangerschaften darstellt. (Kuse-Föhl S., Klockenbusch W., Rath W., Schauf B., Schlembach D., Stepan H., Walther T. 2013)

Zur Prophylaxe wird empfohlen, eine „low - dose Aspirin“ (75 – 150mg/d) von der 12. bis zur 34. SSW in der Folgeschwangerschaft zu verabreichen.(Bujold, Roberge et al. 2010)

1.5 Thrombelastogramm/ Thrombelastographie

1.5.1 Historische Entwicklung

Das Thrombelastogramm (TEG) wurde 1948 von Hartert erfunden und entwickelt. Diese Erfindung war anfangs extrem empfindlich gegenüber Erschütterungen, sodass das System sich nicht durchsetzen konnte. Am Beginn des 19. Jahrhunderts haben ein Medizin- und ein Technikstudent das System weiterentwickelt. Dieses System ist bekannt unter dem Namen ROTEM®.

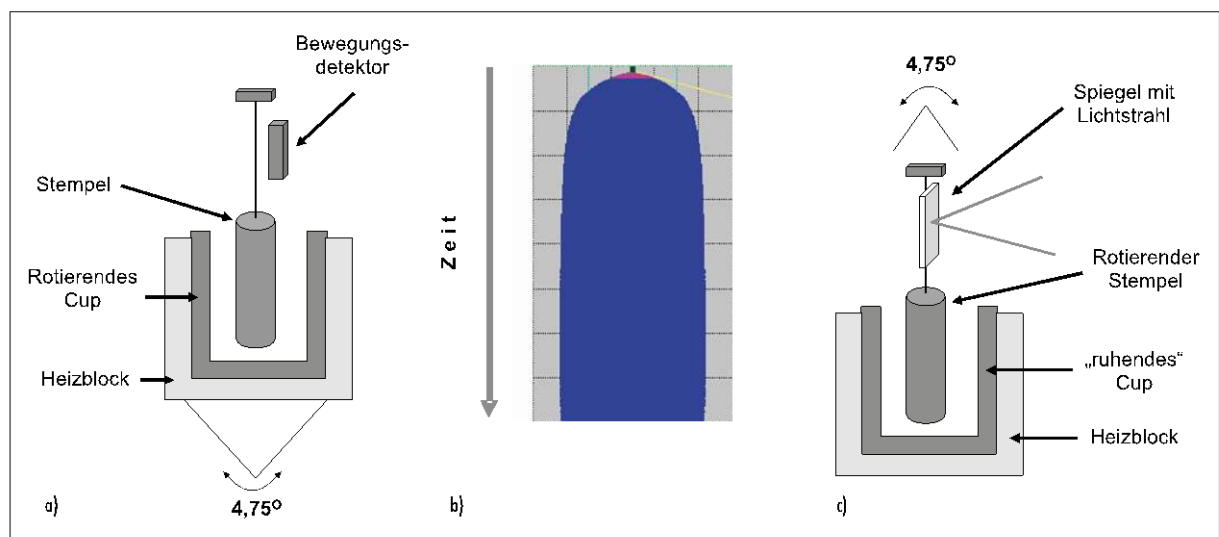


Abbildung 7 Vergleich TEG (a) mit ROTEM® (c) und eine Normkurve des Messverfahrens (b) (Lang, von Depka 2006)

Während beim TEG die Küvette um den Stempel rotiert (in 4,7° alternierend), so dreht sich beim ROTEM® – System der Stempel in der Küvette. Das ROTEM® ist praktisch unempfindlich gegenüber Erschütterungen. Aus diesem Grund etablierte sich ein patientennahes diagnostisches Instrumentarium, vor allem im perioperativen Bereich. Das TEG/ ROTEM® ist ein Vollblutverfahren mit dem der gesamte Gerinnungsprozess inklusive Gerinnsselfestigkeit erfasst werden kann.

(Hartert 1948, Lang, von Depka 2006)

1.5.2 Verfahren/ Testablauf

Es wird Vollblut (Rekalzifiziertes Citratblut) in eine Küvette gegeben, in welche ein rotierender Stempel eintaucht. Die einsetzende Gerinnung und die damit verbundene eingeschränkte Beweglichkeit des Stempels wird elektronisch auf einer Kurve über die Zeit aufgezeichnet.

Im Detail: Der Abstand zwischen Stempel und Küvette beträgt 1 mm. Wenn das Blut gerinnt, bilden sich Fibrinfäden, welche den Ausschlag des Stempels verändern wobei eine Kurve über die Zeit unabhängig vom Testverfahren aufgezeichnet wird.

Zu den Anfängen von TEG wurde natives Vollblut verwendet, welches über die Oberflächenaktivierung durch Stempel und Küvette zur Gerinnung gebracht wurde. Aktuell ist die Verwendung von Citratblut Standard. Dieses wird mit definierten Aktivatoren zur Gerinnung gebracht wird.

(Kochs, Adams et al. 2008, Lang, von Depka 2006)

1.5.3 Interpretation der Ergebnisse

Beim TEG wird eine Kurve über die Zeit aufgezeichnet. In der X – Achse wird die Zeit (in Minuten) und auf der Y – Achse wird der Ausschlag (in mm) des Stempels angegeben. Die Y – Achse spiegelt die Festigkeit, also die beginnende Gerinnung des Blutes wider. (Spannagl 2008) Die positive und negative Kurve ergeben sich aus der um $4,75^\circ$ alternierenden Bewegung des Stempels (ROTEM®) oder des Gefäßes (TEG). (Lang, von Depka 2006)

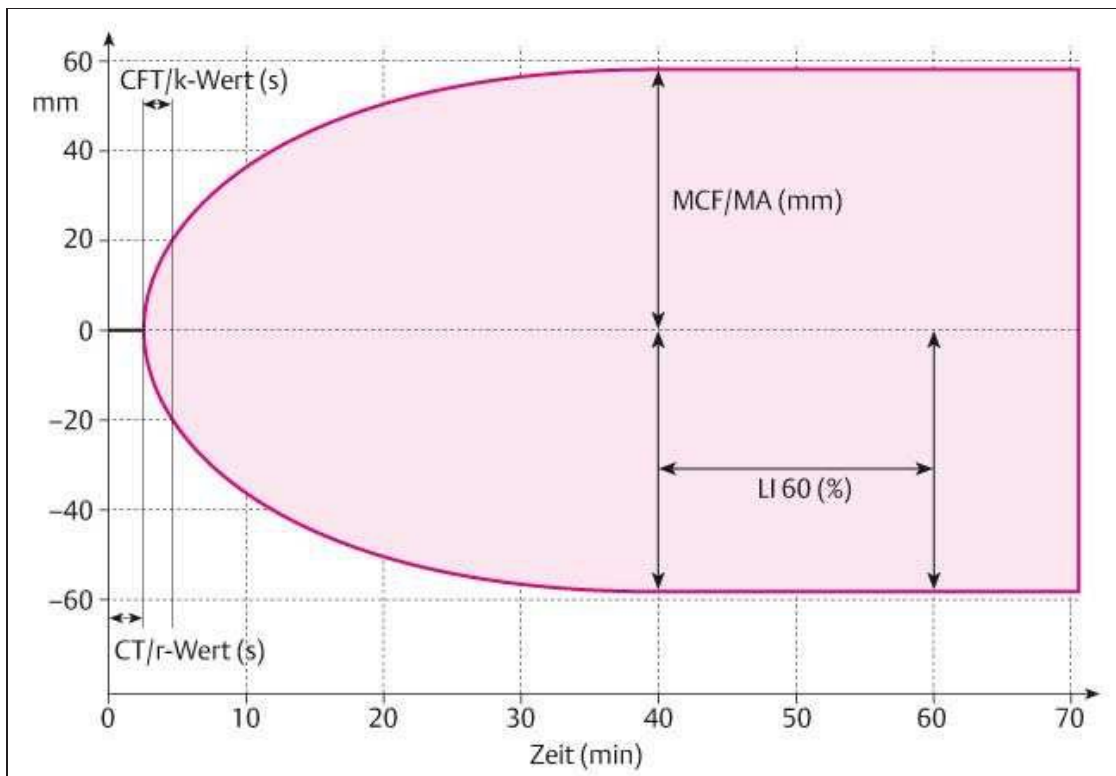


Abbildung 8 Norm – Kurve der Thrombelastographie (Kochs, Adams et al. 2008)

Folgende Messgrößen können aus der Kurve gelesen werden:

Gerinnungsaktivierung und Fibrinpolymerisation	
Coagulation Time (CT)/ r – Wert	Zeitintervall [ZI] von Zugabe des Aktivators bis zur Gerinnselbildung
Clot Formation Time (CFT)/ k – Wert	ZI von Beginn der Gerinnselbildung bis zu einer Amplitudenhöhe von 20mm
Gerinnselfestigkeit	
Maximum Clot Firmness (MCF) / maximale Amplitude (MA)	Maximale Kurvenamplitude
Kinetik der Gerinnselbildung	
Alphawinkel / Alpha Angle	Anstieg der Messkurve als Winkel zwischen Mess- und Zeitkurve.
Fibrinolyse	
Lyse Index (LI)	Kurvenamplitude nach 30/ 60 Minuten in Bezug zur maximalen Kurvenamplitude in Prozent
Ein LI <85% wird als Hyperfibrinolyse definiert	

Tabelle 6 Parameter aus dem TEG (Lang, von Depka 2006)

Folgende Werte des Thrombelastogramms sind als physiologisch, also als Normwerte zu betrachten:

- r-Wert: 7 – 15 Minuten
- k – Wert: 2,5 – 5 Minuten
- max. Amplitude: 45 – 60 mm
- Alphawinkel: 60°

(Heck, Fresenius 2007)

Folgende Abbildung zeigt schematisch die möglichen Resultate und deren Interpretation(en):

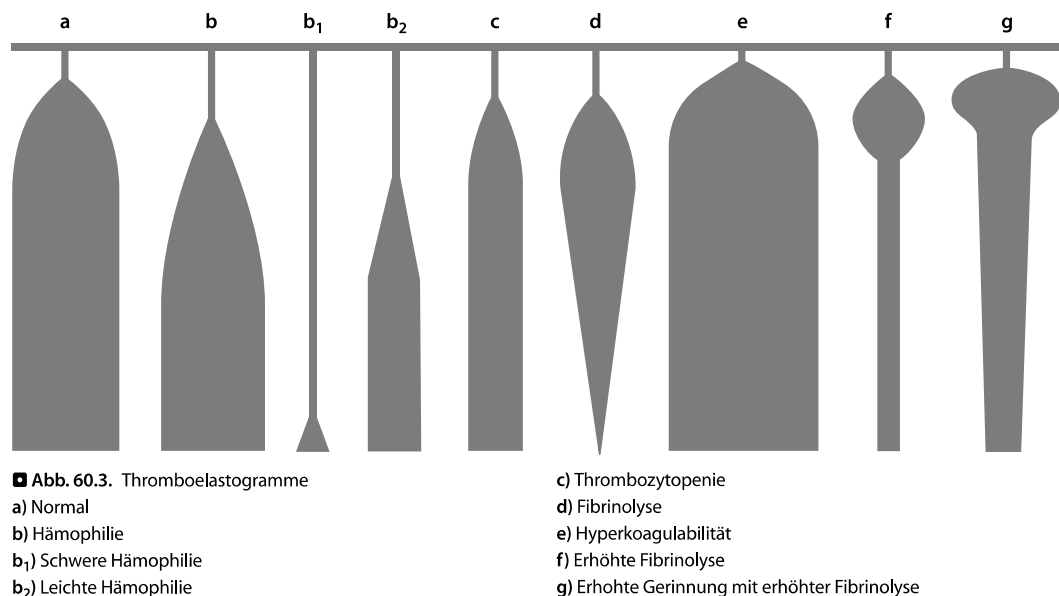


Abbildung 9 Schemenhafte Kurvenverläufe des TEG und deren Interpretation (Heck, Fresenius 2007)

Bei jedem TEG werden vier verschiedene Verfahren angewendet: INTEM, EXTEM, HEPTEM und FIBTEM. Für das HELLP Syndrom sind INTEM, EXTEM und FIBTEM relevant. Aus diesem Grund werden diese Subkurven definiert:

- TEG INTEM: Aktivierung der Gerinnung über die Kontaktphase. Sie ist vergleichbar mit der aPTT. Dieser Test ist sensibel auf Faktorenmangel des intrinsischen System und auf Heparin in der Probe.
- TEG EXTEM: Aktivierung der Gerinnung mittels Gewebsthromboplastin (Tissue Factor). Dies führt innerhalb von 70 Sekunden zu einer Gerinnungsbildung und somit kann innerhalb von 10 Minuten die Gerinnungsbildung beurteilt werden.

- TEG FIBTEM: Die Aktivierung der Gerinnung erfolgt durch die Zugabe einer kleinen Menge Gewebsthromboplastin. Zusätzlich wird eine thrombozytenblockierende Substanz (Cytochalasin D) zugesetzt. Somit ist die Gerinnungsbildung nur von der Fibrinbildung und der Fibrinpolymerisation abhängig.

(Calatzis, Spannagl et al. 2005)

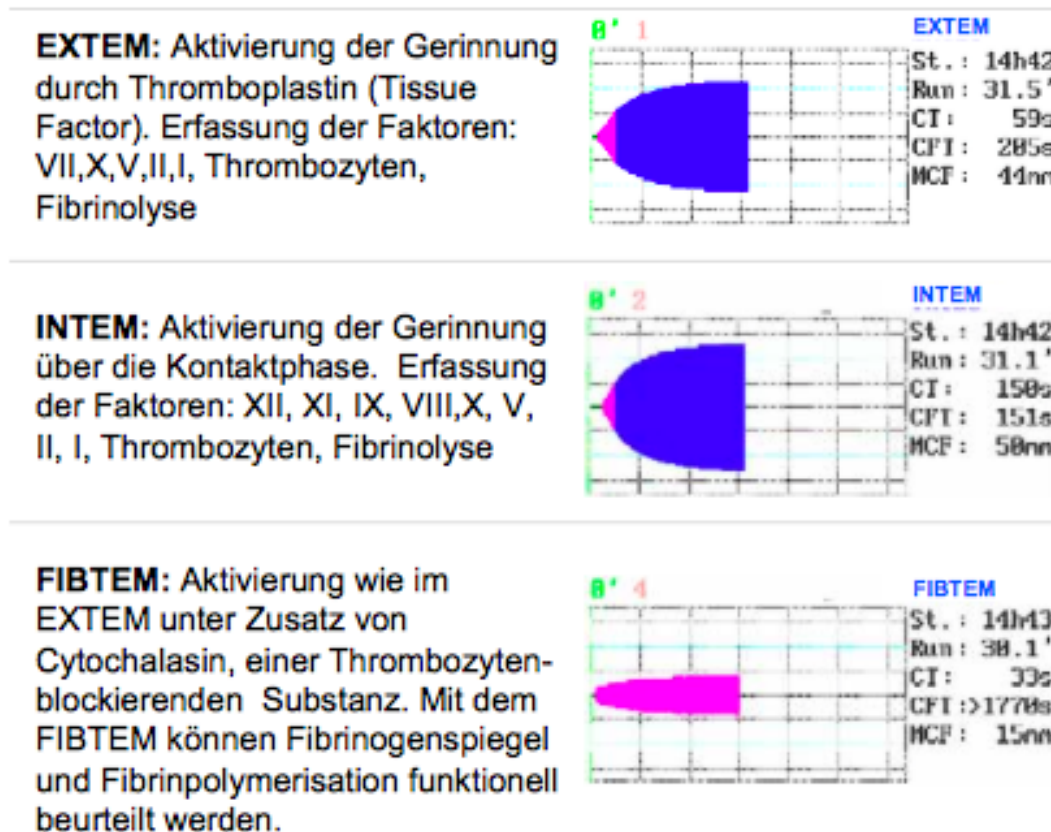


Abbildung 10 Erklärung und graphische Darstellung von TEG INTEM, EXTEM und FIBTEM (Calatzis, Spannagl et al. 2005)

Für die drei Subkurven des TEG wurden die Normwerte des Labors der Medizinischen Universität Graz herangezogen:

Wert ↓ / TEG →	INTEM	EXTEM	FIBTEM
CT / r [Sek]	100 – 240	26 – 69	36 – 70
CFT / k [Sek]	30 – 110	53 – 143	-----
Alphawinkel [°]	70 - 83	62 – 81	-----
MCF / MA [mm]	54 – 69	54 – 69	8 – 23

Tabelle 7 Referenzbereiche für CT, CFT, Alphawinkel und MCF des TEG INTEM, EXTEM und FIBTEM der Med. Universitätsklinik Graz

1.5.4 Einsatzgebiet: Stärken und Schwächen der TEG

Aufgrund der Tatsache, dass das Thrombelastogramm ein gutes Bild über den Gerinnungsprozess liefert und der einfachen Durchführung hat es sich zur patientennahen Diagnostik etabliert.

Im TEG wird von der plasmatischen Gerinnung bis zur Ausbildung und Quervernetzung, gegebenenfalls auch Lyse, des Fibringerinnsel der Prozess erfasst. Beurteilt werden können neben Gerinnungszeit auch die Gerinnselqualität, die Gerinnselstabilität als auch die Gerinnselbildung. Die Gerinnselbildung spiegelt den Einfluss der Thrombozyten auf die beiden erst genannten wider. (Spannagl 2008)

Des Weiteren dient das System der Analyse komplexer Hämostasstörungen im perioperativen Bereich.

Aus diesem Grund hat sich das System ebendort sehr konstituiert.

Neben dem perioperativen Bereich dient das TEG auch zum spezifischen Nachweis einer Hyperfibrinolyse, als auch der Beurteilung einer Thrombozytopenie und/ oder Dilutionskoagulopathie. (Kochs, Adams et al. 2008)

Jedoch hat das TEG Limitationen, welche im Detail wären:

- keine Detektion von Aspirin oder Plavix in der Probe
- keine Detektion von vWF Syndrom
- geringe Sensitivität auf Heparin oder orale Antikoagulantien, wie z.B. Marcoumar.®

In solchen Fällen empfiehlt es sich ein anderes Testsystem zu wählen. (Calatzis, Spannagl et al. 2005)

2 Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Nach positiv ausgefallenen Ethikvotum (EK-Nummer: 27-217 ex 14/15) wurden die Patientendatenbank (Medocs und PIA) des Institutes für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz nach allen Patientinnen mit einem HELLP Syndrom die in den Jahren 2010 bis 2013 behandelt wurden durchsucht. Anschließend wurden die Patientinnen isoliert, bei welchen ein TEG/ ROTEM® im Rahmen ihrer Behandlung durchgeführt wurde.

Die Daten wurden zuerst anonymisiert und dann in eine Arbeitsmappe von Microsoft Excel® übertragen.

2.2 Statistische Berechnungen

Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet. Im speziellen wurde ein Vergleich der Thrombozytenzahl mit den CFT und MCF Wert des TEG INTEM sowie dem TEG EXTEM durchgeführt.

Des Weiteren wurde die Thrombozytenzahl mit den CFT und MCF Wert des TEG INTEM und TEG EXTEM bei Patientinnen die kein Kortison, die Kortison vor und die Kortison nach der Durchführung des TEG erhalten haben.

3 Ergebnisse - Retrospektive Datenanalyse

3.1 Patientinnenkollektiv

Nach positiv ausgefallenen Ethikvotum wurde die Patientendatenbank (Medocs und PIA) des Institutes für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz nach allen Patientinnen mit einem HELLP Syndrom die an oben genannter Institution in den Jahren 2010 bis 2013 entbunden haben oder dort behandelt wurden durchsucht.

In den Jahren 2010 bis 2013 wurden 42 Frauen mit einem HELLP Syndrom aufgenommen. Von diesen 42 Patientinnen wurde bei 13 ein TEG/ ROTEM® durchgeführt. Von den 13 Patientinnen wurde bei einer Patientin ein System mit anderen Referenzbereichen verwendet, so dass 12 Patientinnen in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen werden konnten.

3.1.1 Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Entbindung

Bei den 42 Patientinnen mit einem HELLP Syndrom ergibt sich folgende Altersverteilung zum Zeitpunkt der Entbindung: die jüngste Patientin war 21 Jahre, die älteste Patientin 40 Jahre und im Mittel waren die Patientinnen 31 Jahre alt.

Bei den 12 Patientinnen, welche in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen worden sind, war die Jüngste 21 Jahre und die Älteste 40 Jahre alt zum Zeitpunkt der Entbindung. Dies ergibt einen Mittelwert von 31,75 Jahren.

3.1.2 Geburtsmodus

Die Auswertung der Daten von 42 Patientinnen ergab folgende Geburtsmodalitäten (in %):

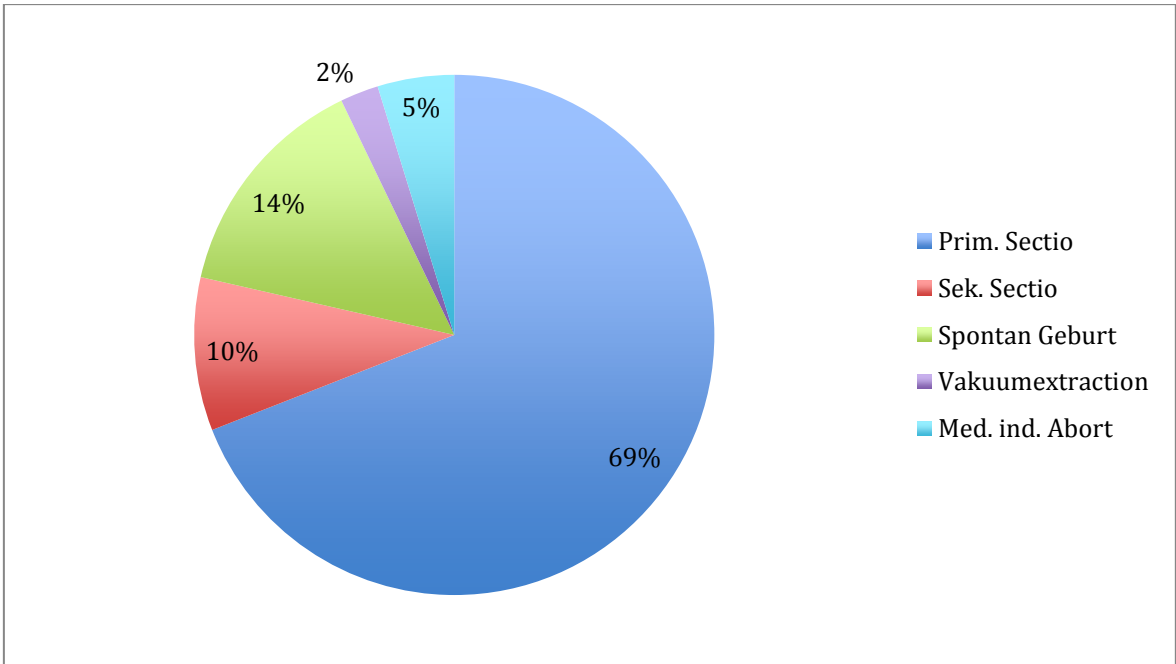


Abbildung 11 Graphische Darstellung des Geburtsmodus aller 42 HELLP Patientinnen in den Jahren 2010 – 2013, die an der Universitätsklinik Graz behandelt wurden oder entbunden haben.

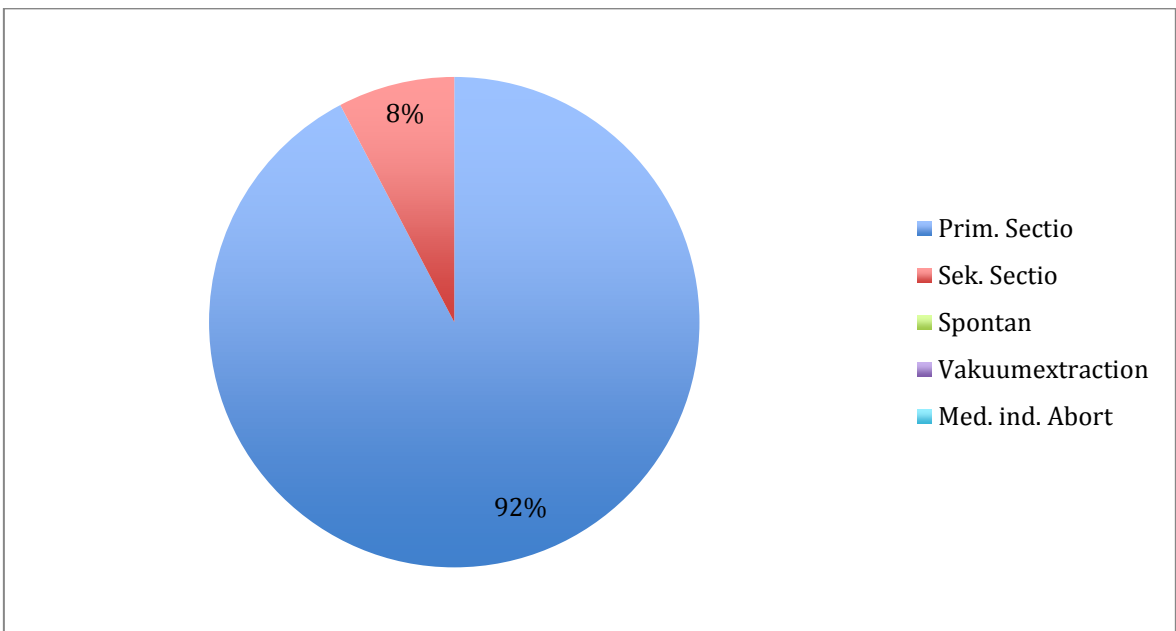


Abbildung 12 Graphische Darstellung des Entbindungsmodus der 12 HELLP Patientinnen bei denen ein TEG durchgeführt wurde.

Beim gesamten Patientinnenkollektiv ist die primäre und sekundäre Sectio der favorisierte Entbindungsmodus. Bei den 12 Patientinnen mit einem TEG wurden ausschließlich Sectiones durchgeführt.

3.1.3 Schwangerschaftswoche bei Entbindung

Bei den 42 HELLP Syndrom Patientinnen ergaben sich folgende Minimal, Maximal und Median Werte:

SSW zum Zeitpunkt der Entbindung beim gesamten Patientinnen Kollektiv	
Minimum	25. Woche
Maximum	40. Woche
Median	35. Woche

Tabelle 8 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung beim gesamten Patientinnenkollektiv

Im Vergleich dazu das Minimum, Maximum und der Median bei den 12 Patientinnen bei welchen ein TEG durchgeführt wurde:

SSW zum Zeitpunkt der Entbindung bei den 12 Patientinnen mit TEG	
Minimum	29. Woche
Maximum	40. Woche
Median	33. Woche

Tabelle 9 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung bei den 12 HELLP Patientinnen bei welchen ein TEG durchgeführt wurde.

3.1.4 Neugeborene

Nach Auswertung der Daten kamen wir zu folgenden Ergebnissen: Sowohl im gesamten Patientinnenkollektiv sowie auch in der Gruppe der Patientinnen mit einem TEG, war die Anzahl der weiblichen Neugeborenen etwas höher. (Mädchen : Knaben = 23:19 und Mädchen : Knaben = 7:6) Bei dieser Auswertung wurden die zwei medizinisch induzierten Aborte eingerechnet.

3.1.5 Geburtsgewicht des Neugeborenen

Bei der Auswertung des Gewichtes wurden die zwei medizinisch induzierten Aborte ausgeklammert. Somit ergeben sich folgende Werte:

Geburtsgewicht [G] der Lebendgeburten		
	Pat. mit TEG	Pat. ohne TEG
Minimum	1000	400
Maximum	3572	3572
Mittelwert	1943	2053

Tabelle 10 Geburtsgewicht der Neugeborenen von den HELLP Syndrom Patientinnen mit und ohne TEG

3.1.6 APGAR

Patientinnen OHNE TEG					
APGAR 1		APGAR 5		APGAR 10	
Min	4	Min	5	Min	5
Max	9	Max	10	Max	10
Median	8	Median	9	Median	9,5
Patientinnen mit TEG					
APGAR 1		APGAR 5		APGAR 10	
Min	4	Min	6	Min	9
Max	9	Max	10	Max	10
Median	8	Median	9	Median	10

Tabelle 11 Minimum, Maximum und Mittelwert des APGAR Score 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten nach der Geburt

Bei der Auswertung des APGAR Score wurden die zwei medizinisch induzierten Aborte herausgenommen.

3.1.7 Klassifikation der HELLP Syndrome bei den Patientinnen mit TEG

Von den 12 Patientinnen hatten alle 12 laut den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (LDH, AST, ALT ↑, Thrombozytenzahl ↓) ein HELLP Syndrom. Nach der Mississippi – Klassifikation hatten 5 Patientinnen ein „Kategorie 1“ und 7 ein „Kategorie 2“ HELLP Syndrom. Keine der Patientinnen hatte ein „Kategorie 3“ HELLP Syndrom. Bei Klassifikation nach Tennessee hatten 5 Patientinnen ein komplettes und 7 ein inkomplettes HELLP Syndrom.

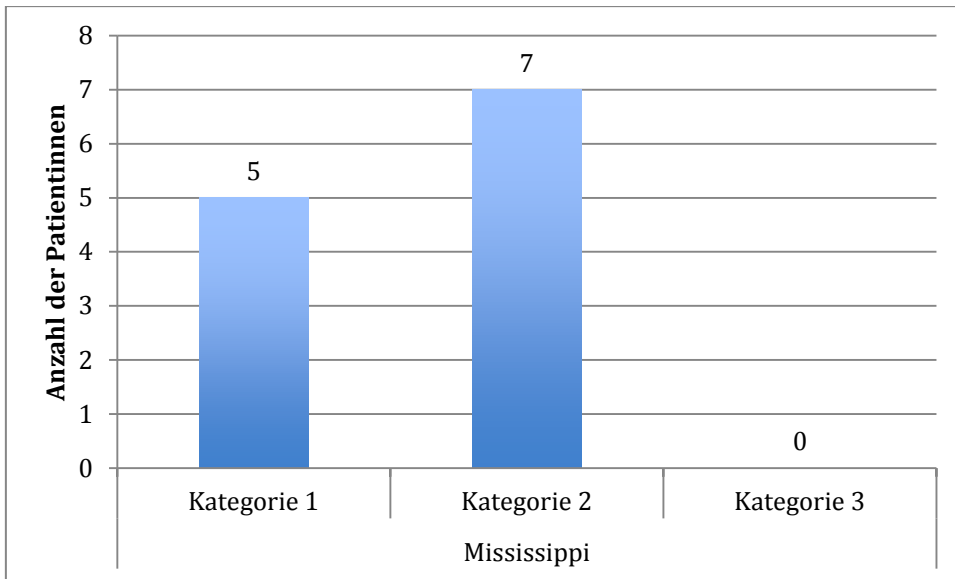


Abbildung 13 Graphische Darstellung des Patientinnenkollektives nach der Mississippi Klassifikation für HELLP Syndrom. (n = 12)

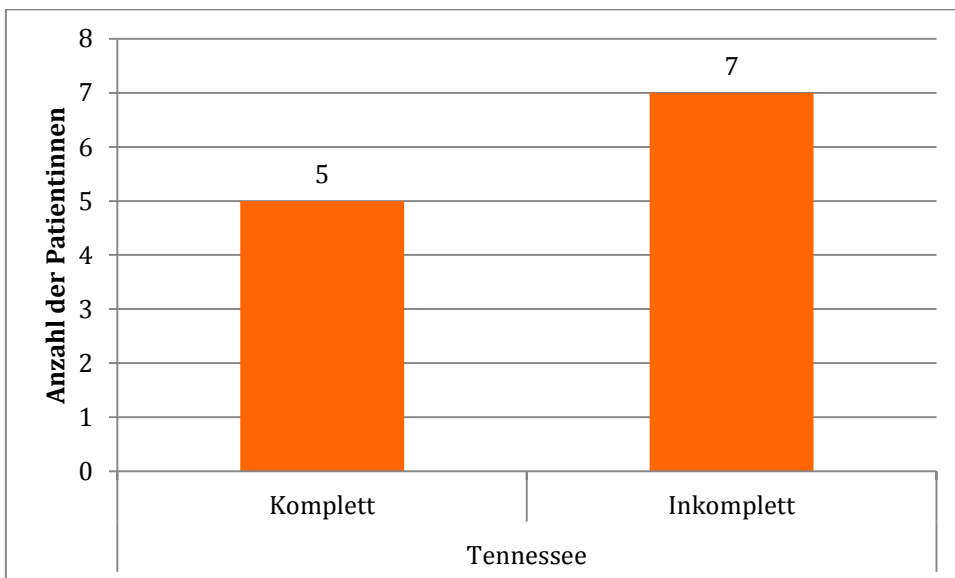


Abbildung 14 Graphische Darstellung des Patientinnenkollektivs nach der Tennessee – Klassifikation für HELLP Syndrom. (n = 12)

3.1.8 Vergleich der Thrombozytenzahl mit dem CFT und MCF Wert des TEG INTEM

TEG INTEM				
	SSW	Thrombozytenzahl [G/L]	CFT / k [sek]	MCF/ MA [mm]
1	29+2	58	216	50
2	31+4	77	147	54
3	32+0	23	207	49
4	30+0	91	183	52
5	34+2	48	110	63
6	28+3	46	265	49
7	39+1	76	87	62
8	38+2	34	120	59
9	32+0	87	220	51
10	39+6	68	85	64
11	37+2	17	270	48
12	29+1	51	144	55

Tabelle 12 Tabellarische Darstellung der SSW, Thrombozytenzahl, CFT und MCF Werte des TEG INTEM

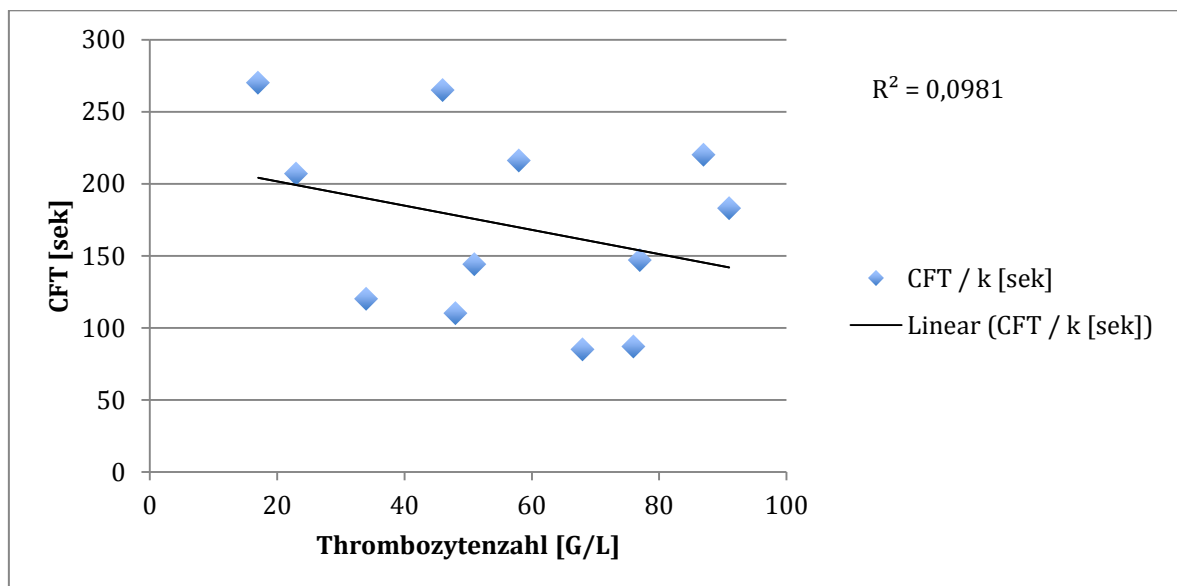


Abbildung 15 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG INTEM.

Das Diagramm und der dazugehörige „ R^2 “ Wert zeigen, dass zwischen dem CFT Wert des TEG INTEM und der Thrombozytenzahl keine Korrelation vorliegt.

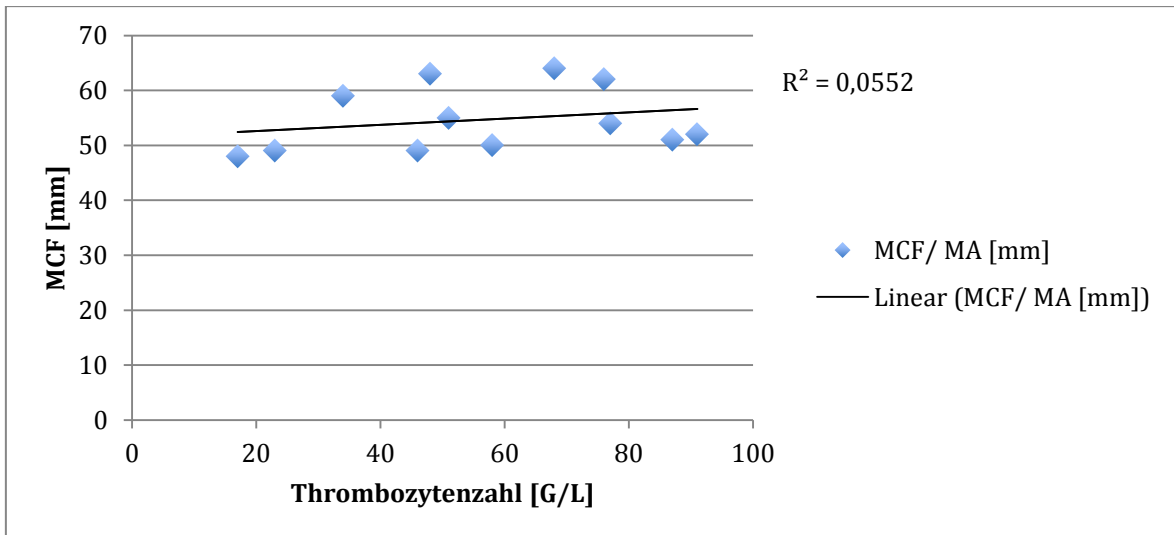


Abbildung 16 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG INTEM.

Durch das Diagramm und den dazugehörigen „R²“ Wert wird gezeigt, dass kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und dem MCF Wert des TEG INTEM existiert.

3.1.9 Vergleich der Thrombozytenzahl mit dem CFT und MCF Wert des TEG EXTEM

TEG EXTEM				
	SSW	Thrombozytenzahl [G/L]	CFT / k [sek]	MCF / MA [mm]
1	29+2	58	255	51
2	31+4	77	169	55
3	32+0	23	203	51
4	30+0	91	222	53
5	34+2	48	124	63
6	28+3	46	297	47
7	39+1	76	71	64
8	38+2	34	162	59
9	32+0	87	236	46
10	39+6	68	93	65
11	37+2	17	293	47
12	29+1	51	216	50

Tabelle 13 Tabellarische Darstellung der SSW, Thrombozytenzahl, CFT und MCF Werte des TEG EXTEM

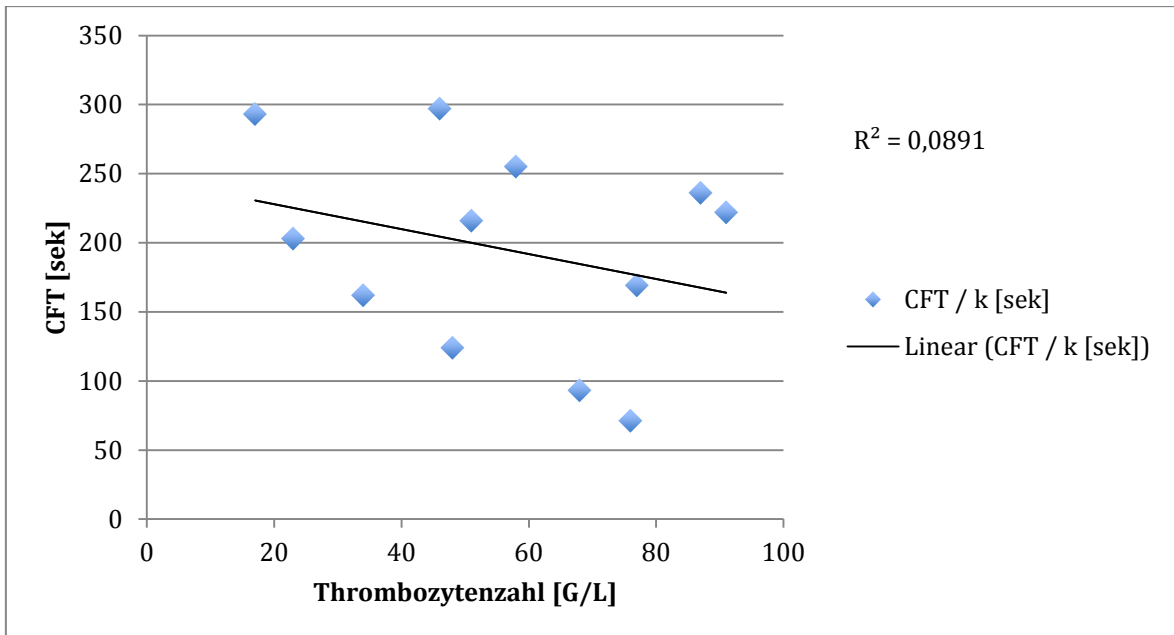


Abbildung 17 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG EXTEM.

Im Vergleich CFT Wert des TEG EXTEM mit der Thrombozytenzahl zeigt das Diagramm und der „R²“ Wert, das keine Korrelation zwischen den beiden Werten vorliegt.

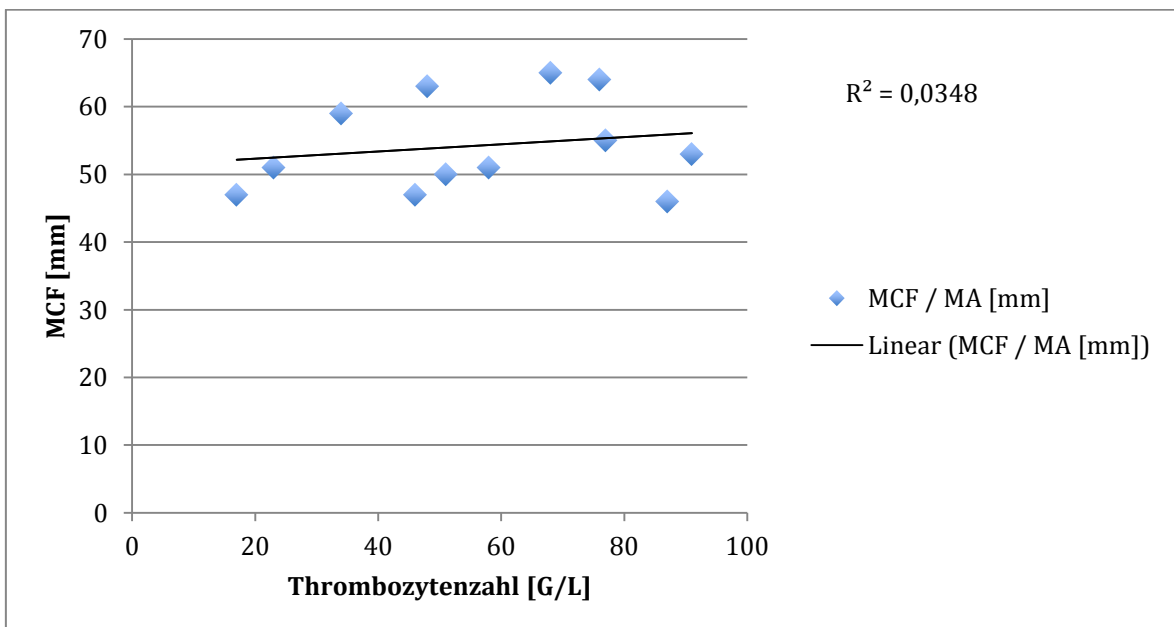


Abbildung 18 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG EXTEM.

Der „R²“ Wert mit 0,03476 belegt, dass keine Korrelation zwischen den Werten vorliegt.

3.1.10 HELLP Syndrom Patientinnen bei denen ein TEG durchgeführt wurde und entweder kein Kortison, Kortison vor oder nach Durchführung des TEG erhalten haben.

Bei den 13 Patientinnen mit einem HELLP Syndrom, bei welchen ein TEG durchgeführt wurde, haben 2 Patientinnen kein Kortison, 9 Patientinnen haben Kortison vor der Durchführung und 2 Patientinnen haben das Kortison nach Durchführung des TEG erhalten.

Bei der Datenauswertung wurden 12 Patientinnen eingeschlossen.

Bei den 2 Patientinnen welche kein Kortison erhalten haben, ergaben sich folgende Werte:

Kein Kortison				
	TEG INTEM		TEG EXTEM	
Thrombozytenzahl G/L	CFT / k sek	MCF/ MA mm	CFT / k sek	MCF/ MA mm
34	120	59	162	59
17	270	48	293	47

Tabelle 14 Thrombozytenzahl, CFT und MCF des TEG INTEM und EXTEM bei Patientinnen die kein Kortison erhalten haben.

Bei den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben, konnten folgende Werte erhoben werden:

Kortison vor TEG				
	TEG INTEM		TEG EXTEM	
Thrombozytenzahl G/L	CFT / k sek	MCF/ MA mm	CFT / k sek	MCF/ MA mm
58	216	50	255	51
77	147	54	169	55
23	207	49	203	51
91	183	52	222	53
48	110	63	124	63
46	265	49	297	47
76	87	62	71	64
87	220	51	236	46
51	144	55	216	50

Tabelle 15 Thrombozytenzahl, CFT und MCF des TEG INTEM und EXTEM bei Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.

Von den 2 Patientinnen, welche Kortison nach der Durchführung des TEG erhalten haben, konnte von einer Patientin das TEG ausgewertet werden und lautet wie folgt:

Kortison nach TEG				
	TEG INTEM		TEG EXTEM	
Thrombozytenzahl G/L	CFT / k sek	MCF/ MA mm	CFT / k sek	MCF/ MA mm
36	TEG mit anderem Referenzbereich			
68	85	64	54	65

Tabelle 16 Thrombozytenzahl, CFT und MCF des TEG INTEM und EXTEM bei der Patientin die Kortison nach der Durchführung des TEG erhalten hat.

Die zwei Patientinnen (Tabelle 14), welche kein Kortison erhalten haben und die Patientin (Tabelle 16) die Kortison nach dem TEG erhalten hat ergeben in eine Gruppe zusammengefasst, folgende Mediane: Thrombozytenzahl: 34.000; CFT des TEG INTEM: 120 Sekunden; MCF des TEG INTEM: 59 mm; CFT des TEG EXTEM: 162 Sekunden, MCF des TEG EXTEM: 59 mm.

Die Werte aus Tabelle 15 graphisch Dargestellt ergeben folgende Diagramme:

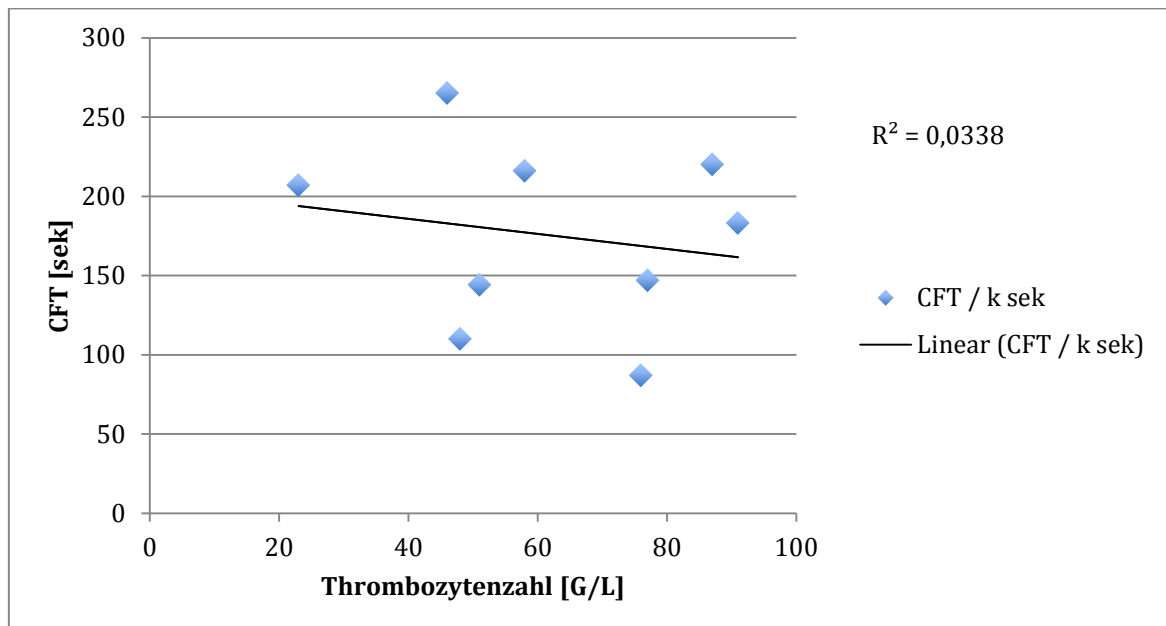


Abbildung 19 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG INTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.

Der „R²“ Wert bestätigt, dass keine Korrelation zwischen dem CFT WERT des TEG INTEM und der Thrombozytenzahl vorliegt.

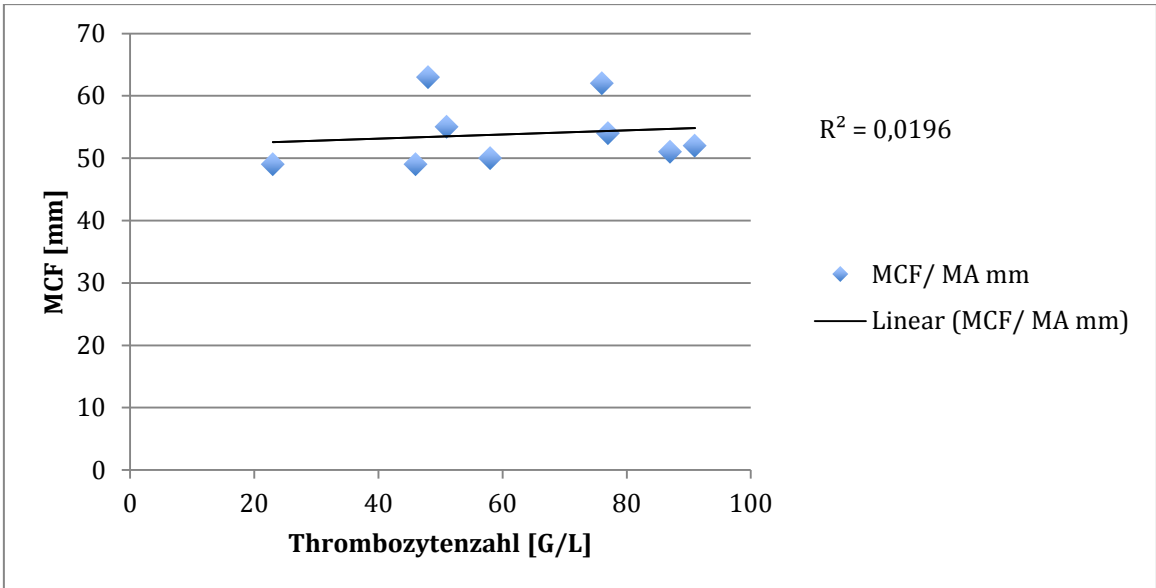


Abbildung 20 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG INTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.

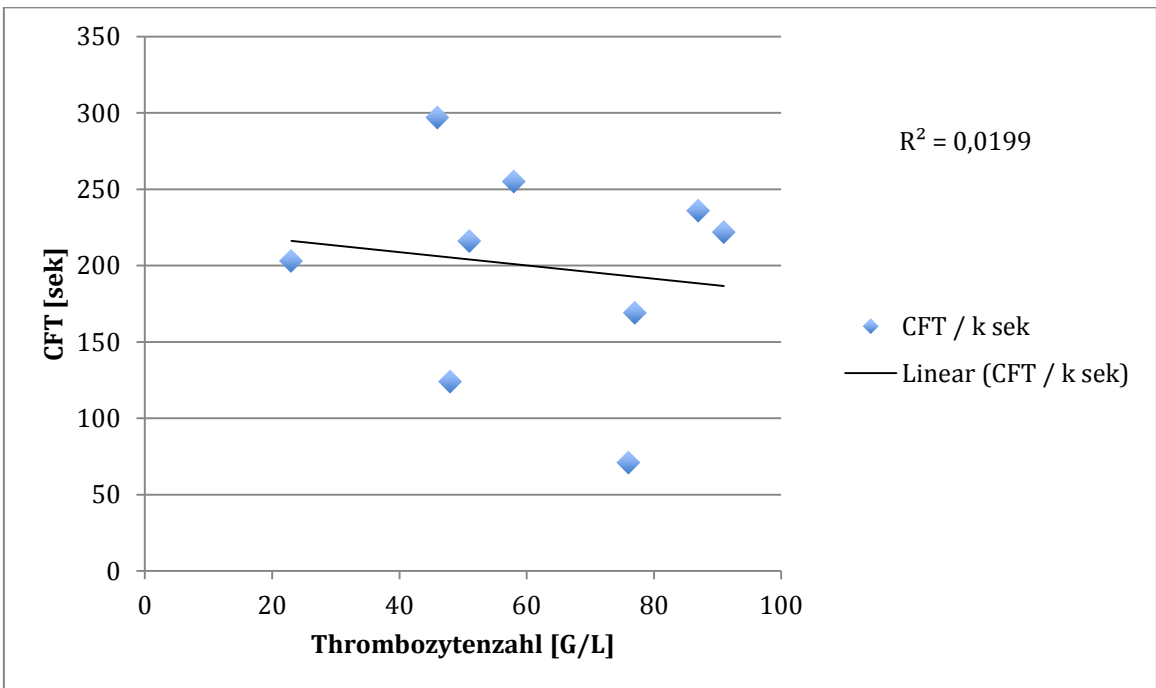


Abbildung 21 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem CFT Wert des TEG EXTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.

In Abbildung 20 sowie in Abbildung 21 zeigt der geringe „R²“ Wert die nichtvorhandene Korrelation zwischen den Werten auf.

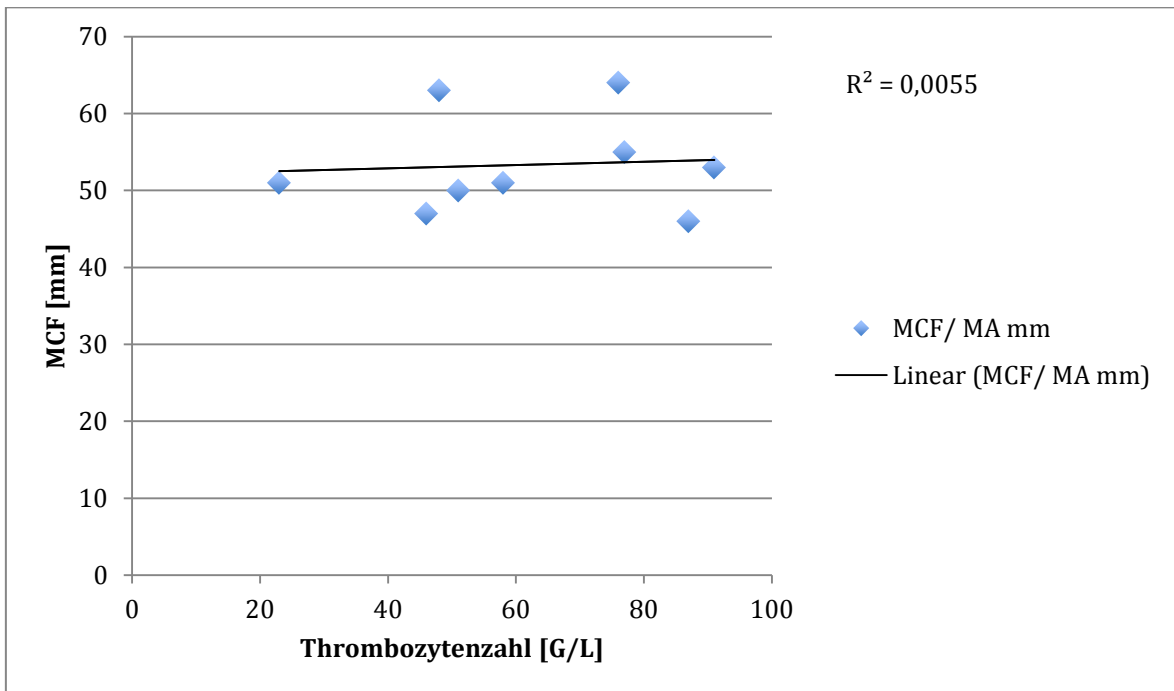


Abbildung 22 Graphische Darstellung des Vergleiches Thrombozytenzahl mit dem MCF Wert des TEG EXTEM von den 9 Patientinnen die Kortison vor der Durchführung des TEG erhalten haben.

Zwischen dem MCF Wert des TEG EXTEM und der Thrombozytenzahl besteht keine Korrelation ($R^2 = 0,00546$).

4 Diskussion

4.1 Thrombelastogramm

Das TEG hat sich im perioperativen Bereich für die Detektion von Blutungen als patientennahes Diagnostik System in den letzten Jahren sehr etabliert. Es liefert Auskunft über den gesamten Gerinnungsprozess und kann Hinweise liefern in welchen Teil eine Störung vorliegt. Jedoch kann eine Störung in der primären Hämostase, sowie die Beeinflussung durch Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Clopidogrel) und ein von Willebrand Jürgens Syndrom nicht oder nur unzureichend detektiert werden.

Aufgrund der Tatsache, dass die häufigsten Blutungen postinterventionell oder nach Traumen auftreten und die Standard Gerinnungstest wie aPTT, TPZ oder die Anzahl der Thrombozyten eine unzureichende Aussagekraft haben, heben sich die Vorteile eines Vollblut Tests hervor. Damit der behandelnde Arzt die richtige Therapie bei einer gestörten Hämostase einsetzen kann. (Calatzis, Spannagl et al. 2005, Kochs, Adams et al. 2008, Spannagl 2008)

Um die Ursache für die Blutung zu finden kann sich ein TEG sehr gut eignen, illustriert wird das durch den TEG – Analyse Baum:

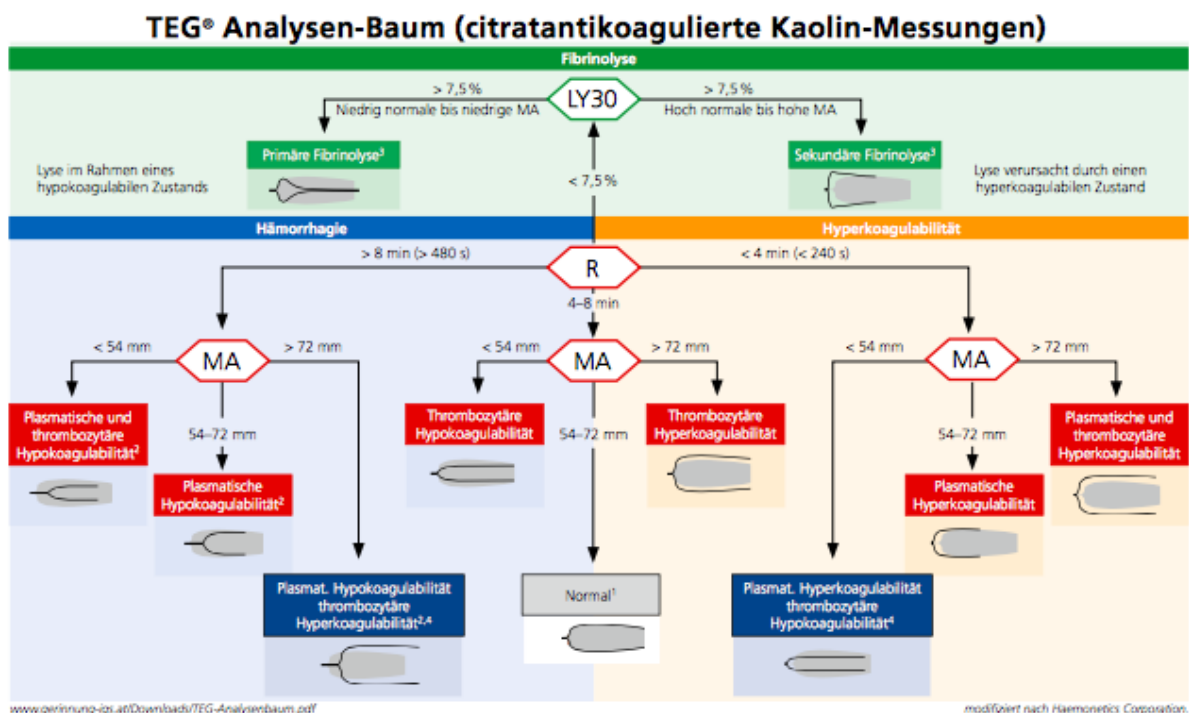


Abbildung 23 TEG Analyse Baum (N)

Das TEG ist ein – vergleichsweise - sehr schnelles Verfahren und aufgrund der Verwendung von Vollblut können einige Rückschlüsse auf die Störung der Hämostase gezogen werden, wie die nachfolgende Grafik illustriert:

REAGENZ	HAUPTKOMPONENTEN	INFORMATION
ex-TEM®	Gewebsthrombo- plastin	Globaler Gerinnungstest, testet Fibrin- polymerisation, Plättchenbeitrag zur Gerinnselfestigkeit, Hyperfibrinolyse Weitgehend Heparin unempfindlich
in-TEM®	Kontaktphase	Globaler Gerinnungstest, testet Fibrin- polymerisation, Plättchenbeitrag zur Gerinnselfestigkeit, Hyperfibrinolyse Heparin empfindlich
fib-TEM®	Cytochalasin D Ca ⁺⁺	Fibrin Status: Detektion von Störungen der Fibrinpolymerisation und/oder Fibrinogenmangel
ap-TEM®	Aprotinin Ca ⁺⁺	Bestätigung oder Ausschluss von Hyperfibrinolyse
hep-TEM®	Heparinase I Ca ⁺⁺	Screening Test mit Heparinase; wie INTEM, aber ohne Heparineinfluss

Abbildung 24 Aufschlüsselung der verschiedenen ROTEM® Kurven und deren Informationsgewinn (Pentapharm GmbH 2011)

Wie bereits erwähnt ist das TEG im perioperativen Bereich bereits etabliert, in der Gynäkologie und Geburtshilfe wird es noch eher selten verwendet.

Beim HELLP Syndrom kommt es zur (massiven) Thrombozytopenie und das ROTEM® kann mit den Subkurven INTEM und EXTEM sowie indirekt auch mit FIBTEM den Plättchenbeitrag (also den Thrombozyten) auf Störungen hin untersuchen. (Spannagl 2008, Calatzis, Spannagl et al. 2005, Pentapharm GmbH 2011)

Aus diesem Grund haben wir uns die aktuelle Studienlage zum Thema „HELLP und TEG“ angesehen und mit unserer eigenen retrospektiven Datenanalyse abgeglichen.

Chadwick, Wall et al. (Chadwick, Wall et al. 1993) veröffentlichten 1993 eine Arbeit. In dieser haben sie herausgefunden, dass es bei Patientinnen mit HELLP Syndrom zu einem signifikanten Abfall des Alphawinkels sowie zu einer Verkleinerung der Maximal Amplitude kommt. Als Vergleichsgruppe wurden gesunde Menschen genommen.

Des Weiteren postulierten Zuckermann, Cohen et al. bereits 1981 (Zuckerman, Cohen et al. 1981) eine erhöhte Sensibilität des TEG gegenüber der aPTT.

Auch Whitta, Cox et al. (Whitta, Cox et al. 1995) haben 1995 einen Fallbericht eines schwer verlaufenden HELLP Syndroms veröffentlicht, der alle Komplikationen eines HELLP Syndrom aufwies und sämtliche Therapien erforderte. Im Zuge dieses Falles wurden TEGs durchgeführt und nach deren Ergebnisse therapiert.

Die Schlussfolgerung der Publikation ist, dass das TEG „sensibler“ auf die Patientin reagiert hat als die Standard Gerinnungstest (PT, aPTT, INR).

In unserer retrospektiven Datenanalyse haben wir einen abgeflachten Alphawinkel feststellen können, jedoch war dieser nicht signifikant, sodass wir dies nicht weiter verfolgten. Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz wäre die Stichprobe von 12 Patientinnen.

Auf einen Vergleich der aPTT mit dem TEG haben wir verzichtet, da dies in unseren Augen nur eine „Überprüfung“ des Labors wäre. Der CT Wert des TEG INTEM ist eigentlich die aPTT Zeit. Des Weiteren hat der CT Wert auch keine relevante Aussagekraft in Bezug auf das HELLP Syndrom. Die relevante Frage ist nicht wann die Gerinnung einsetzt sondern wie stabil ist das Gerinnsel („Clot“), welches sich bildet. Die vorhandene Gerinnselfestigkeit spiegelt die MCF des TEG wider. Die gleiche Aussage gilt für den Alphawinkel. Denn dieser zeigt an, wie schnell eine Gerinnung einsetzt und nicht wie stabil das Gerinnsel ist.

4.2 Follow – up von drei Patientinnen mit schweren HELLP Syndrom

Dostert, Schütz et al. (Dostert, Schütz et al.) haben 2007 in der Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie ein „Follow – up“ von drei Patientinnen mit schweren HELLP Syndrom publiziert. Sie hatten 2 Patientinnen < 30 SSW und eine Patientin über der 30. SSW. Verglichen haben sie die Thrombozytenzahl mit dem CT und den MCF Wert des TEG. Sie postulierten, dass das TEG keinen Benefit in der Therapie des HELLP Syndroms bringt, denn die TEG Kurven bleiben bei einer Thrombozytenzahl über 50.000 im Normbereich. Des Weiteren regten sie an, dass für schwangere Patientinnen standardisierte TEG Kurven entwickelt werden müssten.

In unserer retrospektiven Datenanalyse konnten wir nichts Gegenteiliges Beweisen. Es finden sich immer wieder (vereinzelt) Korrelation zwischen den Werten des TEG und der Thrombozytenzahl, aber es gibt keinen statistisch nachweisbaren Zusammenhang. Des Weiteren sind wir auch der Meinung, wie oben bereits erwähnt, dass die CT Zeit kein relevanter Parameter für das HELLP Syndrom ist, aber die MCF hingegen schon.

Dennoch haben wir unsere Daten noch einmal genauer betrachtet und 2 Patientinnen unter der 30 Schwangerschaftswoche bei denen eine TEG durchgeführt wurde gefunden.

In den Tabellen 12 und 13 sind die angesprochenen Werte aufgeführt und eruiert, dass die Thrombozytenzahl unter 50.000 ist und der MCF des TEG INTEM und des TEG EXTEM unter dem Normbereich ist [Normbereich MCF TEG INTEM und EXTEM: 54 – 69 Millimeter].

Des Weiteren erkennt man, dass die Thrombozytenzahl bei 51.000 liegt und der MCF Wert des TEG EXTEM dennoch unterhalb des Normbereiches ist.

Somit können wir uns der Aussage, dass das TEG erst bei einer Thrombozytenzahl unter 50.000 Pathologien aufzeigt, nicht anschließen.

4.3 Vergleich der Thrombozytenzahl mit den CFT und MCF Wert des TEG INTEM und TEG EXTEM bei Patientinnen die kein Kortison, die Kortison vor und die Kortison nach der Durchführung des TEG erhalten haben.

In unserer retrospektiven Datenanalyse haben wir bei den 13 Patientinnen, welche ein HELLP Syndrom hatten und ein TEG durchgeführt wurde, eruiert ob und wann diese Patientinnen ein Kortison erhalten haben.

Von den 13 Patientinnen haben 2 kein Kortison bekommen. 9 Patientinnen bekamen ein Kortison vor der Durchführung des TEG und 2 Patientinnen erhielten Kortison erst nach der Durchführung des TEG. In den Tabellen 14, 15 und 16 sind die erhobenen Werte aufgeführt.

Wenn man den Median der Thrombozytenzahl berechnet so ergibt sich bei den Patientinnen ohne Kortison ein Wert von 25,5 G/L und bei den Patientinnen die Kortison vor dem TEG erhalten haben ein Wert von 58 G/L. Bei Betrachtung der MCF von TEG INTEM und EXTEM divergieren die Werte nicht mehr, so ergibt sich bei beiden Gruppen ein Wert von 53 mm (+/- 1). Selbiges gilt für den CFT Wert, hier ergeben sich Werte von 190 Sekunden (+/- 5).

Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Kortison einen Einfluss auf die Thrombozytenzahl hat, jedoch die Parameter des TEG weiterhin normal bleiben. Der positive Einfluss auf die

Anzahl der Thrombozyten wurde auch in einer Publikation postuliert. (Woudstra, Chandra et al. 2010).

4.4 Blutgerinnung bei schwangeren Patientinnen

Die Blutgerinnung bei schwangeren Patientinnen ist in vielerlei Hinsicht anders, als die von nicht schwangeren Patienten. So haben Rath und Bergmann 2009 (Bergmann 2009) einen Artikel in der Zeitschrift „der Gynäkologe“ veröffentlicht in dem sie u.a. auf das Gerinnungssystem von schwangeren Patientinnen eingehen. In der Schwangerschaft kommt es zu einem physiologischen Anstieg des D – Dimere, zu einer Steigerung der Thrombozytenaggregabilität und – adhäsivität, zu einem Abfall des Protein S, zu einer verringerten fibrinolytischen Aktivität und zu einer Erhöhung des Fibrinogen, um einige Beispiele zu nennen.

5 Schlussfolgerung

Durch die intensive Literaturrecherche konnten wir zeigen, dass zum Thema „HELLP und Thrombelastogramm“ wenige Daten vorliegend sind.

Unsere Studie konnte zeigen, dass das TEG die Gerinnungssituation von Patientinnen mit HELLP Syndrom gut beschreibt aber keinen direkten Benefit im Vergleich mit anderen Gerinnungstests mit sich bringt. Standardisierte, Trimenon abhängige TEG Kurven könnten zu einem Informationsgewinn führen und das Management dieser speziellen Patientinnengruppe vereinfachen.

Weiters wird deutlich, dass prospektive Studien mit größerer Patientinnenzahl notwendig sind um die Rolle des TEG im Management des HELLP Syndroms zu evaluieren.

6 Literaturverzeichnis

- BERGMANN, F., 2009. Blutgerinnungsstörungen in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*, **42**(11), pp. 877-890.
- BROWN, M.A., LINDHEIMER, M.D., DE SWIET, M., VAN ASSCHE, A. and MOUTQUIN, J.M., 2001. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in pregnancy*, **20**(1), pp. IX-XIV.
- BUJOLD, E., ROBERGE, S., LACASSE, Y., BUREAU, M., AUDIBERT, F., MARCOUX, S., FOREST, J.C. and GIGUERE, Y., 2010. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*, **116**(2 Pt 1), pp. 402-414.
- CALATZIS, A., SPANNAGL, M. and VORWEG, M., 17.03., 2005-last update, Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen mit Hilfe der ROTEM® Analyse [Homepage of Matel Medizintechnik GmbH], [Online]. Available: <http://mtaschule.klilu.de/Unterricht/Haubelt/Leitfaden%20ROTEM-Analyse.pdf> [10.01., 2015].
- CHADWICK, H., WALL, M., CHANDLER, W. and ROSS, B., 1993. Thromboelastography in mild and severe preeclampsia, *Anesthesiology* 1993, LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106, pp. A992-A992.
- CUNNINGHAM, F.G., LOWE, T., GUSS, S. and MASON, R., 1985. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia: Preliminary observations with scanning electron microscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **153**(4), pp. 358-363.
- DISTLER W. and RIEHN A., 2006. Notfälle in der Schwangerschaft. *Notfälle in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. edn. Deutschland: Springer, pp. 67-90.
- DOSTERT, S., SCHÜTZ, H., BÜCHNER, M. and SEELBACH-GÖBEL, B., Einsatz der Thrombelastographie zur Erkennung der Hämostasestörungen bei Hellp-Syndrom-Follow-up dreier Patientinnen mit schwerem Hellp-Syndrom. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, **211**(S 2), pp. PO_11_04.
- DULEY, L., HENDERSON-SMART, D.J. and MEHER, S., 2006. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(3)**(3), pp. CD001449.
- FONSECA, J.E., MÉNDEZ, F., CATAÑO, C. and ARIAS, F., 2005. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **193**(5), pp. 1591-1598.
- GAMZU, R., ROTSTEIN, R., FUSMAN, R., ZELTSER, D., BERLINER, A.S. and KUPFERMINC, M.J., 2001. Increased Erythrocyte Adhesiveness and Aggregation in

Peripheral Venous Blood of Women With Pregnancy-Induced Hypertension. *Obstetrics & Gynecology*, **98**(2), pp. 307-312.

HARLOW, F.H., BROWN, M.A., BRIGHTON, T.A., SMITH, S.L., TRICKETT, A.E., KWAN, Y. and DAVIS, G.K., 2002. Platelet activation in the hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **187**(3), pp. 688-695.

HARTERT, H., 1948. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift*, **26**(37-38), pp. 577-583.

HECK and FRESENIUS, 2007. Blutgerinnung. *Repetitorium Anästhesiologie* 5 edn. Deutschland: Springer, pp. 537-570.

HECK and FRESENIUS, 2007. Thrombelastogramme. *Repetitorium Anästhesiologie* . 5 edn. Deutschland: Springer, pp. 544-544.

HEROLD, G., 2013. Leber. In: DR.MED. G. HEROLD, ed, *Innere Medizin 2013*. Deutschland: Herold, pp. 514-516.

HEROLD, G., 2013. Spezieller Teil: Referenzbereichsliste. In: DR.MED. G. HEROLD, ed, *Innere Medizin 2013*. Deutschland: Herold, pp. 957-964.

KLINKE R., PAPE, H.-. and SILBERNAGL ST., 2005. Blut: Ein flüssiges Organsystem. *Physiologie*. 5. edn. Deutschland: Thieme, pp. 223-254.

KLINKE R., PAPE, H.-. and SILBERNAGL ST., 2005. Blutstillung und Wundheilung. *Physiologie*. 5. edn. Deutschland: Thieme, pp. 250-250.

KLINKE R., PAPE, H.-. and SILBERNAGL ST., 2005. Funktion des Magen - Darm - Trakts, Energiehaushalt und Ernährung. *Physiologie*. 5. edn. Deutschland: Thieme, pp. 407-508.

KLINKE R., PAPE, H.-. and SILBERNAGL ST., 2005. Gerinnungstest. *Physiologie*. 5. edn. Deutschland: Thieme, pp. 252-252.

KOCHS E, ADAMS H.A. and SPIES C., 2008. Gerinnungsstörungen. *Anästhesiologie*. 2. edn. Deutschland: Thieme, pp. 409-433.

KOCHS, E., ADAMS, H.A. and SPIES, C., 2008. Gerinnungsanalytik. *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag, pp. 416-420.

KOCHS, E., ADAMS, H.A. and SPIES, C., 2008. Hauptparameter der Thrombelastographie. *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag, pp. 419-419.

KUSE-FÖHL S., KLOCKENBUSCH W., RATH W., SCHAUF B., SCHLEMBACH D., STEPAN H., WALTHER T., 12/2013, 2013-last update, 015/018 – S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen [Homepage of Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe], [Online]. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf [01.08, 2015].

- LANG, T. and VON DEPKA, M., 2006. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastometrie/-graphie. *Hämostaseologie*, **26**(5), pp. 20-29.
- LEENERS, B., NEUMAIER-WAGNER, P.M., KUSE, S., MUTZE, S., RUDNIK-SCHONEBORN, S., ZERRES, K. and RATH, W., 2011. Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome. *Journal of perinatal medicine*, **39**(6), pp. 673-678.
- LO, J.O., MISSION, J.F. and CAUGHEY, A.B., 2013. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, **25**(2), pp. 124-132.
- MAGANN, E.F. and MARTIN JR, J.N., 1999. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*, **42**(3), pp. 532.
- MARTIN, J.N., Jr, ROSE, C.H. and BRIERY, C.M., 2006. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **195**(4), pp. 914-934.
- MOSTELLO, D., KALLOGJERI, D., TUNGSIRIPAT, R. and LEET, T., 2008. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **199**(1), pp. 55.e1-55.e7.
- N, N., , Diagnostik. Available: <http://gerinnung-igs.at/diagnostik.htm> [15.01., 2015].
- NEUMEISTER, B., BESENTHAL, I., BÖHM, B.O. and ADLER, S., 2008. *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. Elsevier, Urban&FischerVerlag.
- PAPE, H., KURTZ, A. and SILBERNAGL, S., 2014. Blut: Ein flüssiges Organsystem. *Physiologie*. Deutschland: Georg Thieme Verlag, pp. 266-302.
- PENTAPHARM GMBH, 01.07, 2011-last update, Wenn Minuten entscheiden die Blutung zu stoppen. Available: <http://www.matel.org/upload/3349292-ROTEM-Delta-Folder-deutsch2.pdf> [02.02., 2015].
- RENZ-POLSTER, H. and KRAUTZIG, S., 2008. Blut und blutbildende Organe. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. edn. Deutschland: Urban und Fischer, pp. 267-352.
- RENZ-POLSTER, H. and KRAUTZIG, S., 2008. Laborwerte zur Überprüfung der Blutgerinnung. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. edn. Deutschland: Urban und Fischer, pp. 336-336.
- RENZ-POLSTER, H. and KRAUTZIG, S., 2008. Leber, Galle, Pankreas. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 4. edn. Deutschland: Urban und Fischer, pp. 655-765.
- SCHNEIDER H., HUSSLEIN P. and SCHNEIDER K.-T. M., 2006. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: D. SCHNEIDER, ed, *Die Geburtshilfe*. 3. edn. Deutschland: Springer, pp. 292-317.

SIBAI, B.M., 2004. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and gynecology*, **103**(5 Pt 1), pp. 981-991.

SPANNAGL, 2008. Gerinnungsdiagnostik mittels POCT. In: S. LUPPA, ed, *POCT - Patientennahe Labordiagnostik*. 1 edn. Deutschland: Springer, pp. 267-279.

STAUBER, M. and WEYERSTAHL, T., 2007. Risikoschwangerschaft und Krankheitsbilder in der Schwangerschaft. *MLP Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. edn. Deutschland: Thieme, pp. 538-581.

UHL B, 2006. Hypertonie in der Schwangerschaft. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung*. 3. edn. Deutschland: Thieme, pp. 130-140.

UHL B, 2006. Thrombotische Mikroangiopathien als Differenzialdiagnosen des HELLP Syndroms. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung*. 3. edn. Deutschland: Thieme, pp. 140-140.

WACKER J, SILLEM M, BASTERT G and BECKMANN M W, 2007. HELLP - syndrom. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1 edn. Deutschland: Springer, pp. 129-135.

WACKER J, SILLEM M, BASTERT G and BECKMANN M W, 2007. Klassifikation des HELLP - syndrom. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1 edn. Deutschland: Springer, pp. 132-132.

WACKER J, SILLEM M, BASTERT G and BECKMANN M W, 2007. Klinische Symptome bei HELLP - syndrom. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1 edn. Deutschland: Springer, pp. 131-131.

WACKER J, SILLEM M, BASTERT G and BECKMANN M W, 2007. Laborveränderungen bei HELLP - syndrom. *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 1 edn. Deutschland: Springer, pp. 132-132.

WHITTA, R.K., COX, D.J. and MALLETT, S.V., 1995. Thrombelastography reveals two causes of haemorrhage in HELLP syndrome. *British journal of anaesthesia*, **74**(4), pp. 464-468.

WOUDSTRA, D.M., CHANDRA, S., HOFMEYR, G.J. and DOWSWELL, T., 2010. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *The Cochrane Library*, .

ZUCKERMAN, L., COHEN, E., VAGHER, J.P., WOODWARD, E. and CAPRINI, J.A., 1981. Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thrombosis and haemostasis*, **46**(4), pp. 752-756.

