

Diplomarbeit

**PRÄOPERATIVES SCREENING AUF ANGEBORENE
HÄMOSTASESTÖRUNGEN: DIE ROLLE EINES
QUESTIONNAIRES**

eingereicht von

Indira Music

Mat.Nr.: 0311314

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Muntean

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Muntean gilt an dieser Stelle Dank für die geduldige und stetige Betreuung.

Ich möchte Frau Yvonne Gallistl für die stets freundliche und kompetente Unterstützung danken.

Weiters gebührt an dieser Stelle Dank den Mitarbeitern der Ambulanz des Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde, Herrn Dr. Michael Novak und Antonia Wakonig.

Zusammenfassung

Bei Kindern gestaltet sich das Screening auf Hämostasestörungen mittels Fragebogen schwieriger als bei Erwachsenen. Da Kinder und Säuglinge nicht genügend Zeit hatten eine „Blutungsanamnese“ zu entwickeln, ist die Effizienz eines Questionnaires in dieser PatientInnengruppe fragwürdig.

In dieser Arbeit wurden die wichtigsten hämorrhagischen Störungen und die zurzeit in Verwendung stehenden Laborteste erarbeitet und zusammengefasst. Die aktuelle Literatur zu diesem Thema wurde recherchiert, analysiert und zusammengefasst.

Nahezu alle recherchierten Studien, sogar diejenigen, die das Questionnaire nicht untersucht haben, sind sich darin einig, dass es verwendet werden sollte. Hauptsächlich beruhen diese Empfehlungen auf der Tatsache, dass das Questionnaire den unnötigen Einsatz von Labortests reduziert. Wenig Klarheit schaffen die Studien bezüglich Sensitivität. Da nur 1-3% der Kinder nichtchirurgische Blutungen erleiden, konnte die tatsächliche Wirksamkeit des Questionnaires, bzw. der Laborteste in wenigen Fällen geprüft werden. In dieser Arbeit wurden zwei PatientInnengruppen verglichen. In der Gruppe mit 88 Kindern wurde durch rigorose Labortestung eine Hämostasestörung ausgeschlossen. Demgegenüber standen 34 Kinder mit einem milden von Willebrand Syndrom (vWS). Unter Routinebedingungen und vor einer Labortestung wurde eine Blutungsanamnese des Kindes, der Mutter und des Vaters erhoben. Mindestens eine positive Frage fand sich bei 20/34 der Kinder mit mildem vWS und bei 21/88 der, laut Laborergebnissen, gesunden Kinder. Drei oder mehr positiv beantworteten Fragen wurden mehrheitlich bei Kindern mit vWS gefunden. „Blaue Flecken“ fanden sich annähernd gleich häufig bei gesunden und vWS-Kindern. Allein die Frage nach stattgefundenen Blutungskomplikationen wurde ausschließlich von Kindern mit vWS mit „ja“ beantwortet. Die Frage nach einer verlängerten Regelblutung bei der Mutter fiel bei gesunden Kindern häufiger positiv aus. Die Sensitivität des Questionnaires bezüglich Hämostasestörungen beträgt 0,60 bei einer Spezifität von 0,76. Der positive Vorhersagewert beträgt 0,82 und der negative Vorhersagewert lediglich 0,52.

Zusammengefasst zeigt diese Arbeit, dass das Questionnaire ein gutes Werkzeug zum Ausschluss einer Hämostasestörung darstellt. Für die Diagnostik derselben ist es allerdings nicht geeignet. Jedoch ist zu beachten, dass in dieser Arbeit das vWS lediglich durch

Labortests festgestellt wurde. Keines der Kinder erlitt Blutungen während der Operation. Demzufolge könnte bei einigen dieser Patienten das negative Questionnaire richtig sein.

Schlagwörter: angeborene Hämostasestörungen; nichtchirurgische Blutungen; präoperative Gerinnungsuntersuchungen;

Abstract

In children, screening for hemorrhagic disorders is further complicated by the fact that infants and young children with mild disease in many cases most likely will not have a significant history of easy bruising or bleeding making the efficacy of a questionnaire even more questionable. In this paper the most important hemorrhagic disorders and the currently used methods of laboratory diagnosis are discussed. The available literature and all recent studies on this topic were researched, analyzed and summarized. Almost all analyzed studies, even those three that did not investigate a questionnaire, agree that questionnaires should be used. This is mainly due to the finding that questionnaires reduce the unnecessary use of laboratory tests. Studies are less clear about sensitivity. Since only about 1-3 percent of children experience nonsurgical bleeding, only few children were available to investigate the respective efficacy of screening by questionnaire or clotting tests. We tried a different approach to the question of sensitivity of a questionnaire: We compared the questionnaires of a group of 88 children in whom a hemorrhagic disorder was ruled out by rigorous laboratory investigation to a group of 34 children with mild von Willebrand disease (vWD). Questionnaires about child, mother and father were obtained prior to the laboratory diagnosis on the occasion of routine preoperative screening. 20/34 children with mild vWD showed at least one positive question in the questionnaire, while 21/88 without laboratory signs showed at least one positive question. Three or more positive questions were found only in vWD patients. The frequency of bruising did not differ in children with vWD and without vWD. The only question that was answered with "yes" only in children with vWD was the question about previous bleeding complications. The question about menstrual bleeding in mothers did not differ significantly. Sensitivity of the questionnaire for a hemostatic disorder was 0.60, while specificity was 0.76. The negative predictive value was 0.82, but the positive predictive value was only 0.52.

In conclusion, our small study shows that a questionnaire yields good results to exclude a hemostatic disorder, but is not a sensitive tool to identify such a disorder. However, our study has a strong limitation: Patients with mild vWD were defined by laboratory means only and no patient bled during a surgical procedure since they all were treated with DDAVP. So, in some of these patients a negative questionnaire may be entirely correct.

Key words: congenital hemorrhagic disorders; nonsurgical bleeding; preoperative coagulation screening; questionnaire;

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 Einleitung.....	12
Kapitel 2 Das Hämostasesystem.....	13
Kapitel 3 Störungen der Hämostase	21
Von Willebrand-Syndrom:	22
Hämophilie:	26
Faktor-XI-Mangel:.....	27
Faktor-XIII-Mangel:.....	28
Thrombozytenfunktionsstörungen:.....	28
Kapitel 4 Präoperatives Screening mittels Labortestung	30
Quick-Test	30
Partielle Thromboplastinzeit	32
Thrombinzeit	34
Blutungszeit.....	35
Platelet - Function - Analyzer (PFA-100®)	36
Grenzen im Präoperativen Laborscreening auf Hämostasestörungen	37
Kapitel 5 Die Bedeutung eines Fragebogens im präoperativen Screening bei Erwachsenen	41
Kapitel 6 Die Bedeutung eines Fragebogens im präoperativen Screening bei Kindern – Eine Analyse der aktuellen Literatur	44
„An assessment of preoperative coagulation screening for tonsillectomy and adenoidectomy“ (48)	44
Preoperative History and Coagulation Screening in Children Undergoing Tonsillectomy“ (34)	46
„The utility of preoperative hemostatic assessment in adenotonsillectomy“ (49)	48
„Value of preoperative prothrombin time/ partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy“ (50).....	49
„Relationship Between Clinical History, Coagulation Tests, and Perioperative Bleeding During Tonsillectomies in Pediatrics“ (38)	50

„The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy“ (37)	52
„Is haemostasis biological screening always useful before performing a neuraxial blockade in children?“ (51).....	52
„Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie“(35)	54
„Preoperative Screening for Coagulation Disorders in Children Undergoing Adenoidectomy (AT) and Tonsillectomy (TE): Does it Prevent Bleeding Complications?“ (36)	55
„Risiko von Blutungen nach Adenotomie und Tonsillektomie: Aussagekraft der präoperativen Bestimmung von PTT, Quick und Thrombozytenzahl“ (52)	57
„Bleeding/Bruising Symptomatology in Children with and without Bleeding Disorders“ (47)	58
Kapitel 7 Materialien und Methoden zur Auswertung der eigenen Daten	61
Kapitel 8 Ergebnisse der eigenen Auswertung	63
Kapitel 9 Diskussion der gesamten Arbeit	67
Referenzen.....	74
Anhang – Fragebogen	77
Anhang –Projektplan.....	78
Anhang-Vorträge	79
Lebenslauf.....	80

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
APC	Aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
COX I / II	Cyclooxygenase I / II
DDAVP	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
EPCR-1	Endothelzell Protein C-Rezeptor
FVIII-C	Faktor VIII-Aktivität
GP	Glycoprotein
HMWK	High molekular weight kininogen
HMW-VWF	High-Molecular-Weight-vWF
INR	International Noramlized Ratio
ISI	International Sensitivity Idex
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PAR	Protease aktivierender Rezeptor

PFA-100®	Platelet-Function-Analyzer
PR	Prothrombin Ratio
PZ	Prothrombinzeit
TF	Tissue Faktor
TFPI	TissueFactor pathway inhibitor
TM	Thrombomodulin
tPA	Tussue Pathway activator
TPZ	Thromboplastinzeit
vWF	von Willebrand Faktor
vWF-Ag	von Willebrand-Faktor-Antigen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematischer Ablauf der Blutgerinnung (2).....	1
Abbildung 2 Schematische Darstellung des Gerinnungsablaufs	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Störungen der Primären Hämostase vs. Gerinnungsstörungen	21
Tabelle 2 Schweregrade der Hämophilie A und B mit entsprechender Symptomatik (3) ..	27
Tabelle 3 Aufteilung der 147 PatientInnenakten	61

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1 Positive Anamnese bei ≥ 1 Frage positiv	63
Diagramm 2 Positive Anamnese bei ≥ 2 Fragen positiv	64
Diagramm 3 Positive Anamnese bei ≥ 3 Fragen positiv	64
Diagramm 4 Mehrfachantworten.....	65
Diagramm 5 Aufschlüsselung nach Einzelantworten der Kinder	66
Diagramm 6 Aufschlüsselung von Antworten der Mütter	66

Kapitel 1 Einleitung

Von präoperativer Gerinnungsdiagnostik erhofft man sich eine größere Sicherheit bei der Durchführung operativer Eingriffe. Dies gilt vor allem für elektive Operationen. Aus Studien ist bekannt, dass die derzeit zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen sowohl an Sensitivität, als auch an Spezifität zu wünschen übriglassen. Viele falsch positive Ergebnisse führen zu wiederholter, bzw. spezieller, Diagnostik. Diese wiederum ist äußerst mühsam, zeitraubend und verursacht zusätzliche Kosten, im ohnehin schon überlasteten Gesundheitsbudget. Nicht selten steht am Ende einer diagnostischen Prozedur ein unauffälliger Befund.

Also könnte man meinen, man verzichtet überhaupt auf präoperative Gerinnungsdiagnostik. Es ist aber zu beachten, dass ein nicht so geringer Teil, nämlich 3-5% der Patienten (1), die sich einer Operation unterziehen Blutungskomplikationen erleiden. Denkt man an die seltenen, jedoch oft sehr bedrohlichen Gerinnungsstörungen, ist es in jedem Fall berechtigt und wünschenswert vor dem Eingriff über mögliche bestehende hereditäre oder erworbene Koagulopathien Bescheid zu wissen, um adäquate Vorbereitungen treffen zu können. Befürworter räumen außerdem das Argument ein, es sei allein schon aus medizinrechtlichen Gründen von einem präoperativen Gerinnungsscreening nicht abzulassen.

Wir stehen nun vor einem Problem: Effiziente Gerinnungsanalyse ist notwendig, aber mit den uns derzeit zur Verfügung stehenden Methoden nicht durchführbar. Von diesem Standpunkt ausgehend ergibt sich meine Fragestellung: Kann ein strukturiertes Questionnaire zu präoperativen Identifizierung von Hämostasestörungen bei Kindern beitragen und wie wertvoll ist es in der klinischen Routine?

Kapitel 2 Das Hämostasesystem

Alle Vorgänge im Körper, die dazu dienen, dass das Blut in den Blutgefäßen bleibt, werden unter dem Begriff Hämostase zusammengefasst. Untrennlich mit der Hämostase ist die Fibrinolyse verbunden. Darunter versteht man all diejenigen Prozesse, die zur Aufrechterhaltung der Fluidität und Zirkulation im Blutgefäß dienen. Sie verhindern also Gerinnung innerhalb des Gefäßes (3). Die Blutstillung basiert auf der Wechselwirkung zwischen Gefäßwand, Plättchen, plasmatischer Gerinnung und dem fibrinolytischen System. Jegliche Aufteilung die ich für die dabei ablaufenden Prozesse verwende ist didaktischer Natur und dient dem besseren und leichteren Verständnis. In vivo laufen alle Schritte und Phasen nebeneinander, gleichzeitig oder sich überlappend ab. Auch ist eine Einteilung in eine Intrinsische oder Extrinsische Aktivierung der Blutgerinnung für das Verständnis der in vivo Prozesse nicht hilfreich, jedoch ist es unerlässlich für das Verständnis der beiden wichtigsten hämostaseologischen Tests (Quick-Test und aPTT). Daher wurden im Laufe der Medizin einige Modelle vorgestellt, die uns den Zugang zum Verständnis für das Gerinnungssystem erleichtern sollten.

So war lange Zeit das Wasserfallmodell (4) nach Davie et al. bzw. das Kaskadenmodell (5) nach MacFarlane et al. in Fachkreisen als beste Darstellung der Gerinnung akzeptiert. In diesen beiden Modellen läuft die Hämostase wasserfallartig bzw. wie eine Kaskade ab, wobei immer ein sogenannter Faktor vom vorhergehenden aktiviert wird, um seinerseits den nächsten aktivieren zu können. Das Kaskadenmodell beinhaltet, dass Koagulationsfaktoren den Prozess führen und kontrollieren. Dabei stellt die Zelloberfläche lediglich Phosphatidylserine zur Verfügung, an denen die prokoagulatorischen Komplexe anhaften. Dieses Modell hat uns lange gedient, ist jedoch nach heutigem Stand der Wissenschaft überholt.

Um das Hämostasesystem zu erklären möchte ich mich des Zell-basierten Modells von Hoffman et al. bedienen: „A Cell-based Model of Hemostasis“ (2). Im Gegensatz zu der bisherig gültigen Anschauung der Hämostase schlägt der Autor dieses Artikels ein Modell vor, bei dem die Hämostase von Bestandteilen der Zelloberfläche reguliert wird. Weiters distanziert sich dieses Modell vom typischen Kaskadenablauf der Hämostase.

Es postuliert drei, sich überlappende Stadien:

1. Initiation, geschieht durch Kontakt mit Gewebsfaktor tragenden Zellen
2. Amplifikation, bei der Plättchen und Kofaktoren aktiviert werden
3. Propagation, bei der sich große Mengen von Thrombin auf der Oberfläche bilden

Als allererste Reaktion auf eine Gefäßwandschädigung tritt eine Vasokonstriktion auf, die den Blutfluss zum Ort der Läsion verringern soll. Da aber die Mehrzahl der Gefäße aus Kapillaren besteht, die keine glatten Muskelzellen besitzen spielt die Vasokonstriktion in der Hämostase eine geringe Rolle. Ein blutstillender Effekt kommt nur indirekt durch die Konstriktion zuführender Arteriolen zustande (3).

Bevor die drei Phasen der Gerinnung behandelt werden, wird der initiale Prozess, nämlich die Bildung des primären Plättchenpfrops beschreiben. Dieser wird von Blutplättchen und von Willebrand Faktor (vWF) gebildet. Während Erythrozyten als größte intravaskuläre Masse im Blut in der Mitte des Stromes fließen, werden unter dem sogenannten „Sheer stress“ kleinere Blutbestandteile wie Plättchen und von Willebrand Faktor an die Ränder der Gefäße gedrängt. vWF liegt als großmolekulares Glycoprotein mit multimerer Struktur (High-Molecular-Weight-vWF = HMW-VWF) im Plasma vor. Es besitzt Bindungsstellen für Kollagen, thrombozytäre Membranrezeptoren, Heparin, Faktor VIII und Thrombin. Bei einer Verletzung im Gefäßlumen wird subendotheliales Kollagen frei. Hier haftet sich vorbeiströmender, durch Scherkräfte an die Wand gedrückter von Willebrand Faktor an. Durch diese Bindung erfährt vWF eine Konformationsänderung und eine neue Bindungsstelle für Plättchen wird frei. Nun werden vorbeifließende Thrombozyten an ihren Rezeptoren aufgefangen und gebunden. Plättchen haften auch selbst durch entsprechende Rezeptoren an Kollagen. Durch Bindung an den thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptor kommt es zur Haftung der Plättchen, während die Bindung an den $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor in einer Aktivierung der Plättchen resultiert. Dies hat unter anderem zu Folge, dass noch mehr vWF aus den α -Granula der Thrombozyten ausgeschüttet wird und zur Verfügung steht. Auch Endothelzellen stellen aus den sogenannten Weibel-Palade-Bodies vWF zur Verfügung. Das Resultat der Aktivierung ist unter anderem auch eine Formveränderung der Plättchen. Die Thrombozyten strecken bzw. spreizen sich, was den Anschein erweckt, sie hätten Pseudopodien. Durch die Metamorphose gewinnen sie zwei Vorteile: erstens die Scherkräfte wirken weniger, zweitens sie erlangen eine größere Kontaktfläche. Durch weitere Anlagerung der Thrombozyten untereinander, wobei hier

auch wieder vWF als Ligand zwischen den einzelnen Plättchen als Brücke dient, wird die sogenannte Thrombozytenaggregation erreicht. Der Grundstein für eine Thrombozytenadhäsion (Anlagerung der Thrombozyten an Kollagen (3) ist gelegt (6).

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen Phasen des Gerinnungsmodells nach Hoffman et al. näher beschrieben.

1. Initiation:

Gewebefaktor (tissue factor = TF) ist der erste physiologische Initiator der Gerinnung. Er ist ein integriertes Membranprotein, und ist strukturell mit den restlichen Gerinnungsfaktoren nicht verwandt. Zusammen mit den Phospholipiden der TF-tragenden Zellen bildet er das sogenannte Gewebsthromboplastin (3). Gewebefaktor wird unter normalen Bedingungen von einer Vielzahl von extravaskulären Zellen gebildet und an deren Oberfläche exprimiert. Bei Entzündungen kann TF jedoch auch von Endothelzellen und Monozyten der Blutbahn gebildet werden. Eine kürzlich erschienene Arbeit von Panes et al. konnte zeigen, dass auch aktivierte Thrombozyten Gewebefaktor synthetisieren bzw. exprimieren (7).

Ein Defekt in der Gefäßwand ermöglicht den Kontakt von Blutplasma mit Gewebsthromboplastin der extravaskulären Zellen. Faktor VII bindet an TF und wird aktiviert. Nun aktiviert der F VII/TF-Komplex sowohl Faktor X als auch Faktor IX. F Xa kann F V aktivieren. Verlässt F IXa die geschützte Umgebung der Zelloberfläche, wird er zumeist schnell von TFPI (Tissue Factor pathway inhibitor) oder ATIII (Antithrombin III) inhibiert. Der auf der Zelloberfläche verbleibende F Xa verbindet sich mit F Va und produziert so kleine Mengen von Thrombin. Dieser Vorgang legt die Grundlage für die anschließende Amplifikationsphase (2).

2. Amplifikation:

Durch den Gefäßwanddefekt gelangen sowohl Plättchen als auch Plasmabestandteile in das extravaskuläre Gewebe. Plättchen haften sich mithilfe von Willebrand Faktor und eigenen Kollagenrezeptoren an die Matrixkomponenten an. vWF aktiviert bereits Thrombozyten, wobei eine komplette Aktivierung von Plättchen, Faktor V, Faktor VIII und Faktor XI durch Thrombin, welches bereits zuvor in der Initiationsphase bereitgestellt wurde, erfolgt. Durch positive Rückkopplungsmechanismen schafft Thrombin also drei Schleifen, über die er seine Generierung sicherstellt. Über seinen Protease-aktivierenden Rezeptor (PAR) ist

Thrombin ein potenter Plättchenaktivator. Eine Aktivierung der Plättchen resultiert in einer Konformationsänderung, Entlassung von Faktor V und von Willebrand Faktor, Aktivierung von diversen Oberflächenproteinen, Erhöhung der Oberflächenexpression von Phosphatidylserinen von nahezu 0% auf 12% der Oberfläche und wie seit neuestem bekannt auch einer Expression von Gewebefaktor (7).

Der partiell aktivierte Faktor V wird nun an der Plättchenoberfläche entweder von Thrombin oder Faktor Xa vollständig aktiviert. Gemeinsam mit Faktor Xa bildet Faktor Va die Prothrombinase. Diese führt Prothrombin zu Thrombin um ($F II \rightarrow FIIa$).

Thrombin bindet aber nicht nur an PAR sondern auch an andere Rezeptoren, wie GPIb/IX. Dort bleibt es aktiv und kann auch andere Gerinnungsfaktoren an der Plättchenoberfläche aktivieren. vWF/F VIII bindet an Plättchen, wo Faktor VIII aktiviert und von vWF getrennt wird. F VIIIa bleibt an der Plättchenoberfläche haften.

Nun, da die Plättchen aktiviert wurden, und aktivierten Faktor V und Faktor VIII an deren Oberflächen haben, kann die Ansammlung von Prokagulatorischen Komplexen und Bildung von großen Mengen Thrombin beginnen (2).

3. Propagation:

Plättchen exprimieren nun Bindungsstellen mit hoher Affinität für F IX(a), F X(a) und F XI(a). F IXa erreicht die Plättchenoberfläche nach seiner Aktivierung durch Gewebefaktor, sofern er nicht von ATIII oder anderen plasmatischen Inhibitoren deaktiviert worden ist. Sobald vWF an GPIb/IX bindet, wird FVIII an die Oberfläche abgegeben, wo es äußerst effektiv von Thrombin aktiviert wird. FVIIIa ist sehr instabil, daher ist es nur von praktischem Wert, wenn es direkt an der Plättchenoberfläche, nämlich dort wo es gebraucht wird, auch aktiviert wird. FVIIIa bildet mit FIXa die Tenase, die dann FX in FXa überführt. Zusätzlich kann durch Thrombin aktivierter F XI direkt an der Plättchenoberfläche F IX aktivieren. Faktor Xa formt mit Faktor Va die Prothrombinase. Dieser Komplex führt nun Prothrombin zu Thrombin um, womit die notwendige Ladung Thrombin erzeugt wird, die für die Generation eines Blutgerinnsels notwendig ist (2). Die Blutgerinnung mit den drei sich überlappenden Phasen ist in **Abbildung 1** dargestellt.

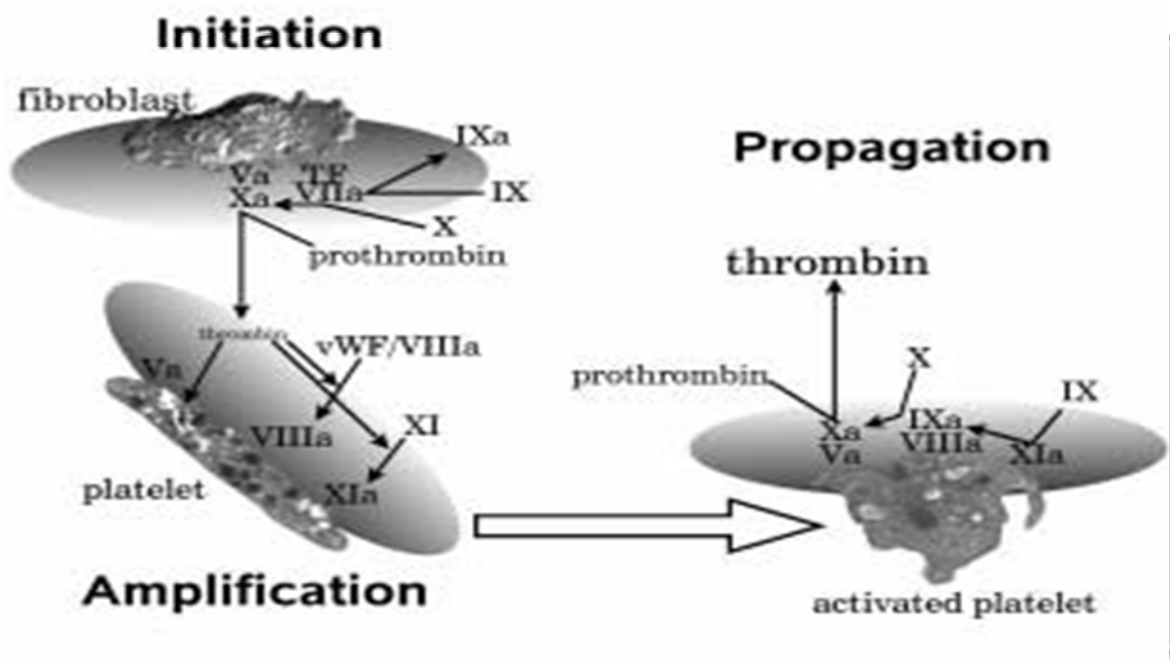


Abbildung 1 Schematischer Ablauf der Blutgerinnung (2)

Die drei Phasen der Blutgerinnung sind dargestellt. Sie ereignen sich an Oberflächen von unterschiedlichen Zellen. Die Initiation auf Gewebsfaktor (TF) tragenden Zellen (hier ein Fibroblast), die Amplifikation auf Plättchen in der Aktivierungsphase und die Propagation auf aktivierten Plättchen.

Die Rolle des Fibrins:

Das durch Thrombin aus Fibrinogen erzeugte Blutgerinnsel ist jedoch noch nicht stabil. Die notwendige Stabilität wird durch kovalent vernetzte Fibrinmonomere innerhalb des primären Plättchenpfropfs erreicht.

Fibrinogen zirkuliert als Dimer mit drei paarig angeordneten Eiweißketten ($A\alpha$, $B\beta$, γ) im Plasma (8). Das Thrombin spaltet nun das Fibrinopeptid A ab, wodurch lösliche Fibrinpolymere entstehen. Durch Anlagerung mehrerer Fibrinpolymere entsteht ein immer noch lösliches Fibrinpolymer, von dem das Thrombin noch das Fibrinopeptid B abspalzt. Hier liegt also noch keine kovalente Bindung vor. Diese primäre Fibrinvernetzung kann durch Plasmin aufgelöst werden. Stabilität wird erst durch die Einwirkung von Faktor XIII erreicht. Der Fibrinstabilisierende Faktor stellt zwischen zwei benachbarten Fibrinmonomeren eine Peptidbindung her, wodurch ein unlösliches Fibringerinnsel entsteht. Faktor XIII (Fibrinstabilisierender Faktor) wird von Thrombin aktiviert (3).

Zusammengefasst erfüllt das Thrombin zwei Schritte in der Bildung des stabilen Fibringerinnsels: erstens, es aktiviert Fibrinogen zu Fibrin, und zweitens, es aktiviert Faktor XIII.

Die örtliche Begrenzung der Gerinnselbildung:

Die Plasmaproteine sind für jede Zelle, die mit Blut in Kontakt kommt, verfügbar. Durch ihre jeweils unterschiedliche und spezifische Ausstattung nehmen unterschiedliche Zellen auch unterschiedliche Aufgaben in der Hämostase wahr. Die Zellen können also mittels spezifischer Bindungsstellen aus einem großen Angebot wählen. Den Unterschied macht die Ausstattung mit Oberflächenrezeptoren, die Lipidzusammensetzung der äußeren Membran, die Oberflächenexpression der Glycosaminoglycane und Synthese oder Speicherung von Koagulationsfaktoren.

Endothelzellen verfügen über spezialisierte antithrombotische Eigenschaften. Sie besitzen vor allem die Fähigkeit Thrombusbildung in Zaum zu halten, und Thrombose entgegenzuwirken. Thrombin, welchen von Ort und Stelle der Verletzung sich entfernt, muss deaktiviert werden, um eine systemische Gerinnungsreaktion zu vermeiden. Dies geschieht entweder durch Antithrombin III (AT III) oder Thrombomodulin (TM). TM befindet sich an Endotheloberflächen, von wo es Thrombin an sich bindet. Dadurch verliert letzterer nicht nur seine prokoagulatorischen Wirkung, sondern wird zu einem Antikoagulans indem es Protein C aktiviert. Protein C ist an den Endothelzell Protein C-Rezeptor (EPCR-1) gebunden, und wartet dort auf seine Aktivierung, die wie bereits erläutert erfolgt. Aktiviertes Protein C (APC) formt einen Komplex mit Protein S. Dieser Komplex spaltet und inaktiviert Faktor Va und Faktor VIIIa. Thrombin schränkt seine eigene Produktion über eine Rückkopplungsschleife ein. Somit wird eine Fibrinbildung am unverletzten Gefäßlumen verhindert.

Zusätzlich zu Thrombomodulin besitzen die Endothelien eine Reihe weiterer antithrombotisch wirkender Oberflächenproteine. Diese sind ATIII, TFPI, und ADPase. Antithrombin (ATIII) inaktiviert durch irreversible Komplexbildung Thrombin (F II) und Faktor Xa. Andere Faktoren werden durch ATIII (IXa, Xa, XIIa, Plasmin) nur im geringen Maße inaktiviert. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Komplexbildung ist jedoch sehr langsam, wird aber durch Heparin (als Medikament) oder endogene Heparinsulfate wesentlich beschleunigt. Auf der Zelloberfläche befinden sich heparinähnliche Glycosaminoglycane, die diesen Prozess ebenfalls begünstigen (2). Der Tissue Factor Pathway Inhibitor inaktiviert Faktor Xa durch Komplexbildung, wobei dieser Komplex

seinerseits FVIIa-Thromboplastin-Komplex deaktiviert (3). Die ADPase deaktiviert ADP, welches von aktivierten, sich in der Nähe vom gesunden Endothel befindlichen Plättchen entlassen wurde. Diese Maßnahme verhindert die Aggregation der Plättchen.

Endothelzellen sind also unter physiologischen Bedingungen darauf spezialisiert Gerinnung zu verhindern. Sie sind jedoch auch fähig, soweit es erforderlich wird, ihr Rezeptorrepertoire umzurüsten. Verletzung oder Entzündungszytokine können Endothelzellen dazu bewegen, die Thrombomodulinexpression zu verringern und gleichzeitig mehr Gewebsfaktor und Oberflächenadhäsionsmoleküle zu exprimieren. Dieser Mechanismus erleichtert die Hämostase an Ort und Stelle der Verletzung, kann aber genauso bei zahlreichen Erkrankungen, wie z.B: Arteriosklerose, Thrombophlebitis und Vaskulitis zu überschießenden, lebensbedrohlichen Gerinnungsreaktionen führen (2).

Die Fibrinolyse:

Das Fibrinolytische System dient der Begrenzung der Gerinnungsbildung. Man könnte es auch als den Gegenspieler der Gerinnung bezeichnen. Es ist aber auch an der Wundheilung und Rekanalisation eines verschlossenen Gefäßes beteiligt. Plasmin ist das zentrale Enzym der Fibrinolyse. Es spaltet polymerisierte Fibrinfäden an einer spezifischen Stelle die nicht identisch mit der Polymerisationsstelle ist. Bei der Spaltung entstehen Abbauprodukte, die D-Dimere. Plasminogenaktivatoren aktivieren Plasminogen zu Plasmin. Geweb plasminogenaktivator (tissue plasminogen activator, t-PA) wird von Endothelzellen synthetisiert und freigesetzt. Seine Aktivität wird maßgeblich durch die Anwesenheit von Fibrin beschleunigt. Durch diesen Mechanismus wird Plasmin an Ort und Stelle generiert, sodass die Lyse des Fibrins sehr spezifisch und lokal erfolgen kann. t-PA wird auch bei Hypoxie im Kapillargebiet nach einem Thrombus, bei körperlicher Anstrengung aber auch bei längerer venöser Stauung freigesetzt. Ein anderer Plasminogenaktivator ist die Pro-Urokinase, die nach ihrer Aktivierung als Urokinase Plasminogen in Plasmin überführt. Die Aktivierung der Pro-Urokinase erfolgt über Faktor XIIa, wobei dieser selbst auch in kleinen Mengen Plasminogen aktivieren kann. Hier ergibt sich die Verbindung zwischen Gerinnungs- und Fibrinolyse-System (3, 8).

Intrinsisches und Extrinsisches System: Es sei noch der extrinsische und intrinsische Aktivierungsweg erwähnt. Thrombin kann über zwei Reaktionswege gebildet werden: das Extrinsic- und das Intrinsic System. Physiologisch bedeutend ist das extrinsische System, es wird durch Gewebethromboplastin eingeleitet. Das Intrinsische

System ist ein Laborartefakt. Der Aktivierungsweg wird durch negativ geladene Fremdoberflächen angestoßen, z.B. durch Glas, Kaolin, Sulfatide. Beide Reaktionswege treffen sich bei Faktor X und aktivieren diesen. Die beiden Systeme sind durch die sogenannte Josso-Schleife miteinander verbunden. In der Josso-Schleife aktiviert Faktor VIIa den Faktor XI. Solange das Blut mit keiner Fremdoberfläche in Kontakt kommt, wird die Blutgerinnung allein durch Gewebethromboplastin ausgelöst. Jedoch ist zu beachten, dass bei gewissen therapeutischen Maßnahmen (Dialyse, Herz-Lungen-Maschine u.a.m.) sehr wohl in Kontakt mit Fremdoberflächen kommt (8). In Abbildung 2 sind die zwei Wege der Aktivierung, die Josso-Schleife und der Bezug zu den Labortesten schematisch dargestellt.

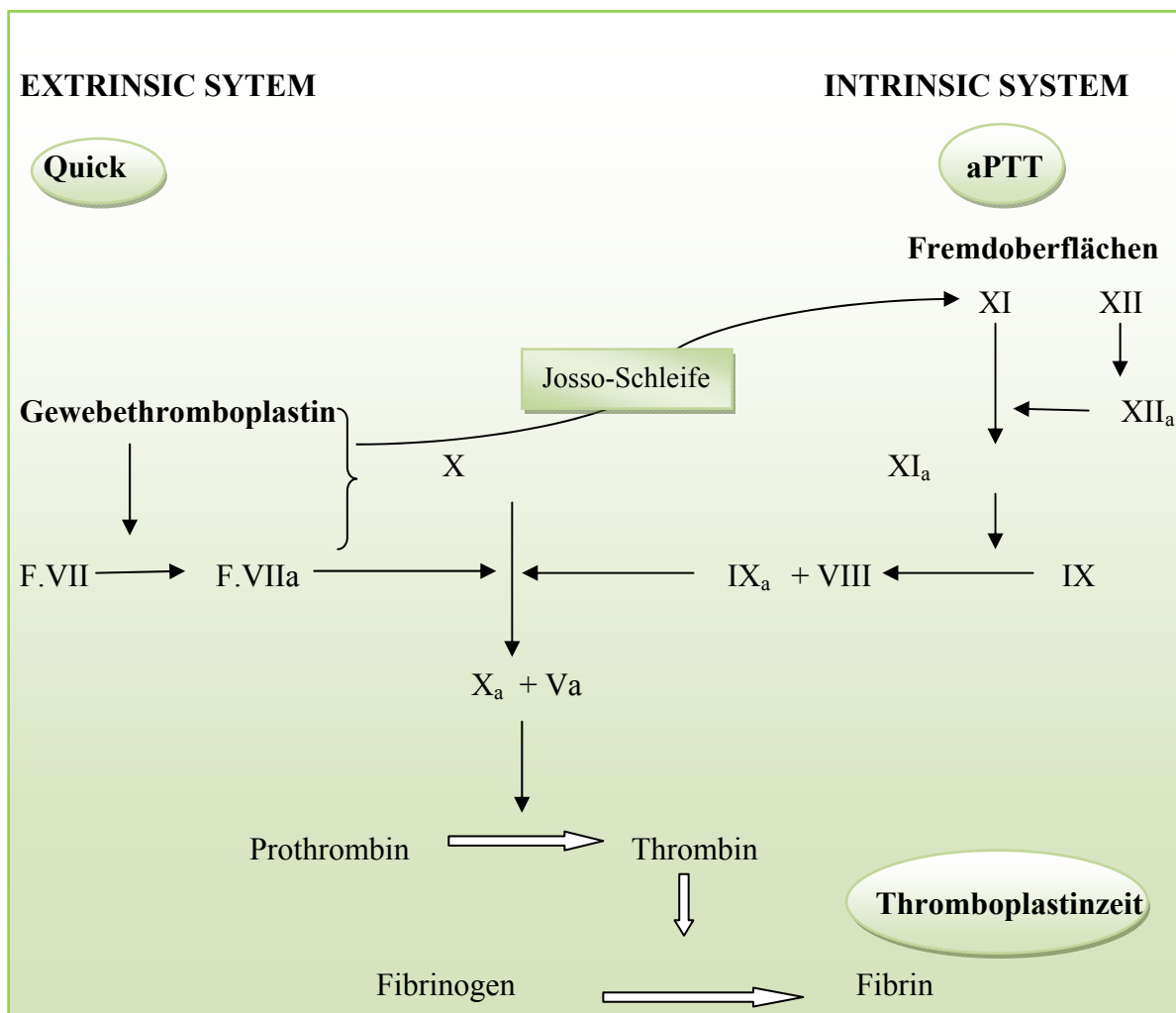


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Gerinnungsablaufs (moduliert nach M. Barthles) Diese Darstellung erleichtert das Verständnis für die Funktionsweise der drei wichtigsten Globalteste der Gerinnungsdiagnostik: Quick-Test, aPTT und Thromboplastinzeit

Kapitel 3 Störungen der Hämostase

Als Häorrhagische Diathese wird eine Störung der Blutgerinnung mit Spontanblutungen oder gesteigerter Blutungsneigung bei Bagatelltrauma bezeichnet. Als Ätiologie kommen grob unterteilt in Frage plasmatische Gerinnungsstörungen bei Faktorenmangel, Thrombozytäre Störungen (Thrombozytopathie oder –penie), Anomalien der Gefäße oder des perivaskulären Bindegewebes oder kombinierte Störungen, z.B. Purpura bei Infekten (Schädigung der Gefäße, plasmatische Gerinnungsstörung und Thrombozytopenie) (9).

Die Stillung einer Blutung erfolgt einerseits durch die sogenannte Primäre Hämostase und andererseits durch das sogenannte Plasmatische Gerinnungssystem. Abhängig davon, ob Primäre Hämostase oder Gerinnungssystem betroffen sind zeigt sich ein unterschiedliches Erscheinungsbilde. Anamnese und gute klinische Untersuchung erlauben in den meisten Fällen schon eine Zuordnung des Krankheitsbildes, und sind somit wichtige Schritte zur Wahl der richtigen Teste für die weiterführende Diagnostik. In Tabelle 1 sind Unterscheidungsmerkmale angeführt.

	Störungen der Primären Hämostase	Gerinnungsstörung
Petechien	+++	-
Schleimhautblutungen	+++	(+)
Hämatome	+++	+++
Gelenksblutung/Muskelblutung	-	++
Sofortige verstärkte Blutung nach einer Verletzung	+++	-
Verzögerte Nachblutung nach einer Verletzung	+	+++

Tabelle 1 Störungen der Primären Hämostase vs. Gerinnungsstörungen

Häorrhagische Diathesen lassen sich weiters in angeborene und in erworbenen Gerinnungsstörungen einordnen. Die Prävalenz von angeborenen Koagulopathien beträgt 12,5/100 000. Die drei häufigsten sind das von Willebrand-Syndrom und die beiden Hämophilien A und B (3). Im Wesentlichen sind es diese drei Koagulopathien, die die Herausforderung an das präoperative Screening beim Kind stellen.

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen sind aufgrund der häufigen Prävalenz ebenfalls in dieser präoperativen Untersuchung zu erfassen. Es stellt sich auch die Frage, ob nach seltenen Störungen wie z.B. den Faktor-XIII-Mangel gesucht werden soll. Trotz der Rarität ist es eine Erkrankung, die bei Nichterkennung mit lebensbedrohlichen Blutungen einhergehen kann.

Von Willebrand-Syndrom

Beim von Willebrand-Syndrom (vWS) handelt es sich um eine angeborene oder erworbene quantitative (Typ1 und 3) und/oder qualitative (Typ2) Störung des von Willebrand-Faktors (vWF). vWF wird auf einem Gen des kurzen Arms von Chromosom 12 kodiert. Mit einer Prävalenz von bis zu 1% ist es die häufigste vererbte Hämostasestörung (10-12). Genaue Studien über die Anzahl therapiebedürftiger vWS sind derzeit noch ausständig, doch ist eine geschätzte Zahl von 100 auf eine Million der Bevölkerung akzeptiert (11).

Typisch für das von Willebrand-Syndrom sind mukokutane Blutungen wie Epistaxis, Blutungen nach kleineren Eingriffen wie Zahnextraktion oder Operationen im Rachenraum. Auch vermehrte Neigung zu Hämatomen ist häufig zu beobachten. Frauen mit vWS neigen zu Menorrhagien (8, 10, 11). Bei vWS Typ I ist die Symptomatik in aller Regel mild, während sie in Typ 2 und 3 wesentlich stärker ausgeprägt ist. Generell korreliert der Schweregrad positiv mit dem Abfall der Ristocetin CoFaktor-Aktivität und der Faktor VIII-Aktivität, nicht aber mit der Verlängerung der Blutungszeit oder dem AB0 Blutgruppensystem (11).

Der vWF ist ein Glycoprotein mit 3 Bindungsregionen und entsteht über die Zwischenschritte Prä-pro-vWF und Pro-vWF-Dimer. vWF wird ausschließlich in Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet und in den α -Granula der Thrombozyten bzw. in sog. Weibel-Palade-Bodies in Endothelzellen gespeichert (6, 10).

vWF ist zytoadhäsiv und kann zirkulierende Thrombozyten bei Gefäßverletzungen über das thrombozytere Glycoprotein (GP) Ib binden. vWF verbindet Thrombozyten in sich bildenden Thromben über den GP IIb/IIIa-Rezeptor (oder auch Intergrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ genannt). Er dient als Trägerprotein für Faktor VIII, wobei Faktor VIII und vWF als nicht kovalent gebundener Komplex zirkulieren. Dadurch wird Faktor VIII vor Proteolyse geschützt, seine Halbwertszeit ist verlängert und durch die Verbindung mit vWF ist sichergestellt das Faktor VIII an Ort und Stelle der Verletzung verfügbar ist (6, 10-12). Nur 1-2% der

verfügbaren Monomere sind mit Faktor VIII besetzt. Diese Vielfalt an Funktionen wird durch die verschiedenen Bindungsstellen und die Multimere-Struktur des Proteins ermöglicht (6).

Beim von Willebrand-Syndrom unterscheidet man drei Untergruppen, bzw. Typen, die sich wiederum in Subtypen unterteilen lassen. Beim Typ 1 des von Willebrand-Syndroms liegt ein quantitativer Mangel des Willebrand-Faktors vor. 70-80 % der Fälle entsprechen dem Typ1. Die zugrunde liegenden molekularen Veränderungen sind noch nicht restlos erforscht worden. Typ 1 wird autosomal-dominant vererbt, die Penetranz ist variabel.

Typ II des vW-Syndroms resultiert aus einer Punktmutation der codierenden Sequenz des VWF-Gens (13). Dieser Defekt ist, zum Unterschied zu den beiden anderen Typen, ein qualitativer. Typ II wird in 2A, 2B, 2M und 2N unterteilt. Die Typen 2A und 2B zeigen Abnormalitäten in der Multimerstruktur, welche sich in der Elektronenmikroskopie darstellen lässt. Diese Änderungen resultieren für Typ A in einer erniedrigten Affinität zu GP Ib und für Typ B in einer erhöhten Affinität zu letzterem. Typ 2N wird durch eine Punktmutation verursacht, die sich in der codierenden Sequenz für die Bindungsdomäne für Faktor VIII befindet. Dieser Defekt äußert sich in einer verminderten Affinität zu Faktor VIII. Typ2M ist selten, und umfasst eine Reihe von Punktmutationen, die bislang nicht alle vollständig erfasst wurden. Alle Typ-2- Defekte werden autosomal dominant vererbt.

Typ 3 ist die autosomal rezessiv vererbte, schwerwiegendste Unterform der Erkrankung. Weniger als 10% aller von-Willebrand-Syndrome zählen zum Typ III. Auf Grund von diversen genetischen Mutationen bleibt die vWF-Synthese vollständig aus oder ist nur sehr gering (10).

Im Rahmen gewisser Erkrankungen kann es zu einer Verminderung der vWF- Aktivität kommen. Dieses Phänomen ist als sogenanntes erworbenes von Willebrand-Syndrom bekannt. Hierfür kommen mehrere Mechanismen in Frage. Die Entwicklung von Autoantikörpern kommt vor allem beim älteren PatientInnen vor (14). Bekannt ist dieses Phänomen auch bei Myeloproliferativen Erkrankungen (15), Lymphatischen Malignomen (16), Multiples Myelom (17), Wilms Tumor (18) und auch bei diversen Autoimmunerkrankungen. Auch Medikamente können einen erworbenen vWF Mangel verursachen. PatientInnen mit einer Valproattherapie können vWS Typ I entwickeln (19).

Eine Sonderform stellt das Plättchen-Typ-vWS dar. Hierbei handelt es sich eigentlich um eine Mutation im GPIIb-Gen des Plättchenrezeptors. Klinisch kann dieser auch als Pseudo vW- Syndrom bekannter Defekt jedoch als vWF-Mangel imponieren. Durch die Mutation entsteht eine erhöhte Affinität für vWF. Die abnormen Plättchenoberflächenproteine binden höchsteffizient und entfernen somit vWF aus der Zirkulation, hier speziell die großen Multimere (20).

Für die Diagnose eines von Willebrand-Syndroms sind derzeit drei Hauptkriterien vorhanden:

1. Eine positive Blutungsanamnese seit der Kindheit
2. Reduzierte Werte an vWF
3. Autosomal Dominantes oder Autosomal Rezessives Vererbungsmuster nachweisbar

In Anbetracht der Tatsache, dass ein von Willebrand-Syndrom auch de novo entstehen kann, reichen zwei der oben genannten Kriterien zur Diagnostik aus (11). Erste Hinweise auf eine mögliche Hämostasestörung bietet die kritische und genaue Blutungsanamnese, die in jedem Fall auch die Familienanamnese beinhalten sollte. Blutungszeit in vivo, aber auch in vitro mit dem Platelet Function Analyser (PFA-100[®]) können, müssen aber nicht verlängert sein. Auch eine verlängerte aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) kann richtungsweisend sein. Diese reagiert vor allem auf Minderungen des Faktor VIII und Faktor XII, was mit einem qualitativen oder quantitativen Mangel an vWF verbunden sein kann. In der Präanalytik ist außerdem eine Thrombozytenzählung durchzuführen. Zum einen um eine eventuelle Thrombozytopenie nicht zu übersehen, und zum anderen ist Subtyp 2B mit einer erniedrigten Anzahl an Plättchen verbunden. Ergibt sich aus den genannten Untersuchungen der Verdacht auf ein vW-Syndrom sind weiterführende diagnostische Maßnahmen zu ergreifen. Um zwischen qualitativen und quantitativen Defekten unterscheiden zu können wird von Willebrand Faktor-Antigen (vWF:Ag) bestimmt. Mit dieser Methode lässt sich der qualitative Typ 2-Defekt von den beiden quantitativen Typen 1 und 3 unterscheiden. Außerdem fehlt vWF bei Typ 3 nahezu vollständig, während bei Typ 1 lediglich eine verminderte Konzentration anzutreffen ist. Mit dem Ristocetin Co-Faktor wird die Eigenschaft des von Willebrand Faktors die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten zu vermitteln gemessen. Der Test erlaubt eine Identifikation von qualitativen Defekten. Da Faktor VIII an vWF gebunden ist, ist in der vWS-Abklärung die Bestimmung der Faktor VIII Aktivität (FVIII:C) unerlässlich. Eine Verminderung von FVIII:C würde vor allem für vWS Typ 2N sprechen. Weiterführende Tests sind

Speziallaboratorien vorbehalten, und dienen hauptsächlich der genauen Bestimmung der Subtypen (Multimeeranalyse, Ristocetin induzierte Aggregation, Kollagen-Bindungsaktivität und Faktor-VIII- Bindungsfähigkeit). Bei der Diagnostik eines möglichen von Willebrand- Syndroms ist die Blutgruppe des/der PatientIn zu beachten. Blutgruppe 0 hat signifikant niedrigere vWF Konzentrationen als andere Blutgruppen. Neugeborene weisen höhere Plasmawerte an vWF im Vergleich zu kindlichen Normalwerten auf. Deswegen ist eine Diagnose erst nach einem Zeitraum von sechs Monaten möglich.

Eine besondere Herausforderung an die Diagnostik ist die Unterscheidung zwischen Individuen mit lediglich geringeren vWF-Werten von denjenigen die tatsächlich ein mildes von Willebrand-Syndrom vom Typ 1 aufweisen. Verfälschungen der Ergebnisse können auch durch vermeintlich normale vWF-Werte resultieren, da vWF ein Akute-Phase-Protein ist und in Stresssituationen (Krankheit, Entzündungen, Blutabnahme) vermehrt ausgeschüttet wird. Aus diesen Gründen ist gerade bei grenzwertigen Befunden eine genaue Anamnese von größter Bedeutung (10, 11).

Eine mögliche Erweiterung in der Diagnostik des von Willebrand-Syndroms fanden Koscielny et al. in der Studie „Capillary Microscopic and Rheological Dimensions for the Diagnosis of von Willebrand Disease in Comparison to other Haemorrhagic Diatheses“ (21). In dieser Studie ist man der Frage nachgegangen, ob die intravitale Videokapillarmikroskopie im Bereich der kutanen Mikrozirkulation (Fingernagelfalz) in Kombination mit hämorheologischen Messgrößen hinweisgebend für das Vorliegen eines von Willebrand-Syndroms sein könnte. Dazu wurden PatientInnen mit diagnostizierten von Willebrand-Syndrom mit PatientInnen mit anderen Hämorrhagischen Diathesen (erworben oder geerbt) und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei ergaben sich Veränderungen der kapillaren Morphologie (Dilatation, Extravasate, Torquierung) und eine verminderte Plasmaviskosität als sehr sensitiv für das von Willebrand-Syndrom (75%, 65%, 40%, 80%) mit einer hohen Spezifität von 93%. Auch ein entsprechend hoher positiver Vorhersagewert von bis zu 99% konnte festgestellt werden. Mit diesen Ergebnissen unterscheiden sich die Befunde mittels der intravitalen Videokapillarmikroskopie beim von Willebrand-Syndrom eindeutig von jenen bei gesunden Probanden oder anderen Hämostasestörungen. Weitere hämorheologische Messgrößen, wie der Hämatokrit oder die Erythrozytenaggregation, zeigten keine wesentliche Unterscheidung zwischen den drei Gruppen. Als einzige dynamische Veränderung beim von Willebrand-Syndrom im Vergleich zu den anderen beiden

Gruppen konnte die Verlängerung der der Reaktiven Hyperämie festgestellt werden. Angesichts dieser Ergebnisse schlagen die Autoren vor die intravitale Videokapillarmikroskopie in der Diagnostik beim von Willebrand-Syndrom in Betracht zu ziehen. Ob mittels der angewendeten Methode eine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Typen des von Willebrand-Syndroms erzielt werden kann bleibt weiterhin offen (21).

Es drängt sich allerdings die Frage auf, ob dieses diagnostische Werkzeug auch in der Kinderheilkunde entsprechende Erfolge bringen würde. Morphologische Veränderungen benötigen ihre Zeit. Derzeit liegen keine Studien vor, die sich der Frage annehmen, ab welchen Alter Veränderungen der kapillären Morphologie bei angeborenen von Willebrand-Syndrom auftreten.

Hämophilie

Bei der Hämophilie handelt es sich um einen Mangel entweder an Faktor VIII (Hämophilie A) oder an Faktor IX (Hämophilie B). Mit einer Inzidenz von bis zu 20 auf 100 000 ist die Hämophilie A die häufigere von beiden (22). Die Vererbung beider Erkrankungen erfolgt X-chromosomal rezessiv, so dass fast ausschließlich Männer davon betroffen sind. Da aber nur 40% der HämophiliepatientInnen eine positive Familienanamnese aufweisen ist von einer hohen Rate von de novo Mutationen auszugehen (3). Die Erstmanifestation der Hämophilie erfolgt meist im Alter von zwei Jahren, selten schon bei der Geburt. Die klinische Symptomatik ist bei Hämophilie A und B ist. Sie ist jedoch abhängig von den Schweregraden der Hämophilie. Letzere korreliert mit der Restaktivität der betroffenen Faktoren, wie aus **Tabelle 2** ersichtlich wird.

	Faktor VIII/IX – Aktivität und Klinik
Schwere Hämophilie	< 1% der Norm Spontane Einblutungen in Gelenke und Muskulatur, Gelenkversteifungen bis zur Verkrüppelung
Mittelschwere Hämophilie	1 – 4% Schwere Blutungen nach kleineren Verletzungen. Gelegentlich Einblutungen in Gelenke und Spontanblutungen
Leichte Hämophilie	5 – 24% Blutungen nach kleineren Verletzungen und Operationen
Subhämophilie	25 – 50% Neigung zu Blutungen nach größeren Verletzungen, häufig nicht diagnostiziertes Krankheitsbild

Tabelle 2 Schweregrade der Hämophilie A und B mit entsprechender Symptomatik (3)

Neben einer ausführlichen Blutungsanamnese, die immer die Familienanamnese beinhalten sollte, kann eine verlängerte aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) erste Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Hämophilie, sowohl A als auch B, liefern. Zeigt sich ein von der Norm abweichendes Ergebnis, ist eine genaue Faktorenbestimmung angebracht. Schwere Hämophilieformen zeigen deutliche Verlängerungen der aPTT, während bei mittelschweren und leichten Formen die Ergebnisse oft nur gering von der Norm abweichen. Aus diesem Grund wird bei jeder Verlängerung der aPTT eine genauere Diagnostik unternommen, um mögliche leichtere Formen nicht zu übersehen. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit ist jedoch nicht spezifisch für die Hämophilie, und ist außerdem äußerst störanfällig. Verzögerte Blutentnahmen oder Akute-Phase-Reaktionen können mitunter zur Verfälschung der Ergebnisse und zu pseudonormalen Werten führen (3, 8).

Faktor-XI-Mangel

Ein Faktor-XI-Mangel besteht beim seltenen Rostenthal-Syndrom (Hämophilie C). Sie tritt zwar in der Bevölkerung der Ashkenazi Juden mit einer Häufigkeit von 8% (23), in anderen Populationen jedoch nur bis zu 1% auf. Diese Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt. Bislang sind 53 Mutationen auf dem FXI-Gen bekannt (24). Die Betroffenen zeigen zwar keine spontanen Gelenksblutungen, wie es bei Hämophilie A oder B der Fall

ist, können aber bei Verletzungen oder Operationen lebensbedrohliche Blutungen entwickeln. Auch hier ist eine verlängerte aPTT richtungsweisend, wobei die Diagnose mittels genauer Faktorenbestimmung erfolgt (8).

Faktor-XIII-Mangel

Die physiologische Funktion des Faktors XIII besteht in der kovalenten Quervernetzung Fibrinmonomere (FXIII als Fibrin stabilisierender Faktor). Trotz der seltenen Inzidenz von geschätzten 1 auf 10^6 handelt es sich hier um eine sehr schwerwiegende hämorrhagische Diathese. Der kongenitale Faktor-XIII-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt. Bei Homozygoten besteht eine lebenslange hämophilieähnliche Blutungsneigung, die bei sehr geringer Faktor-XIII-Aktivität von $<7\%$ zu schweren spontanen Blutungen führen kann. Heterozygote bluten in der Regel nicht spontan. Erste Manifestationen des Faktor XIII-Mangels können Nabelschnurblutungen sein oder es kommt charakteristischerweise zu Nachblutungen nach Traumata oder Operationen. Typisch ist eine Verzögerung der Wundheilung mit häufig auftretender Keloidbildung. Frauen mit einem schweren Faktor XIII-Mangel neigen zu Aborten (25). Da die Wirkung des Faktor XIII erst nach der Fibrinbildung einsetzt wird ein Faktor XIII-Mangel mit den üblichen globalen Gerinnungstests nicht erfasst. Einen Faktor XIII-Mangel kann man nur mittels direkter Bestimmung erfassen (8). Gerade bei diesem Mangel zeigt sich die Wichtigkeit einer sorgfältigen Anamnese und klinischer Untersuchung, die hier die einzigen Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung sein könnten.

Thrombozytenfunktionsstörungen

Es werden erworbene von angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen unterschieden. Hereditäre sind sehr selten. Dazu gehören das Bernard-Soulier-Syndrom, die Glanzmann-Thrombasthenie, das Gray-Platelet-Syndrom und das Wiskott-Aldrich-Syndrom. Aufgrund deren Rarität und geringer Bedeutung für das preoperative Screening wird in dieser Arbeit nicht näher darauf eingegangen.

Erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen sind hingegen häufiger anzutreffen. Oft sind sie mit anderen Grunderkrankungen vergesellschaftet. Bei Niereninsuffizienz, chronischen Lebererkrankungen, Myeloproliferativen bzw. Myelodysplastischen Erkrankungen und Autoimmunopathien finden sich vermehrt Thrombozytenfunktionsstörungen (26).

Vor allem sind es die medikamentös induzierten Thrombozytopathien, die im klinischen Alltag wichtig sind. Das wohl am weitesten verbreitete Medikament unter der Bevölkerung ist die Acetylsalicylsäure (ASS). Diese hemmt irreversibel, also für die Lebensdauer eines Thrombozyten, die Zykllooxygenase-I (COX-I). Dadurch verlieren die Blutplättchen ihre Fähigkeit zur Sekretion und Aggregation. Spontane Blutungen werden bei ansonsten Gesunden nicht beobachtet, jedoch steigt das Risiko für intraoperative Blutungen. Bei bereits gestörtem Gerinnungssystem aufgrund von hereditären oder erworbenen Erkrankungen kann jedoch die Einnahme von ASS schwerwiegende hämorrhagische Komplikationen auslösen (26). Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR) hemmen reversibel die COX-I. Paracetamol, Metamicol sowie die selektiven Zykoxygenase-2-Inhibitoren haben keinen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion, da diese die Zykoxygenase-2 nicht enthalten (27). In der Pädiatrie wird ASS nicht eingesetzt. Thrombozytenfunktionsstörungen können auch durch β -Lactam-Antibiotika entstehen, hier vor allem durch Penicillin. Es bindet an die membranständigen Rezeptoren der Plättchen, und verhindert somit eine Aggregation. Unter Therapie mit β -Lactam-Antibiotika wurden zwar Blutungen beobachtet, doch sind diese selten nur auf die Therapie zurückzuführen. Auch hier gilt, gefährdeter sind PatientInnen mit bereits bestehenden Defekten im Hämostasesystem (26, 27).

Valproat ist in der Kinderheilkunde ein weit verbreitetes Medikament in der Prophylaxe von generalisierten Anfällen. Neben einer Vielzahl an Nebenwirkungen auf andere Organsysteme zeigt es auch hämatologische. Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, verringerte Konzentration an Fibrinogen, vWF und Faktor XIII sind nicht selten, und sollten stets bei positiver Anamnese in Betracht gezogen werden (28, 29).

Kapitel 4 Präoperatives Screening mittels Labortestung

Im Routine-Präoperativen Screening hat sich vor allem der Quick-Test, die aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Thrombozytenzählung etabliert. Abhängig von Brauch des Hauses werden Blutungszeit und Thrombinzeit zusätzlich bestimmt. Weiterführende Diagnostik, wie zum Beispiel genauere Faktorenbestimmungen, erfordert gezielte Fragestellung und wird bei auffälligen Globaltests (Quick-Test, aPTT) eingeleitet. Im folgenden Kapitel werden die üblicherweise im präoperativen Screening eingesetzten Tests in ihrer Methodik und Verwendung im klinischen Alltag beschrieben.

Quick-Test

Für den Quick-Test sind Synonyme wie Thromboplastinzeit (TPZ) oder Prothrombinzeit (PT) bekannt.

- Methode:

Die beiden Reagenzien Gewebethromboplastin und Calcium werden dem Plasma zugegeben. Dadurch entsteht über das extrinsische System aus Prothrombin Thrombin. Nun führt das Thrombin das Fibrinogen zu Fibrin um.

- Was wird gemessen?

Der Quick Test erfasst das extrinsische System. Er misst die Aktivität von Faktor II (Prothrombin), Faktor VII und Faktor X. Faktor V wird ebenfalls erfasst, jedoch weniger empfindlich. Faktor IX und andere Faktoren des intrinsischen Systems werden mit diesem Test nicht erfasst.

Die Thromboplastinzeit beschreibt die Zeit von der Reagenzzugabe (Gewebethromboplastin und Calcium) bis zur fassbaren Fibrinpolymerisation. Diese Zeit wird in Sekunden gemessen und in Prozent Gerinnungsaktivität angegeben = sog. Quick-Wert. Dieser wird anhand einer Eichkurve, die aus unterschiedlichen Verdünnungen eines Normalplasmapools erstellt wird, berechnet. Eine Angabe als Prothrombin Ratio, d.h. Quotient aus der Gerinnungszeit des PatientInnenplasmas durch die Gerinnungszeit eines Normalplasmapools ist ebenfalls möglich. Die Prothrombin Ration (PR) kann mittels Multiplikation mit dem „International sensivity index“ (ISI) in die „International normalized ratio“ (INR) umgerechnet werden. Dadurch werden die Ergebnisse unterschiedlicher Labore miteinander vergleichbar. Dies gilt jedoch nur für PatientInnen

mit stabil eingestellter Therapie mit einem Cumarinderivat. In anderen Fällen zeigen auch die INR-Werte noch Differenzen. Die INR wurde 1983 von der WHO eingeführt.

Ein Quick-Wert von 100% bezieht sich auf die Gerinnungszeit in einem Plasmapool von mindestens 40 Normalspendern nach Zugabe von entsprechenden Mengen von Gewebethromboplastin und Calcium. Als Referenzwerte gelten Quick-Werte von 70 bis 120% (8).

- Anwendung in der Klinik:

Der Quick-Test wird als Suchtest bei hämorrhagischen Diathesen, zur Überwachung oraler Antikoagulantientherapie und als Verlaufskontrolle sowohl bei Vitamin-K-Mangelzuständen als auch bei Lebererkrankungen eingesetzt. Weiters findet er Verwendung als Verlaufskontrolle bei komplexen Gerinnungsstörungen (z.B.: Verbrauchskoagulopathie), wobei Einzelfaktorenbestimmungen vorzuziehen sind (8).

- Physiologischer Befund beim Neugeborenen:

Bei reifen, gesunden Neugeborenen kann der Quick-Wert in den ersten Lebenswochen in unterschiedlichem Ausmaß vermindert sein (bis zu 30% der Norm). Zahlreiche Ursachen hierfür kommen in Frage. Durch den physiologischen Vitamin-K-Mangel und die Unreife der Leberzellen kommt es zu einer Verminderung des Prothrombinkomplexes (Faktoren II, VII, IX und X). Fibrinogen und Faktor V Konzentration können beim Neugeborenen ebenfalls im subnormalen Bereich (verglichen mit Erwachsenenwerten) liegen.

Beim Neugeborenen wird eine Verzögerung der eigentlichen Fibrinbildung beobachtet, die wahrscheinlich durch eine Dysfibrinogenämie („fetales Fibrinogen“) bedingt ist (8).

Ursachen eines pathologischen Quick-Werts:

- Verminderung des Prothrombinkomplexes. Darunter werden primär die vier Vitamin K abhängigen Faktoren II, VII, IX, X verstanden;
- Ausgeprägte Verminderung von Fibrinogen und Dysfibrinogenämien;
- Verminderung von Faktor V;
- Einfluss von gerinnungshemmenden Substanzen, Fibrinogenspaltprodukte, Carbenicillin;
- Inhibitoren einzelner, im Quick-Test erfasster Gerinnungsfaktoren (z.B.: gegen Faktor V) oder sog. Lupusinhibitoren;
- Physiologischer Befund beim Neugeborenen;
- Unklare Genese bei normalem Faktorengehalt;

Partielle Thromboplastinzeit

Die Partielle Thromboplastinzeit wird auch aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) genannt. Sie ist ein Parameter zur Messung des intrinsischen Systems.

- **Methode:**

Dem Plasma werden partielle Thromboplastine, eine oberflächenaktive Substanz (Kaolin) und Calciumionen zugegeben. Die partiellen Thromboplastine sind Phospholipide die jedoch keinen Proteinanteil enthalten wie es bei Thromboplastin (Gewebefaktor, TF) der Fall ist. Durch Anlagerung von Faktor XII, Faktor XI, Präkallikrein und Kallikrein an deren Oberfläche ermöglichen sie den Gerinnungsablauf in vitro. Die Aktivierung jedoch erfolgt durch die oberflächenaktive Substanz. Es kommt nun über die Enzymkaskade des Intrinsischen Systems zur Thrombinbildung. Diese wird dann anhand der Fibrinbildung mittels Koagulometern oder optisch gemessen (3).

- **Was wird gemessen?**

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit umfasst das intrinsische System. Sie ist in erster Linie von den Vorphasefaktoren F VIII, F IX, F XI und F XII sowie Präkallikrein (Fletcher-Faktor) und „high molecular weight kininogen“ (HMWK) abhängig. Ferner erfasst die aPTT – gemeinsam mit dem Quick-Test – die Faktoren V und X sowie weniger empfindlich Schwankungen der Faktor-II-(Prothrombin-) und Fibrinogenkonzentration.

Verminderungen der Faktoren VII und XIII werden durch die aPTT nicht erfasst.

Die Normwerte der aPTT liegen zwischen 35-40s, jedoch schließt ein Wert in diesem Bereich eine milde Hämophilie A oder B bzw. ein mildes Willebrand-Syndrom nicht aus (8).

- **Verwendung in der Klinik:**

Die aPTT wird als Suchtest sowohl bei hämorrhagischen Diathesen, vornehmlich bei Verdacht auf Hämophilie A und B, als auch bei Verdacht auf gerinnungshemmende Substanzen, insbesondere Heparin und Lupusinhibitoren eingesetzt. Neben der Thrombinzeit wird ebenfalls die partielle Thromboplastinzeit zur Überwachung einer Heparintherapie eingesetzt. Weiters findet die aPTT als unspezifische Methode zum Nachweis einer Hyperkoagulabilität in vitro Verwendung. Im Falle einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft erwartet man eine verkürzte aPTT (8).

Ursachen einer verlängerten aPTT:

- Bei normalen Quick-Werten: Verminderung der Vorphasefaktoren F VIII, F IX, F XI und F XII;
- Bei pathologischem Quick-Wert: Verminderung der Faktoren II und X, des Faktors V und /oder des Fibrinogens;
- Hemmende Einflüsse: Heparin, Hirudin, Fibrinogenspaltprodukte, andere Fibrinpolymerisationsstörungen, medikamente, Hämatokritwerte über 60%;
- Inhibitoren gegen einen der Vorphasefaktoren, Lupusantikoagulans und weitere Inhibitoren;
- Unterfüllung der Blutprobe;
- Physiologischer Befund beim Neugeborenen. Der Normalwert wird erst gegen Ende der 2. Lebenswoche erreicht.

Ursachen einer verkürzten PTT:

Eine verkürzte PTT wird durch die gesteigerte Gerinnungsaktivität im Intrinsischen System bewirkt. Hierfür sind gesteigerte Konzentrationen an Gerinnungsfaktoren oder bereits aktivierte Gerinnungsfaktoren verantwortlich. Weitere Ursachen sind:

- Technisch nicht einwandfreie Blutentnahmen
- Postoperativ;
- Im akuten Stadium venöser Thrombembolien, auch bei thrombosegefährdeten Personen;
- Infolge von Entzündungen
- Ab 3. Schwangerschaftstrimester bis post partum;
- Bei der Einnahme von Ovulationshemmern;
- Nach einem Herzinfarkt;
- In der Initialphase einer schwachen fibrinolytischen Therapie (3);

Thrombinzeit

- Methode:

Dem Plasma wird das Enzym Thrombin zugegeben. Dadurch bildet sich aus Fibrinogen Fibrin. Durch die Reagenzzugabe entfällt die plasmaleigene Thrombinbildung und damit der Einfluss aller zur Thrombinbildung erforderlicher Faktoren. Die Fibrinbildung erfolgt in drei Stufen. Die ersten beiden beinhalten die Abspaltung der Fibrinopeptide A und B durch Thrombin und die Fibrinpolymerisation. Diese beiden Schritte werden durch die Thrombinzeit erfasst. Der letzte, stabilisierende Schritt, nämlich die Quervernetzung des Fibrins durch den Faktor XIIIa wird mit diesem Test nicht erfasst (3, 8).

Als Normalwerte für die Thrombinzeit gilt der Bereich zwischen 18 und 22s. Bei einer Verlängerung der Thrombinzeit wird die aPTT ebenfalls verlängert gemessen. Auch der Quick-Test kann bei starker Verlängerung pathologisch erscheinen. Der Grund ist, dass letztendlich alle drei Methoden die Geschwindigkeit der Fibrinbildung erfassen. In den ersten beiden Lebenswochen zeigt das Neugeborene eine meist nur leichte Verlängerung der Thrombinzeit. Als Ursache gilt das „fetale Fibrinogen“ (8).

- Verwendung in der Klinik:

Die Thrombinzeit dient in der Klinik als Suchtest bei Verdacht auf Dysfibrinogenämien, auf schwere Fibrinmangelzustände oder zum Nachweis von erworbenen Thrombininhibitoren oder Inhibitoren der Fibrinpolymerisation. Sie ist auch der Standardtest zur Überwachung der Heparin- und Fibrinolysetherapie (8).

Ursachen einer verlängerten Thrombinzeit:

- Hemmung der Fibrinbildung (Heparin, Hirudin, Fibrinogenspaltprodukte, Protaminchlorid, Penicilline, Abnorme Inhibitoren, Hypalbuminämie)
- Dysfibrinogenämien (angeboren / erworben)
- Schwere Hypo- bzw. Afibrinogenämien (angeboren / erworben)
- Physiologischer Befund beim Neugeborenen

Blutungszeit

Die Bestimmung der Blutungszeit ist eine einfache aber wichtige Orientierungsmethode für die Funktion der primären Hämostase.

- Methode:

Das Prinzip dieses Testverfahrens ist es, eine definierte nicht sehr große Verletzung zu setzen. Nun wird die Zeit gemessen die bis zur vollständigen Blutstillung notwendig ist. Als Normal wird eine Blutungszeit von 1,5 bis 5 Minuten angesehen.

Für die praktische Durchführung stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

- Blutungszeit nach Ivy: Am Unterarm wird ein Schnitt von definierter Länge und Tiefe gesetzt, während der Blutung wird der Blutdruck gemessen.
- Blutungszeit nach Duke: Messung nach Einstich in das Ohrläppchen.
- Blutungszeit subaqual nach Marx: Messung der Blutungszeit nach Lanzetteneinstich in die Fingerbeere und Eintauchen in ein Wasserglas (30).

Die Blutungszeitbestimmung ist eine relativ grobe klinische Methode, die nur bedingt standardisiert werden kann. Bei den oben genannten Methoden (außer bei der letzten) wird während der Blutung das Blut abgetupft, was durch die hämostyptische Wirkung des Filterpapiers häufig zu kürzeren Blutungszeiten führt. Dies kann Störungen der Plättchenfunktion verschleiern. Dieses Problem entfällt bei der subaqualen Blutungszeit nach Marx. Diese Methode ist daher zu bevorzugen (8).

- Verwendung in der Klinik:

Die Blutungszeit ist eine In-vivo-Methode zur Erfassung des Blutstillungspotentials der Plättchen und des von Willebrand Faktors, also jenen Strukturen, die hauptsächlich an der primären Blutstillung beteiligt sind. Bei folgenden Indikationen kann die Blutungszeit zum Einsatz kommen: vor Blindpunktionen und Operationen bei klinischem Verdacht auf eine hämorrhagische Diathese; zur Beurteilung und Klassifikation eines von Willebrand-Syndroms; zur Beurteilung der Blutungsgefährdung bei PatientInnen mit Thrombozytopenien; zur Verlaufskontrolle der Substitutionstherapie bei PatientInnen mit vWS, Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionssörungen (8). Allerdings ist diese Methode, vor allem im Handling mit Kindern etwas problematisch.

Ursachen für eine verlängerte Blutungszeit:

- Thrombozyopenie
- Thrombozytenfunktionsstörungen (angeboren / erworben)
- Schwere Hypo- bis Afibrinogenämien
- Hohe Heparinkonzentrationen

Platelet - Function - Analyzer (PFA-100®)

Mit dem PFA-100® steht uns eine Möglichkeit zur globalen Beurteilung der primären Hämostase, und somit ein Alternative zur Blutungszeit zur Verfügung.

- Methode:

Der PFA-100® erzeugt eine In-vitro-Simulation einer kapillären Blutstillung durch die Thrombozyten aktiviert werden. Antikoaguliertes Blut fließt über eine Kapillare durch eine kleine Öffnung in einer Membran, 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. Durch die Beschichtung der Membranen mit 2 unterschiedlichen Substanzmischungen existiert der Test in 2 Varianten: Verschlusszeit mit Collagen/Epinephrin (VZ Coll/Epi) und die Verschlusszeit mit Collagen/ADP (VZ Coll/ADP). Die Normbereiche liegen mit Collagen/Epinephrin bei 85 bis 165 Sekunden, und mit Collagen/ADP bei 71 bis 118 Sekunden. Die Messzeit liegt bei 40 bis 300 Sekunden (beide Messvarianten).

Bei Thrombozytopenie, niedrigem Hämatokrit, aber auch bei Abnahmefehlern und bei einer sehr starken Störung oder medikamentösen Hemmung der Thrombozytenfunktion können sog. Durchflussfehler auftreten, bei denen die vorhandene Blutmenge sehr schnell durchgeflossen ist, bevor die maximale Messzeit von 300 Sekunden erreicht ist (31).

- PFA-100® bei Neugeborenen:

Neugeborene zeigen allgemein kürzere Verschlusszeiten. In einer Studie konnten Roschitz et al. zeigen, dass diese Ergebnisse unabhängig von höheren Werten an Hämatokrit oder weißen Blutzellen zustande kommen. Ein höherer Anteil an multimeren vWF könnte

ursächlich für diese Ergebnisse sein. Es wurde aufgezeigt, dass die Verschlusszeiten genauso wie beim Erwachsenen von Thrombozyten und vWF abhängig sind, was dieselben Indikationen sowohl für Kinder als auch für Erwachsene gerechtfertigt. Ob nun aber das von Willebrand-Syndrom oder Plättchenfunktionsstörungen bei Neugeborenen durch PFA-100[®] diagnostiziert werden können bleibt offen (32).

- Verwendung in der Klinik:

Die sogenannte In-Vitro-Blutungszeit zeigt vor allem Störungen der primären Hämostase, wie Thrombozytenfunktionssörungen (erworbene oder hereditäre) und von Willebrand Syndrom (Typ 2N wird nicht erfasst) auf. Pathologisch sind längere Verschlusszeiten, die Bedeutung kürzerer Verschlusszeiten ist noch nicht erforscht (Thromboserisiko?). Die Wirkung von ASS ist gut nachweisbar, während sowohl die Wirkung von Thienopyridinen (Clopidogrel u.a.) als auch milde Formen von Thrombozytopatien nicht erfasst werden. Die PFA-Tests haben sich in erster Linie als Ergänzung zur von Willebrand-Diagnostik und zu spezifischeren Thrombozytenfunktionstests bewährt, als primäre Screeningtests sind sie aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität nicht empfehlenswert (31).

Verlängerte PFA-100[®]-Verschlusszeiten:

- Bei Störungen der Thrombozytenfunktion (erworben / hereditär)
- Beim von Willebrand Syndrom (außer Typ 2N)
- Bei medikamentöser Hemmung der Thrombozyten

Grenzen im Präoperativen Laborscreening auf Hämostasestörungen

Zu der etablierten präoperativen Routine-Gerinnungsdiagnostik gehören die sogenannten Globalteste. Dazu zählen der Quick-Test und die aPTT. Zusätzlich ist eine Thrombozytenzählung üblich. Mit diesen erhofft man sich einen Überblick über den Gerinnungsstatus des/der PatientInnen und eine Reduktion von postoperativen Blutungen, die je nach Eingriff bis 8% (33) betragen können. Die Ursachen für postoperative Blutungen sind vielfältig. Man unterscheidet „abnorme“ bzw. „nicht chirurgische“ Blutungen von chirurgischen. Mein Interesse gilt ersteren. Das Problem beginnt schon bei

der Definition von sogenannten „nicht chirurgischen Blutungen“, die je nach Zentrum höchst unterschiedlich sein kann. Ursachen für „abnorme“ Blutungen sind zahlreich, darunter fallen Entzündungen, Manipulationen aber auch Hämostasestörungen. Diese gilt es mit dem Gerinnungsscreening im Vorfeld zu entdecken, um bestmögliche Vorbereitungen für die Operation selbst treffen zu können. Grundsätzlich schließt eine Hämostasestörung einen chirurgischen Eingriff nicht aus, denn für fast jede angeborene Koagulopathie ist eine spezifische Therapie möglich. Probleme entstehen vor allem durch schlechte Diagnostik und schlechte Logistik. Von einem guten Screening erwartet man sich relevante Hämostasestörungen mit bestmöglicher Verlässlichkeit aufzudecken. Gleichzeitig sollte es für die Praxis unbedeutende Befunde ignorieren oder als solche deutlich aufzeigen.

Zum Einen ergeben sich schon in der Präanalytik zahlreiche Fehlerquellen die zu schwer interpretierbaren Befunden oder Fehlinterpretationen führen können. Wichtige Voraussetzung für korrekte Ergebnisse ist die Blutentnahmetechnik. Bei zu langem venösem Stau werden Aktivatoren der Fibrinolyse aus der Venenwand freigesetzt und damit die fibrinolytische Aktivität des Bluts erhöht. Ein häufiger methodischer Fehler ist die Unterfüllung der Probe. Heparineffekte, Lagerung und Transport sind weitere Fehlerquellen (8). Durch Sorgfalt und Genauigkeit lassen sich jedoch all diese möglichen Fehlerquellen in der Präanalytik weitestgehend reduzieren.

Zum Anderen bezweifeln zahlreiche Studien die Wertigkeit der Testergebnisse. So fanden Burk et al. in einer Studie mit 1603 Kindern eine Spezifität von 99% und somit einen hohen negativen Vorhersagewert von 98%, während die Sensitivität mit 3% und der positive Vorhersagewert mit 7% niedrig blieben (34). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Eberl et al. in einer Studie mit 702 Kindern. Es ergab sich eine sehr schlechte Sensitivität mit 11% bei ausreichender Spezifität mit 91,1%. Entsprechend ist der positiv prädiktive Wert der Labordiagnostik 6,8% bei einem negativen prädiktiven Wert von 94, 7% (35). Vergleichbare Ergebnisse fanden auch Eisert et al. (36), Asaf et al.(37) und Gabriel et al. (38). Diese Kombination aus hoher Spezifität und niedriger Sensitivität bedeuten eine hohe Anzahl an falsch positiven Ergebnissen. Dies bedeutet, dass Laborscreening eine geringe Zahl an tatsächlichen RisikopatientInnen entdeckt, während es jedoch eine wesentlich höhere Zahl an falsch positiven aufzeigt. Screening auf seltene Krankheiten, wie es bei Hämostasestörungen der Fall ist, resultiert häufig in einer hohen Nummer an falsch positiven Befunden, folglich auch in einem niedrigen positiven Vorhersagewert (34).

Vor allem liefert aPTT eine hohe Anzahl an falsch positiven Befunden (34-39). Obwohl in der preoperativen Routinediagnostik etabliert, war die partielle Thromboplastinzeit nie dafür vorgesehen die Frage nach möglichen Blutungen zu beantworten. Da zahlreiche blutungsunabhängige Variablen mit einer Störung der aPTT verbunden sind, ist eine verlängerte aPTT nicht unbedingt ein Hinweis auf Koagulopathien, noch bietet eine normale aPTT Sicherheit in Bezug auf mögliche Blutungen (40). Die partielle Thromboplastinzeit erfasst unter anderem auch die Aktivität von Präkallikrein (Fletcher Faktor) und „High molecular weight kininogen“ (HMWK). Ein Mangel an diesen ist jedoch erstens sehr selten, und zweitens sollte er tatsächlich entdeckt werden, folgt keine klinische Relevanz daraus, da weder Blutungen noch Thromboseneigungen zu erwarten sind (8). Häufig werden Lupus-Inhibitor oder ein Mangel an FXII als ursächlich für eine Verlängerung der aPTT gefunden (34-39). Diese Befunde haben jedoch in der Kinderheilkunde keinen Einfluss auf Blutungskomplikationen. Ein Mangel an FXII führt in der Regel nicht zu Blutungen. Lupus-Inhibitor (Antiphospholipid-Antikörper) sind Antikörper gegen Phospholipide und assoziierte Proteine. Sie gehen bei Erwachsenen mit einer Thromboseneigung einher, während sie bei Kindern oft vorübergehender Natur sind und meist keine klinische Relevanz haben (39). In einer Studie von Gallistl und Muntean konnte gezeigt werden, dass verlängerte aPTT bei Kindern mit häufigen banalen Infekten zu finden sind. Dies führten sie auf das Zusammentreffen geringer Verminderungen von einzelnen Faktoren, die jedoch kein Blutungsrisiko bergen (41). Gerade diese Befunde sind es, die zu einer Verschiebung des geplanten Operationstermins führen. Oft wird in einem ungefähren Abstand von einer Woche eine nochmalige Blutentnahme vorgenommen, die dann nicht selten einen unauffälligen Befund zeigt. Eine lästige Prozedur für alle Beteiligten.

Das von Willebrand Faktor Syndrom ist mit einer Prävalenz von bis zu 1% (10) die häufigste vererbte Hämostasestörung, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit (42). Es stellt besondere Herausforderungen an das Screening. Milde Formen werden von aPTT möglicherweise nicht aufgezeigt, und spezifische Parameter wie das von Willebrand Faktor Antigen (vWF:Ag) oder Ristocetin CoFaktor Aktivität (vWF: Rco) sind in der präoperativen Routinediagnostik nicht tragbar. Die Blutungszeit ist eine gute Screeningmethode für das vWS, stellt sich aber in der Pädiatrie oft als problematisch dar (39). Fressinaud et al. fanden für die PFA-100[®]-Verschlusszeiten eine sehr gute Sensitivität und Spezifität für alle Formen des vWS, mit Ausnahme von Typ 2N. Vor allem

stellte sich eine weitaus bessere Sensitivität im Vergleich zur Blutungszeit, der bisher besten Methode für die Diagnose des vWS (43). Roschitz et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis betreffend Spezifität und hohen negativen Prädiktwert bezüglich Störungen der Primären Hämostase. Das Hinzufügen von PFA-100[®] zur preoperativen Routine Diagnostik führte jedoch zu einem Anstieg unnötiger Verschiebungen von Eingriffen um 17%. Diese Studie zeigt eindeutig, dass auch PFA-100[®] Verschlusszeiten, ähnlich wie aPTT nicht für unselektiertes Screening verwendet werden sollten (39). In einem Review Artikel kamen Hayward et al. zu folgendem Ergebnis: Obwohl PFA-100[®] Verschlusszeiten tatsächlich bei einigen Thrombozytenfunktionsstörungen auffällig waren, zeigt der Test nicht die notwendig Sensitivität und Spezifität um als Screeningwerkzeug für Thrombozytenfunktionsstörungen verwendet zu werden (44).

Ein Faktor-XIII-Mangel ist mit seiner Inzidenz von geschätzten 1 auf 10⁶ eine sehr seltene, aber äußerste schwerwiegende hämorrhagische Diathese (25). Die üblichen Globalteste (aPTT, Quick-Test) würden einen solchen Fall übersehen, auch die Thrombinzeit erfasst einen Faktor-XIII-Mangel nicht. Massive Nachblutungen, die unter Umständen schwer beherrschbar sind, da ja die Ursache nicht bekannt ist, könnten die Folge sein. Trotz der Seltenheit dieses Defektes sollte man ihn stets bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Erwägung ziehen, da ein erworbener Faktor-XIII-Mangel hier nicht selten anzutreffen ist (45, 46).

Kapitel 5 Die Bedeutung eines Fragebogens im präoperativen Screening bei Erwachsenen

Die spezielle Problematik der geringer Sensitivität und Spezifität im präoperativen Screening auf Gerinnungsstörungen soll durch den Einsatz eines standardisierten Questionnaires umgangen werden. Bei Erwachsenen ist dieses Vorgehen weitestgehend etabliert.

Valide Daten liefert die Studie „**Preoperative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept**“ (1).

Folgende Frage soll beantwortet werden: In welchem Umfang ist es möglich mit einer standardisierten Blutungsanamnese und PFA-100 zusätzlich zum etablierten Screening, PatientInnen mit Hämostasestörungen, insbesondere Thrombopathien und das von-Willebrand-Syndrom, präoperativ zu erkennen?

- Methoden

Es wurden prospektiv über den Zeitraum von einem Jahr 5649 (2631 Frauen und 3018 Männer) erwachsene PatientInnen vor großen elektiven operativen Eingriffen untersucht. Bei allen PatientInnen wurden PT, aPTT, PFA-100 und Thrombozytenzahl als Screeningteste bestimmt. Die Blutungszeit nach Surgicutt und das VWF:AG sowie VWF:Rcof wurden bei PatientInnen mit positiver Blutungsanamnese zusätzlich erhoben. Thrombozytenfunktionsdiagnostik, Multimeranalyse und Faktor XIII-Bestimmung wurden ebenfalls bei allen PatientInnen mit positiver Blutungsanamnese (mind. eine Frage als positiv beantwortet) bestimmt.

Ein standardisierter Fragebogen mit 12 Fragen ist von den PatientInnen ausgefüllt worden. Erhoben wurde die Eigenanamnese des/der PatientInnen bezüglich Schleimhautblutungen, vermehrt „blaue Flecken“, Nachblutungen nach kleineren Eingriffen (Zahnextraktion) oder Operationen, stattgehabte Transfusionen und Medikamentenanamnese. Frauen sind zusätzlich nach verlängerter Menses (>7 Tage) befragt worden. Auch die Familienanamnese war integriert. Spätestens bei der Anästhesieuntersuchung ist die Anamnese in Anwesenheit eines Arztes gemeinsam mit dem/der Patienten/in besprochen worden.

- Ergebnisse:

Die Studie konnte zeigen, dass primäre Hämostasestörungen in dieser PatientInnengruppe häufiger sind als sekundäre. Die Mehrheit der PatientInnen mit einem erhöhten Blutungsrisiko war nicht mit dem Routine-Screening (Thrombozytenzahl, PT, und aPTT) zu identifizieren. Zwei PatientInnen mit positiver Anamnese wurden mit PT erkannt (ein PatientInnen mit Dysfibrinogenämie und einer mit Faktor-VII-Mangel). Eine Verlängerung der aPTT zeigte sich oftmals in Kombination mit Lupus-Antikoagulantien ohne gleichzeitige Blutungssymptome. Lediglich bei 17 von 52 PatientInnen mit von Willebrand-Syndrom zeigte sich eine mäßige Verlängerung der aPTT.

Die standardisierte Blutungsanamnese und die Testung der primären Hämostase mit dem PFA-100 wiesen die höchste Prädiktivität zur Erkennung von Hämostasestörungen auf. Bis zu 98% der Hämostasestörungen konnten mit einer Kombination von Fragebogen und PFA-100: Kollagen-Epinephrin gefunden werden. Dieses Ergebnis ist den bisherigen Screeninkzepten deutlich überlegen. Sowohl der positive Vorhersagewert bezüglich Erkennung von Hämostasestörungen mit 82% als auch der negative Vorhersagewert mit 93% sprechen für die Kombination von standardisiertem Fragebogen und PFA-100.

Wenn mindestens vier Fragen der standardisierten Blutungsanamnese positiv beantwortet wurden, ergab sich ein positiver Vorhersagewert von 99%.

Es wurde auch die Wertigkeit der einzelnen 12 Fragen untersucht. Folgende Fragen zeigten die höchste Zuverlässigkeit: Nachblutungen aus Schnitt- und Schürfwunden (Sensitivität: 85%), Blutungsfrequenz von Nachblutungen (Sensitivität: 73%) und Gebrauch von nicht steroidalen, antiinflammatorischen Medikamenten oder Thrombozytenfunktionshemmern (Sensitivität: 67,2%).

Allerdings ist zu beachten, dass auffällige Blutungsanamnesen durch andere Erkrankungen überlagert werden. 59 PatientInnen mit Epistaxis wiesen eine Hypertonie auf. Zahnblutungen waren bei 45 PatientInnen ein Zeichen ausgeprägter Paradontitis und 43 PatientInnen mit Menorrhagie wiesen eine progrediente Uterusmyomatosis auf. In dieser Gruppe fanden sich auch bei weiterführender Diagnostik keine pathologischen Gerinnungstests. Aus diesem Grund ist gerade bei auffälliger Anamnese und unauffälligen Hämostasetests eine eingehende allgemeine Begutachtung der PatientInnen unerlässlich.

In Anlehnung an diese Ergebnisse formulieren die Autoren folgende Empfehlung: Gegenüber dem alleinigen Screening auf Gerinnungsstörungen mit den etablierten Routineparameter (PT, aPTT und Thrombozytenzählung) ist der standardisierten Blutungsanamnese der Vorzug zu geben. Durch gezielte Laboranforderungen bei positiver Blutungsanamnese können direkte Kosten gesenkt werden.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie hat die Arbeitsgruppe „Perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin“ Empfehlungen zum Vorgehen herausgegeben: Nach aktueller Literaturlage ist eine standardisierte Blutungsanamnese einem breiten Screening mit der Erhebung von Standardgerinnungsparametern in der präoperativen Risikoabklärung überlegen. Durch den Einsatz eines Fragebogens sollte es möglich sein, auch die häufigen Störungen der Thrombozytenfunktion und das vWS zu erfassen. Durch eine gezielte Laboranforderung bei positiver Blutungsanamnese könnten direkte Kosten eingespart werden (1)

Kapitel 6 Die Bedeutung eines Fragebogens im präoperativen Screening bei Kindern – Eine Analyse der aktuellen Literatur

Angesicht des aktuellen Stands der Literatur bezüglich präoperativen Screening auf Hämostasestörungen bei Erwachsenen könnte man dazu neigen diese Ergebnisse auf die Kinderheilkunde zu übertragen. Die Pädiatrie stellt aber neue Herausforderungen an den Fragebogen. Aufgrund der jungen Jahre hatten Kinder womöglich noch nicht genügend Zeit eine entsprechende Anamnese zu entwickeln. Inkomplette Familien und Sprachprobleme bei Zuwanderern stellen ein nicht seltenes Hindernis dar.

In einer Studie wurde bereits belegt, dass Kinder mit beeinträchtigter Hämostase häufiger Blutungen (Nasenbluten) zeigen und eher dazu neigen blaue Flecken zu entwickeln (47). Unter Betrachtung dieser Ergebnisse liegt es nicht fern einen strukturierten Fragebogen im präoperativen Screening einzusetzen. Die Wertigkeit eines solchen wurde in folgenden Studien zum Teil untersucht.

„An assessment of preoperative coagulation screening for tonsillectomy and adenoidectomy“ (48)

In dieser Studie wird der Frage nachgegangen, ob durch die Bestimmung von PT und PTT bei negativer Blutungsanamnese die Vorhersagemöglichkeit bezüglich postoperativer Blutungen erhöht wird.

- Methoden:

In einem Zeitraum von eineinhalb Jahren wurden von einer Liste mit 1050 operierten PatientInnen 994 (94,6%) retrospektiv untersucht. Es wurde bei allen PatientInnen PT, PTT und Blutbild bestimmt. Bei auffälligen Resultaten wurde weiterführende Diagnostik eingeleitet (nicht näher beschrieben). PatientInnen mit einer zur Blutung passenden Anamnese wurden solange nicht operiert, solange die Frage nach erhöhter Blutungstendenz nicht geklärt wurden. Zum Beispiel wurde bei bekannter NSAR – Einnahme die Operation um drei Wochen verschoben, und der/die PatientIn darauf hingewiesen entsprechende Medikation zu meiden. Die Studie beinhaltet keine PatientInnen mit initialer Blutungstendenz.

Die PatientInnen wurden in acht outcome-Gruppen unterteilt: A: Abgesagte Operation aufgrund auffälliger Laborwerte; B: Keine Blutungskomplikation; C: Schwerwiegende

Blutungen mit der Notwendigkeit einer perioperativen Bluttransfusion; D: Moderate Blutung mit einem Verlust von 10 – 20% des Blutvolumens; E: Schwerwiegende postoperative Blutung mit der Notwendigkeit eines erneuten chirurgischen Eingreifens innerhalb von 24 Stunden; F: Schwerwiegende verzögerte Blutung mit der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes nach 24 Stunden; G: Moderate verzögerte Blutung die eine Wiederaufnahme verlangt; H: Milde verzögerte Blutung ohne der Notwendigkeit einer Wiederaufnahme.

- Ergebnisse:

Bei einem Patienten wurde keine Operation durchgeführt (Gruppe A). Ein Mädchen erlitt schwere Blutungen (Gruppe C), die jedoch auf chirurgische Trauma zurückzuführen waren. Keine Blutungen zeigten sich bei 957 PatientInnen (Gruppe B). Die restlichen 35 PatientInnen erlitten über die unterschiedlichen Gruppen verteilt Blutungen. Darunter befanden sich mit 12 PatientInnen die häufigsten verzögerten moderaten Blutungen (Gruppe G). Die restliche Aufteilung war wie folgt: D→8; E→6; F→5 und H→4.

Die Blutungsrate war 3,6%. Davon entfielen 0.6% auf sofortige postoperative Blutungen, 2.1% waren verzögerte Nachblutungen und 0.9% konnten als chirurgische Blutungen eingestuft werden.

Ein Zusammenhang zwischen Blutungen und Alter, Geschlecht oder Operationsindikation konnte nicht gezeigt werden.

Die Sensitivität für PT und PTT beträgt in dieser Studie 5,5 %. Der positive Vorhersagewert ist mit 3,4% genauso wie die Sensitivität laut Autoren niedrig. Weiters konnte festgestellt werden, dass bei den PatientInnen die Blutungen erlitten und auffällige Resultate zeigten, kein signifikanter Unterschied zu denjenigen besteht, die normale Werte aufweisen konnten.

Die Autoren kommen zu folgenden Schluss: Die Prävalenz von Hämostasestörungen bei PatientInnen mit negativer Blutungsanamnese und unauffälliger physikalischer Untersuchung ist gering, sodass in diesen Fällen PT/PTT so gut wie keinen prädiktiven Vorhersagewert aufweisen. Screening sollte daher ausschließlich bei PatientInnen mit bekannter oder vermuteter Beeinträchtigung der Hämostase durchgeführt werden.

Preoperative History and Coagulation Screening in Children Undergoing Tonsillectomy“ (34)

Diese Studie wurde konzipiert um folgende drei Fragen zu beantworten:

- 1) Wie häufig sind auffällige Blutungsanamnesen und Laborergebnisse bei Kindern die für eine Tonsillektomie gescreent werden?
- 2) Was ist die Inzidenz von perioperativen Blutungen bei PatientInnen mit oder ohne auffälligen Befund im Laborscreening bzw. in der Blutungsanamnese?
- 3) Wie häufig sind blutungsrelevante Hämostasestörungen bei Kindern, die im Rahmen eines präoperativen Screening (Anamnese + Labor) erstmals aufgezeigt werden?

- Methoden:

Innerhalb von 18 Monaten wurden 1603 Kinder (3 bis 16 Jahre), die sich einer TE oder AT unterzogen, prospektiv untersucht. Neben einem vollständigen Blutbild wurde bei jedem Kind PT, aPTT und die Blutungszeit (BT) bestimmt. Bei auffälligem Befund wurde der jeweilige Test innerhalb der nächsten 7 bis 10 Tage erneut durchgeführt. Weiterführende Diagnostik wurde bei persistierend abweichenden Ergebnissen eingeleitet. Bei isolierter PT-Verlängerung wurden Faktor VII und Leberenzyme bestimmt. Bei auffälliger aPTT wurden Inhibitoren bestimmt. Hierzu wurde PatientInnenplasma mit gesundem Plasma 1:1 gemischt. Wenn die aPTT wiederholt verlängert war wurde dieses Ergebnis als positives Inhibitorscreening interpretiert, und zusätzlich auf Lupusantikoagulatnien getestet. Bei negativen Inhibitor-Befund wurden die Faktoren VIII, IX, XI, XII, VWF:AG, FVIII:C und VWF:Rcof bestimmt. Bei alleiniger Verlängerung der Blutungszeit wurde auf vWS getestet (VWF:AG, FVIII:C und VWF:Rcof).

Kein PatientIn mit auffälligem Laborwert wurde Operiert. Erst als sich die Werte spontan normalisierten oder mit spezifischer Substitutionstherapie korrigiert wurden erfolgte der Eingriff.

Eine standardisierte Blutungsanamnese war von 129 PatientInnen verfügbar. 80 dieser Fragebögen wurden randomisiert vor der Operation ausgefüllt. 49 wurden nachträglich bei persistierendem auffälligem Befund beantwortet. Im Fragebogen wurden folgende Punkte erhoben: Auftauchen, Größe und Spontanität von blauen Flecken, Häufigkeit und Dauer von Epistaxis, ungewöhnliche Blutungen in Verbindung mit Zahnverlust, Zirkumzision oder Menstruation und die Familienanamnese bezüglich Blutungsauffälligkeiten.

- Ergebnisse:

Initial waren die Laborergebnisse bei 31 PatientInnen (2%) auffällig. Diese Zahl reduzierte sich nach nochmaliger Testung auf 15 (0,9%). Davon waren 14 durch eine alleinige Verlängerung der aPTT und einer durch die Verlängerung von aPTT und PT bedingt. An klinisch relevanten Hämostasestörungen konnte bei einem Kind ein milder Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A) und ein von Willebrand Syndrom gefunden werden. Die Hämophilie wurde durch die verlängerte aPTT angezeigt, während beim vWS sowohl aPTT als auch BT auffällig waren. Die restlichen 12 aPTT-Verlängerungen waren durch Lupus- oder Non-Lupus-Inhibitoren bedingt.

Postoperative Blutungen ereigneten sich bei 37 PatientInnen (2,3%). Diese fanden vorwiegend um den sechsten postoperativen Tag (1Stunde, bis 10 Tage postoperativ) statt. Lediglich das Kind mit vWS hatte eine auffällige Blutungsanamnese und Laborteste und erlitt tatsächlich binnen 24 Stunden schwere postoperative Blutungen.

Von den verfügbaren 129 Blutungsanamnesen stellten sich 14 (10,8%) davon als positiv heraus. Lediglich fünf Kinder zeigten auch in den Labortesten Auffälligkeiten. Das Kind mit vWS zeigte eine auffällige Blutungsanamnese. Bei diesem Mädchen waren lediglich subjektiv starke Menstruationsblutungen auffällig. Ein Kind zeigte Lupus-Inhibitoren, und eines Non-Lupus-Inhibitoren. Bei zwei Kindern blieb eine verlängerte aPTT ohne fassbaren Hintergrund. Auffällig ist, dass der sechsjährige Knabe mit milder Hämophilie A keine positive Blutungsanamnese zeigte.

Bezüglich Vorhersagemöglichkeiten einer Blutungskomplikation ergaben sich folgende Resultate: Die Laborteste zeigten eine Sensitivität von 3% mit einer Spezifität von 99%. Entsprechend errechnen sich der positive Vorhersagewert von 7% und der negative von 98%. Die Blutungsanamnese brachte die gleiche Sensitivität von 3% mit einer etwas geringeren Spezifität von 86%. Der positive Vorhersagewert betrug 7% während der negative 68% betrug.

Aufgrund der Ergebnisse empfehlen die Autoren als ersten Schritt in der präoperativen Diagnostik auffällige Tests im ungefähren Abstand von einer Woche zu wiederholen. Da sich in der Hälfte der Fälle die Werte normalisieren kann das zur Kostensenkung beitragen. Persistierend auffällige Befunde sollen genauer abgeklärt werden. Hämostaseologisches präoperatives Screening (Laborteste und Blutungsanamnese) zeigen eine geringe Zahl an tatsächlich potentiell gefährlichen Gerinnungsstörungen auf. Gleichzeitig wird eine

weitaus höhere Anzahl an falsch positiven Befunden aufgezeigt. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass Screening konzipiert wurde um Blutungsanomalien mit einer geringen Prävalenz zu identifizieren. Naturgemäß kommt es durch diese Konstellation zu einer hohen Anzahl an falsch positiven Befunden, und daraus resultierenden geringen positiven Vorhersagewert. Kinder hatten außerdem möglicherweise nicht genügend Zeit um die entsprechende Anamnese zu entwickeln.

„The utility of preoperative hemostatic assessment in adenotonsillectomy“ (49)

Das Ziel dieser Studie war es zu bestimmen, ob präoperative PT und PTT intra- und postoperative Blutungen vorhersagen können. Speziell wurden die Blutungskomplikationen zwischen großen selektiv gescreenten und routinemäßig gescreenten Gruppen verglichen.

- **Methoden:**

Retrospektiv wurden die Daten von 4374 Kindern, die sich einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie unterzogen, erhoben. Die Daten waren über den Zeitraum von sechs Jahren gesammelt worden. Ein komplettes Blutbild wurde bei allen Kindern erhoben. Dreizehn Chirurgen vollzogen die Eingriffe. Elf von ihnen verlangten routinemäßig präoperativ PT und PTT. In dieser Gruppe befanden sich 1750 Kinder.

Zwei Chirurgen evaluierten eine detaillierte persönliche und familiäre Blutungsanamnese der PatientInnen. Diese Chirurgen erhoben PT, PTT und BT nur wenn es sich durch Hinweise aus der Anamnese als sinnvoll ergab, oder im Falle eines fehlenden genetischen Hintergrundes. Diese selektiv gescreente Gruppe umfasste 2624 Kinder.

- **Ergebnisse:**

Unter den 4374 Kindern erlitten 43 starke Blutungen. Von diesen waren die Daten von 38 PatientInnen verfügbar.

Sechzehn der 38 Kinder mit Blutungen waren aus der Gruppe der selektiv gescreenten (42%). Acht davon wurden aufgrund auffälliger Anamnese gescreent. Bei den restlichen Acht wurden aufgrund unauffälliger Vorgeschichte keine weiteren Daten erhoben.

In der routinemäßig gescreenten Gruppe ergaben sich 22 (58%) Blutungen. Die Blutungsrate betrug für die selektiv gescreente Gruppe 0,66%. Für die routinemäßig

gescreente Gruppe ergab sich ein Wert von 2,3%. Dieser Unterschied konnte sich bei genauer Analyse nicht als statistisch signifikant herausstellen.

Von den Kindern mit Blutungen (beide Gruppen eingeschlossen) hatte keines auffällige PT oder PTT-Werte. Bei den acht PatientInnen mit unauffälliger Anamnese wurden keine weiteren Tests durchgeführt. Diejenigen Kinder mit auffälliger Vorgeschichte zeigten Normalwerte sowohl in PT als auch in PTT, erlitten aber dennoch Blutungen. Aus der nicht selektierten Gruppe waren 21 Kinder von den 22 im Laborscreening unauffällig. Lediglich bei einem zeigte sich eine minimal verlängerte PT (0,1 s über der Norm). Dieser Patient wurde nicht weiter evaluiert und erlitt geringe Blutungen.

Bei Zehn, von den insgesamt 38 blutenden Kindern wurde während deren Blutungsepisode PT und PTT erhoben. Es ergaben sich keine Auffälligkeiten. Von den 38 Kindern hatten zwei vWS und eines Ehlers-Danlos Syndrom. Diese wurden jedoch mit der Diagnose zugewiesen, zeigten aber im PT und PTT keine weiteren Auffälligkeiten. In der routinemäßig gescreenten Gruppe konnten keine hämostaseologischen Erkrankungen neu diagnostiziert werden.

Diesen Ergebnissen zufolge fordern die Autoren die Bestimmung von PT, PTT und BT nur im Falle einer Positiven Anamnese.

„Value of preoperative prothrombin time/ partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy“ (50)

Diese Studie wurde durchgeführt um die Prediktivität von PT und PTT bezüglich perioperative Blutungen bei TE und AE zu bestimmen.

- Methoden:

Retrospektiv wurden die Ergebnisse von 339 Kindern erhoben. Die PatientInnen befanden sich zwischen den 6. und 12. Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter betrug 6,5 Jahre. Es wurde die Blutungsanamnese von jedem PatientInnen überprüft. PT, PTT und BT wurden bei 261 (77%) PatientInnen bestimmt. Daten über Blutungen sind aus Operationsprotokollen, Berichten aus Notfallaufnahmen und Ambulanzberichten erhoben worden. Die Gruppe wurden wie folgt klassifiziert: keine Blutungskomplikationen, intraoperativer Blutverlust von mehr als 450 cm³, baldige postoperative Blutung innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff und verzögerte Blutung nach 24 Stunden.

- Ergebnisse:

Die postoperative Blutungsrate betrug 2,9 %. Es wurden keine intraoperativen oder baldigen postoperativen Blutungen beobachtet. Zehn PatientInnen hatten verzögerte postoperative Blutungen.

Von den 222 PatientInnen mit normalen PT und PTT Werten erlitten sechs (2,7%) verzögerte Nachblutungen. PTT war in 39 PatientInnen verlängert. Ein Kind erlitt Blutungen, während bei 38 keine Zwischenfälle beobachtet wurden. Bei 78 PatientInnen wurden keine PT/PTT Werte erhoben. In dieser Gruppe bluteten drei Kinder (3,3%) postoperativ.

Bei keinem Kind konnte eine auffällige Eigenanamnese gefunden werden. Die Familienanamnese war in acht Fällen positiv. Unter diesen acht erlitt ein Kind postoperative Blutungen (ppV12%). Unter denen mit negativer Eigen- und Familienanamnese 331 erlitten neun Kinder (2,7%) Blutungskomplikationen.

Basierend auf diesen Ergebnissen kommen die Autoren zum Schluss, dass PT und PTT alleine nicht als Screeningwerkzeug geeignet sind. Sie schlagen den systematischen Einsatz von Anamnesefragebögen vor. Falls aus diesem sich eine Indikation ergibt soll sich PT und PTT durchgeführt werden. Weiters heben Sie hervor, dass alle Blutungen verzögert postoperativ auftraten. Von einer Hämostasestörung wird eher eine intra- oder baldige postoperative Blutung erwartet.

„Relationship Between Clinical History, Coagulation Tests, and Perioperative Bleeding During Tonsillectomies in Pediatrics“ (38)

Die Studie wurde konzipiert um folgende Fragen zu beantworten:

Ist präoperatives Screening auf Hämostasestörungen unter Verwendung von Labortests und Anamnese verlässlich um Blutungen vorherzusagen?

Kann eine auffällige Blutungsanamnese positive Laborwerte vorhersagen?

- Methode:

An dieser Studie beteiligten sich 24 Zentren, wobei aufgrund zu geringer Anzahl an PatientInnen sechs Zentren exkludiert wurden. Über den Zeitraum von einem Jahr wurden 1706 Kinder und Jugendliche im Alter von 9 Monaten bis 18 Jahren untersucht. Aufgrund

fehlender Anamnese und/oder Gerinnungsteste wurden 141 Kinder von der Studie ausgenommen, sodass 1479 letztendlich tatsächlich evaluiert wurden. Neben der Blutungsanamnese wurde das Laborscreening bestehend aus PT, aPTT, Blutungszeit und Plättchenzählung durchgeführt. Bei abweichenden Werten wurden die Tests erneut durchgeführt. Persistierende Abweichungen wurden durch weiterführende Diagnostik exploriert (nicht näher beschrieben).

- Ergebnisse:

Eine positive Blutungsanamnese zeigte sich bei 13 PatientInnen. Unter diesen hatte ein Kind auffällige Laborwerte. Eine negative Blutungsanamnese ergab sich folglich bei 1445 PatientInnen. Labortests waren in dieser Gruppe 56-mal auffällig.

Labortests waren in 57 Fällen auffällig (in 1406 unauffällig). Davon konnte bei 8 PatientInnen eine relevante Gerinnungsstörung nachgewiesen werden [von Willebrand-Syndrom (4), Mangel an Faktor VIII (1), Mangel an Faktor XI (2), Mangel an Faktor VII (1)].

Ab normale intraoperative Blutungen wurden bei 101 Kindern (7%) und postoperative Nachblutungen bei 50 Kindern (3%) angegeben.

Basierend auf diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass präoperative Blutungsanamnese einen positiven Laborwert nicht vorhersagen kann. Dies ist wahrscheinlich durch die hohe Zahl von initial falsch positiven Ergebnissen im Laborscreening zu erklären. 30 % der Werte normalisierten sich nach wiederholter Erhebung. Weiters kommen sie zur Folgerung, dass weder Blutungsanamnese noch Laborscreening postoperative Blutungen vorhersagen können.

Es wurde festgestellt, dass postoperative Blutungen in Verbindung mit Risiko-Alter (2,7 bis 9,7 Jahre) und Operationstechnik (sluder technique) gehäuft auftreten. Die häufigste Ursache von Nachblutungen nach TE ist die insuffiziente Elektorkoagulation von Arterien in der Peritonsilliargegend. Folglich scheint es verständlich, dass ein präoperatives Screening, sowohl mit Labortests als auch mit Blutungsanamnese eine Blutung mit diesem Hintergrund nicht vorhersagen kann.

„The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy“ (37)

Es wurden die Notwendigkeit von präoperativen hämostaseologischen Tests und deren prädiktiver Wert bezüglich postoperative Blutungen untersucht.

- Methode:

Retrospektiv wurden die Werte von 416 Kindern, die sich einer TE und/oder AE unterzogen, evaluiert. Als hämostaseologische Tests wurden preoperativ PT, PTT und die International Normalized Ratio (INR) erhoben.

- Ergebnisse:

Verlängerte PTT-Werte zeigten sich bei 61 (14,7%) Kindern, wobei 5 (8,2%) leichte Blutungen während der Operation erlitten. Pathologische Werte der PT zeigten 121 PatientInnen (29,1%). Von diesen erlitten vier (3,3%) leichte Blutungen. Von den 65 (15,6%) Kindern, die eine verlängerte INR zeigten erlitten 3 (4,6%) leichte Blutungen während der Operation.

Diesen Ergebnissen folgernd schließen die Autoren, dass PT, PTT und INR mit ihrer geringer Sensitivität und Spezifität nicht das geeignete Werkzeug zur präoperativen Diagnostik von hämostaseologischen Störungen sind. Sie empfehlen den Einsatz dieser erst nachdem eine positive Blutungsanamnese erhoben wurde.

„Is haemostasis biological screening always useful before performing a neuraxial blockade in children?“ (51)

Epidurale und kaudale Anästhesie sind in der Pädiatrie als intra- und postoperative Analgesie weit verbreitet. Bei ehemals Frühgeborenen wird die intrathekale Anästhesie eingesetzt. Angesichts der möglichen besonders schwerwiegenden neurologischen Komplikationen im Falle einer nicht bekannten Hämostasestörung werden meist Laboruntersuchungen vor solch einem Eingriff durchgeführt.

Das Ziel dieser Studie war es, zwei unterschiedliche Strategien bezüglich Screening auf Hämostasestörungen zu vergleichen. Sie wurde als Zwei-Schritt-Studie konzipiert.

- Methoden:

In Periode 1 (Strategie 1) wurden Laboruntersuchungen nur im Falle einer positiven Blutungsanamnese beim Kind selbst oder in der Familie, oder bei auffälligem physikalischem Status angeordnet. Diese bestand aus: PT, PTT und Plättchenzählung.

Dies wurde ungeachtet der Gehfähigkeit des Kindes durchgeführt. Daten wurden retrospektiv aus Aufzeichnungen des Operators und des Anästhesisten erhoben. In dieser Gruppe befanden sich 751 Kinder. Das Durchschnittsalter betrug 27 Monate.

In Periode 2 (Strategie 2) wurde die Blutungsanamnese mit Familienanamnese und physikalischer Status bei der preoperativen Visite prospektiv erhoben. Bei Auffälligkeiten in den Anamnesen oder physikalischer Untersuchung, und bei Nicht-gehenden Säuglingen und Kleinkindern wurde eine weiterführende Diagnostik eingeleitet. Diese bestand aus: PT, PTT und Plättchenzählung. Über einen Zeitraum von 24 Monaten wurden 958 Kinder untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 16 Monate.

In Gruppe 1 befanden sich mehr Nicht-gehende Kinder 436 (58%) als in Gruppe 2 330 (34,5%). Die Population der Nicht-gehenden Kinder enthielt nur Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder mit weniger als 24 Monaten. Kinder mit Cerebralparese, die nicht gehen konnten wurden von der Analyse exkludiert (94).

- Ergebnisse:

Zusammengefasst aus beiden Gruppen ergaben die Laboruntersuchungen bei 94 Kindern abweichende Ergebnisse. Davon konnte bei 41 eine Hämostasestörung festgestellt werden. Die Blutungsanamnese war in 32 Fällen positiv, was 24 Mal zu Änderungen im präoperativen Screening führte. Alle in der Gruppe 2 diagnostizierten Hämostasestörungen bei Nicht-gehenden Kindern waren an eine positive Anamnese gebunden.

Aus Studien, die hauptsächlich Erwachsene einbeziehen, ist bekannt, dass der Prozentsatz der zu einer Änderung im präoperativen Management führenden Tests mit 0,8% sehr niedrig ist. In dieser Studie führten Routinetests in 4,1% der Fälle aus der Nicht-gehenden Population zur Änderung des präoperativen Managements. Hier waren jedoch Neugeborene und ehemals Frühgeborene inkludiert. Aufgrund niedriger Werte an Faktor IX, Vitamin K-Mangel und Unreife der Leber wurden diese „Kleinsten“ als „positive Anamnese“ eingestuft.

Auf diesen Ergebnissen basierend schlagen die Autoren vor, Neugeborene und ehemals Frühgeborene separat zu betrachten, und ihnen ungeachtet der erhobenen Anamnese, ein präoperatives Screening zukommen zu lassen. Weiters schließen sie: Führt man Laborscreening bei Nicht-gehenden Kindern ohne positive Blutungsanamnese durch, resultiert daraus keine zusätzliche Information. Es wird lediglich eine höhere Nummer an

Testungen erreicht, die jedoch keine Folgen bei präoperativen Vorbereitungen mit sich ziehen.

„Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie“(35)

Diese Studie untersucht den prädiktiven Wert der Routineverfahren im Vergleich zu einer systematischen Anamnese.

- **Methoden:**

Prospektiv wurden im Verlauf von 24 Monaten 702 Kinder und Jugendliche vor einer elektiven Adenotomie und/oder Tonsillektomie untersucht. Als hämostaseologische Screeningteste wurden, zusätzlich zum Blutbild, PT und die aPTT bestimmt. Pathologische Befunde wurden am selben Tage kontrolliert. Bei persistierenden auffälligem Befund wurde systematische weiterführende Diagnostik eingeleitet. Bei auffälliger PTT wurden Einzelfaktoren (F I, VII, IX, XI, XII, XIII), VWF:AG und Ristocetin-Kofaktor bestimmt. Auch ein Plasmaaustauschversuch wurde durchgeführt (PTT-Messung im 1:1 Gemisch aus Normalplasma und PatientInnenplasma). Die Faktoren I, II, V, VII und X wurden bei pathologischen PT-Werten erhoben. Bei Thrombozytopenie wurden Thrombozytenmorphologie und -aggregation bewertet. Die erhobene Blutungsanamnese teilt sich auf in drei „Kapitel“: Eigenanamnese des Kindes, Familienanamnese, getrennt für Vater und Mutter und Zusatzfragen der Mutter bezüglich Dauer und Stärke der Menses und Blutungskomplikationen bei der Geburt des Kindes.

- **Ergebnisse:**

Initial fand sich bei 9,5% der Kinder eine verlängerte aPTT. Nach nochmaliger Kontrolluntersuchung noch am selben Tag verringerte sich diese Zahl auf 3,3 %. Durch auffällige in der aPTT konnten 16 Gerinnungsstörungen aufgedeckt werden. Diese jedoch gehen nicht mit einem Blutungsrisiko einher (Faktor XII-Mangel und Phospholipidinhibitor). 41 Anamnesen konnten nicht bewertet werden (Sprachprobleme,

nicht zur Anamnese verfügbare Elternteile). Von den 661 bewertbaren Vorgeschichten wurden 167 als positiv eingestuft. Während des Studienzeitraumes ereigneten sich 27 Nachblutungen. Bei 11 Blutungen war die Anamnese positiv. Auffällige Testergebnisse zeigten sich bei drei Blutungen. Auffällig ist jedoch, dass bei keinem dieser 27 Kinder, die postoperativ Blutungen erlitten, bei einer nachträglichen dezidierten Untersuchung keine Koagulopathie als Ursache nachgewiesen werden konnte. Die Autoren führen diese Ergebnisse auf unterschiedliche Risikofaktoren zurück (Hypertonie, größerer intraoperativer Blutverlust, operative Techniken). Weiters zeigte sich eine Präferenz von Mädchen in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit Blutungen auf (21/27). Vierzehn Mädchen die eine Blutung erlebten wurden nach der Menarche operiert. Neun davon hatten ihre Periode eine Woche nach der Operation. Dieser Konstellation zufolge weisen die Autoren auf eine mögliche Interferenz mit dem Fibrinolysesystem hin.

Im Hinblick auf die Vorhersage einer nachfolgenden Blutungskomplikation brachten die Laboruntersuchungen eine Sensitivität von 11% und eine Spezifität von 91,1%. Für die Blutungsanamnese ergab sich eine Sensitivität von 40,7% mit einer Spezifität von 37,6%. Der positiv prädiktive Wert errechnet sich auf 9,2% und der negativ prädiktive Wert auf 97,6%.

Die Autoren schließen, dass die Blutungsanamnese den alleinigen Laboruntersuchungen mäßig überlegen ist. Allerdings weisen sie auf mögliche Probleme in der Erhebung der Anamnese hin (Sprachprobleme, inkomplette Familien). Weiters wird empfohlen Mädchen nach der Menarche nicht unmittelbar vor der Periodenblutung zu operieren.

„Preoperative Screening for Coagulation Disorders in Children Undergoing Adenoidectomy (AT) and Tonsillectomy (TE): Does it Prevent Bleeding Complications?“ (36)

Es wurde der Nutzen präoperativer Gerinnungsdiagnostik im Hinblick auf das Vermeiden von Blutungskomplikationen bei AT und TE untersucht.

- Methoden:

Insgesamt waren in der Studie 272 Kinder eingeschlossen. Prospektiv wurde die Häufigkeit von relevanten Gerinnungsstörungen, die durch eine standardisierte Blutungsanamnese sowie Gerinnungslabortests entdeckt werden konnten, untersucht. Die Blutungsrate wurde bei den tatsächlich operierten Kindern retrospektiv erfasst.

Ausgeschlossen wurden 26 Kinder mit bekannten Hämostasestörungen und solche bei denen die Anamnese nicht verfügbar war. Die Blutungsanamnese erfasste neben Medikamenteneinnahme auch die Familienanamnese. Es wurde nach Neigung zu „blaue Flecke“, spontanen Schleimhautblutungen, Menorrhagie und Blutungen nach Operationen sowohl beim/bei der PatientIn als auch bei Familienmitgliedern gefragt. Alle PatientInnen wurden einer Physikalischen Untersuchung und einem kompletten Blutbild unterzogen. PT, PTT, Thrombin Clotting Time und Fibrinogen wurden als hämostaseologische Screeningteste bei jedem Kind durchgeführt. Weiterführende Diagnostik wurde wie folgt durchgeführt: Bei auffälliger Anamnese wurden bestimmt: Blutungszeit, FVII:C, VWF:Ag, Multimeranalyse, FIX:C, FXI:C, F XIII und Plättchenaggregation.

Bei pathologischen PTT-Werten wurden zusätzlich zu den oben genannten Parametern Lupusantikoagulantien, Antiphospholipid-Antikörper und der Plättchenaggregationstest nur im Falle einer verlängerten Blutungszeit durchgeführt. Bei verlängerter PT wurden FII:C, FV:C, FVII:C und FX:C bestimmt.

- Ergebnisse:

Die Blutungsanamnese konnte von 22 relevanten Hämostasestörungen nur 4 aufzeigen. Bezüglich relevanter Blutungsstörungen konnte eine Sensitivität der Anamnese von 7% festgestellt werden. In Bezug auf postoperative Blutungskomplikationen betrug in dieser Studie die Sensitivität der Blutungsanamnese 33% und die Spezifität 90%. Die Routinetests brachten eine Sensitivität von 11% und eine Spezifität von 83%.

Die Autoren kommen zu folgender Schlussfolgerung: Präoperatives Screening ist zweifelhaft effizient in der Prävention von postoperativen Blutungen. Zusätzlich verursacht es unnötige Kosten. Weiterführende hämostaseologische Diagnostik sollte nur bei positiver Anamnese oder Familienanamnese durchgeführt werden. Dies ist ebenfalls bei schwer erhebbarer oder nicht verfügbarer Anamnese zu empfehlen. In diesen Fällen jedoch sollte eine genauere Diagnostik vor allem das von Willebrand Syndrom und Thrombzytenstörungen erfassen können.

„Risiko von Blutungen nach Adenotomie und Tonsillektomie: Aussagekraft der präoperativen Bestimmung von PTT, Quick und Thrombozytenzahl“ (52)

- Methoden:

Es wurden die Daten von 688 PatientInnen retrospektiv aufgearbeitet. Davon waren 542 Kinder und 137 Erwachsene. Präoperativ wurden eine standardisierte Blutungsanamnese sowie eine Gerinnungsanalyse bestehend aus PTT, PT und Thrombozytenzahl erhoben. Bei auffälligen Ergebnissen wurde eine weiterführende Diagnostik wie folgt durchgeführt: großes Blutbild, Thrombozytenfunktionstestes, vWF-Antigen und Aktivität, Kollagen-Bindungsaktivität, HMWK sowie die Aktivität bzw. Konzentration der Faktoren I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII und XIII.

- Ergebnisse:

Von den 688 PatientInnen zeigten 39 (5,7%) eine pathologische Standardgerinnung. Darunter fanden sich bei genauerer Untersuchung 31 klinisch nicht relevante Gerinnungsstörungen und zwei bekannte, bei Blutung korrekturbedürftige Störungen. Es wurden sechs bei Blutung korrekturbedürftige Gerinnungsstörungen neu entdeckt.

Unter den 649 (94,3%) PatientInnen mit unauffälliger Standardgerinnung fand sich folgende Aufteilung: 631 PatientInnen hatten keine Gerinnungsstörung, fünf hatten eine bekannte klinisch nicht relevante Gerinnungsstörung und bei 13 PatientInnen war eine bei Blutung korrekturbedürftige Gerinnungsstörung bekannt.

Nachblutungen fanden sich bei 12 (1,7%) PatientInnen. Bei allen zwölf wurden initial normale Gerinnungsparameter gefunden. Unter diesen befand sich ein/e PatientIn mit einem vWS und einer mit einem präoperativ als klinisch nicht relevant eingestuften Faktor VII-Mangel.

Diesen Ergebnissen zufolge kommen die Autoren zu folgenden Schluss: Die präoperative Bestimmung von Routineparametern ist weder geeignet korrekturbedürftige Gerinnungsstörungen sicher aufzudecken noch Blutungskomplikationen nach Adenotomie oder Tonsillektomie vorherzusagen. Eine gezielte und standardisierte Erhebung der Blutungsanamnese sollte immer Bestandteil der präoperativen Vorbereitung sein.

Nahezu alle verfügbaren Studien befürworten den Einsatz eines Questionnaires. Sollte dieser positiv ausfallen wird ein detailliertes Gerinnungsscreening empfohlen.

Auffallend ist, dass keine Studie genau angibt, wann die Anamnese als positiv zu werten ist. Ist eine positiv beantwortete Frage ausreichend oder müssen mehrere mit „ja“ beantwortet werden?

Drei von den angeführten Arbeiten (2007, 1987 und 2001) haben die Wertigkeit eines Questionnaires nicht untersucht. Dennoch wird in diesen Studien aufgrund unbefriedigender Ergebnisse der Routinetests der präoperative Einsatz eines Questionnaires empfohlen.

Diejenigen Studien, die die Wertigkeit einer präoperativen Blutungsanamnese untersucht haben, kommen nicht auf einheitliche Ergebnisse. Skeptisch gegenüber sowohl Fragebogen als auch präoperativen Screening stehen Gabriel et al. (2000). Laut dieser Studie besitzen weder Blutungsanamnese noch Laborscreening eine Wertigkeit in der Vorhersage von Blutungskomplikationen. Begründet wird dies mit der Tatsache, dass ein Großteil von perioperativen Blutungen nicht durch Hämostasestörungen bedingt wird.

Andere Studien (1997, 2005, 2006) empfehlen den routinemäßigen Einsatz der Blutungsanamnese vor dem Gerinnungsstatus. Auch hier fallen Sensitivität und Spezifität nicht besonders eindrucksvoll aus. Sie sind jedoch denen des präoperativen Laborscreenings etwas überlegen.

Nüchtern beurteilen Burk et al. das Ergebnis ihrer Studie. Da Sensitivität und Spezifität der Blutungsanamnese gering ausgefallen ist, und zwei milde Formen von Hämophilie A und vWS eine unauffällige Vorgeschichte hatten, wird hier das Laborscreening empfohlen. Die Studie von Zwack et al. liefert gute Ergebnisse, die für den Einsatz von präoperativen Fragebogen sprechen. Auch Le Roux et al. kommen zum selben Schluss. Sie empfehlen sogar die Verwendung eines Questionnaires bei nicht gehenden Kindern.

„Bleeding/Bruising Symptomatology in Children with and without Bleeding Disorders“ (47)

Um ein Kind mit einer Hämostasestörung von einem gesunden Kind unterscheiden zu können braucht es an Basisdaten bezüglich Blutungssymptome bei nicht betroffenen Kindern. Diese Studie untersuchte gesunde Kinder vor einer Adenotomie und/oder

Tonsillektomie im Vergleich zu einer Gruppe von Kindern mit einer Hämostasestörung (vWS und Plättchenfunktionsstörungen).

- Methoden:

In der Gruppe der „nicht blutenden“ Kinder befanden sich 228 Kinder. Die Vergleichsgruppe bestand aus 31 Kindern mit vWS oder einer Plättchenfunktionsstörung. Vor dem Eingriff wurden die Beteiligten mit einem ausführlichen Questionnaire befragt. Dieser enthielt Fragen zur Eigen- und Familienanamnese.

- Ergebnisse:

Es konnte kein spezifischer Geschlechtsunterschied bei Blutungssymptomen gefunden werden. Bezüglich einer Frage konnte ein signifikanter Altersunterschied festgestellt werden. 53% der 2 bis 5-jährigen gaben an wöchentlich blaue Flecken zu erleiden, im Gegensatz dazu 33% der älteren Kinder. Die Autoren erklären dieses Ergebnis mit der Tatsache, dass sich diese Kinder in der Phase befinden, in der das Gehen erlernt wird, und somit öfter die Gelegenheit haben sich anzustoßen.

Folgende Fragen fanden sich häufig in der „nicht blutenden“ Gruppe: leicht blaue Flecken (24%), wöchentlich blaue Flecken (36%), Nasenbluten (39%) und eine positive Familiengeschichte (44%). Dieselben Fragen waren jedoch bei Kindern mit einer Hämostasestörung signifikant häufiger (67%; 68%; 69% und 68%). 61% der Patienten ohne Hämostasestörung berichteten über „blaue Flecken“ nur an Verletzungsstellen, während das bei nur 39% der Bluter der Fall war. Genauso zeigte ein hoher Anteil (75%) der gesunden Kinder eine positive Familienanamnese mit mehr als vier betroffenen Verwandten, während dies bei lediglich 32% der Bluter der Fall war. Folgende Fragen fanden sich signifikant häufiger bei Kindern mit Hämostasestörung: „blaue Flecken“ an gewöhnlich mehr als einer Stelle am Körper (39% der Bluter, 4,9% der gesunden Kinder), große „blaue Flecken“ (30% der Bluter, 3,5% der gesunden Kinder), Hämatome (22% der Bluter, 27% der gesunden Kinder).

Kein signifikanter Unterschied konnte bei folgenden Fragen festgestellt werden: Bezogen auf die Eltern Blut im Stuhl oder Urin, Komplikationen bei Operationen, Gelenksblutungen, Zahnfleischblutungen nach Zähneputzen oder Zahnseide, „blaue Flecken“, Nasenbluten mit Komplikationen und verstärkte Blutungen nach Zahnextraktion. Während keine Einzelfrage die „nicht blutenden“ Kinder von den „blutenden“ trennen konnte, schafften dies Kombinationen von Fragen deutlich besser. Folgende Kombination brachte die besten Resultate: leicht blaue Flecken, blaue Flecken an mehr als einer Stelle am Körper und Nasenblutungen mindestens einmal jährlich. Wenn man Kinder, die diese

drei Fragen mit „ja“ beantworten als Bluter bezeichnet, hat man damit 96,3% richtig klassifiziert. Die Sensitivität beträgt also 96,3%. Wenn man nun aber diejenigen, die diese drei Fragen mit „nein“ beantworten, als „nicht Bluter“ bezeichnet, klassifiziert man nur noch 58,1% richtig. Die Spezifität beträgt also 58,1%.

Folgende Kombination von Fragen erreicht eine höhere Spezifität (86,5%), jedoch auf Kosten der Sensitivität (68,9%): blaue Flecken an mehr als einer Stelle am Körper, häufig große blaue Flecken, häufig Hämatome, verlängertes Nasenbluten, leicht blaue Flecken und Nasenbluten mindestens einmal im Jahr.

Basierend auf diesen Ergebnissen empfehlen die Autoren eine Durchführung des Laborscreenings erst bei folgenden positiven Fragen: massive Blutungen bei Operationen, häufig große blaue Flecken oder Hämatome, blaue Flecken an mehr als einer Stelle am Körper, verlängertes Nasenbluten mit einer Dauer über zehn Minuten oder mindestens einmal im Jahr und leicht blaue Flecken mindestens einmal in der Woche.

Kapitel 7 Materialien und Methoden zur Auswertung der eigenen Daten

Ziel dieser Arbeit war es Ergebnisse der Blutungsanamnese derer Kinder mit diagnostizierter Gerinnungsstörung mit denen ohne fassbare Pathologie zu vergleichen. Hierzu wurden retrospektiv in PatientInnenakten Einsicht genommen. Die Blutungsanamnesen wurden unter strikten Routinebedingungen und vor einer hämostaseologischen Labortestung erhoben. Nachdem die Eltern ein Questionnaire ausgefüllt hatten, wurde dieses mit einem jungen, sich in der Ausbildung befindenden Arzt besprochen. Die Turnusärzte hatten jedoch weder spezielle Kenntnis noch Erfahrung in Fragen der Hämostase.

Patienten: Aus einer hauseigenen Studie von Roschitz et al. (39) wurden 126 Kinder mit auffälligen Gerinnungsstatus ausgewählt. Von diesen 126 Kindern konnte in 114 PatientInnengeschichten Einsicht genommen werden.

Da sich in dieser Gruppe eine zu geringe Anzahl von Kindern mit Hämostasestörungen befand, wurden weitere 46 Kinder mit diagnostizierten von Willebrand Syndrom hinzugefügt. Von diesen 46 konnte in 33 PatientInnengeschichten Einsicht genommen werden.

Für den Vergleich standen 147 PatientInnenakten zur Verfügung (114 + 33). Von den 147 PatientInnen waren 127 Anamnesen verfügbar. Bei 19 PatientInnen waren diese nicht in der PatientInnengeschichte zu finden. Genaue Aufteilung und Häufigkeit der einzelnen Diagnosen siehe Tabelle 3.

Diagnose	Anzahl
vWF-Mangel	34
Faktor XII-Mangel	14
Faktor XI-Mangel	2
Faktor IX-Mangel	2
Keine Hämostasestörung	74
Anamnese nicht vorhanden	20
Verständnisschwierigkeiten	1
Insgesamt	147

Tabelle 3 Aufteilung der 147 PatientInnenakten

Das Questionnaire: Der Anamnesefragebogen gliedert sich in Einzelbereiche für Kind, Mutter, Vater und eine Frage bezüglich Blutungsneigungen in der Familie. Im Anhang ist der Fragebogen ersichtlich.

Statistik: Es wurde eine 2x2 Tabelle mit dem Chi-Quadrat Test und dem Exakten Test nach Fischer angewendet.

Kapitel 8 Ergebnisse der eigenen Auswertung

Von den 38 Kindern mit diagnostizierter Hämostasestörung hatten 23 eine auffällige Anamnese (60,52%). Bei 21 Kindern von den 88 ohne Hämostasestörung war die Anamnese ebenfalls positiv (23,86%) (siehe Diagramm 1).

Es besteht ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Hämostasestörung und Questionnaire ($p < 0,001$). Das bedeutet das Questionnaire-negative PatientInnen zum überwiegenden Teil auch Hämostasestörung-negativ sind, während bei Questionnaire positiven kein Unterschied in der Hämostasestörung zu erkennen ist. Hämostasestörung-negative sind zum überwiegenden Teil auch Questionnaire-negativ, während Hämostasestörung-positive auch eher Questionnaire-positiv sind. Die Spezifität beträgt 0,76 und der negative Vorhersagewert 0,82. Die Sensitivität beträgt 0,60 und positiver Vorhersagewert 0,52.

Gilt die Anamnese als positiv, wenn mindestens zwei Fragen mit „ja“ beantwortet werden, ergeben sich folgende Änderungen: Es sind nur noch 26 Anamnesen positiv. Von diesen kann bei 17 eine Hämostasestörung diagnostiziert werden. Neun weisen keinen Befund auf (siehe Diagramm).

Wenn mindestens drei Fragen für die positive Anamnese gefordert werden, fällt die Zahl der positiven Questionnaires auf 19. Von diesen kann bei 12 eine Hämostasestörung diagnostiziert werden. Sieben bleiben ohne Diagnose (siehe **Diagramm 3**).

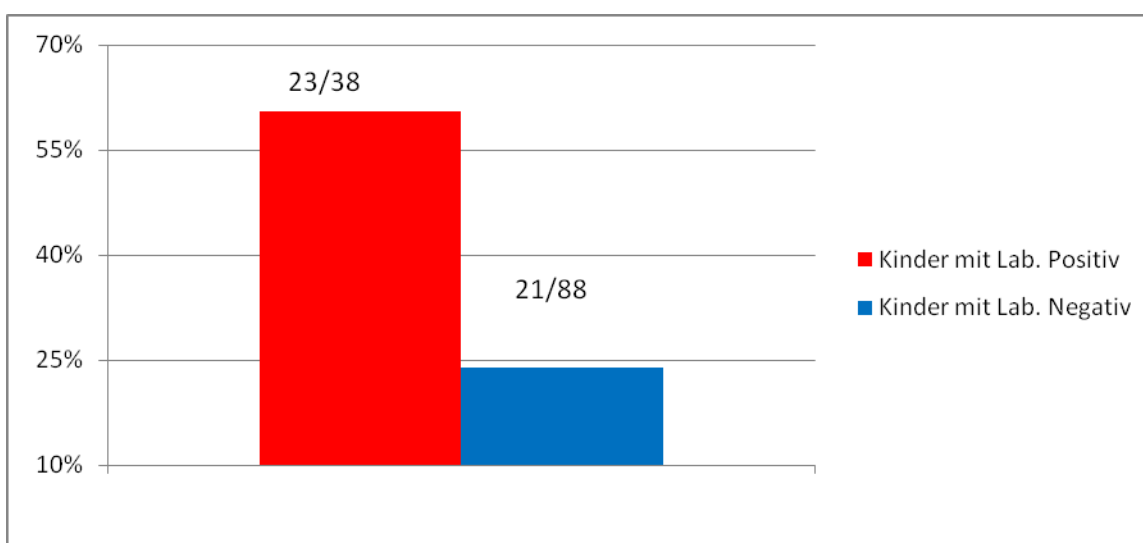


Diagramm 1 Positive Anamnese bei ≥ 1 Frage positiv

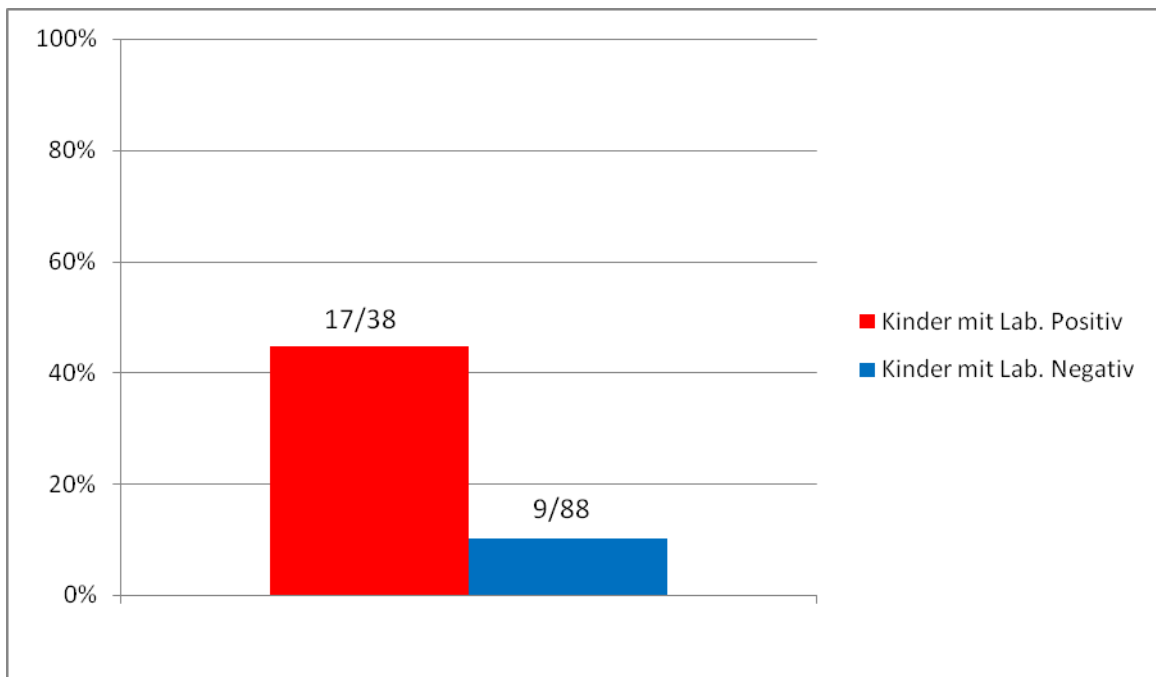


Diagramm 2 Positive Anamnese bei ≥ 2 Fragen positiv

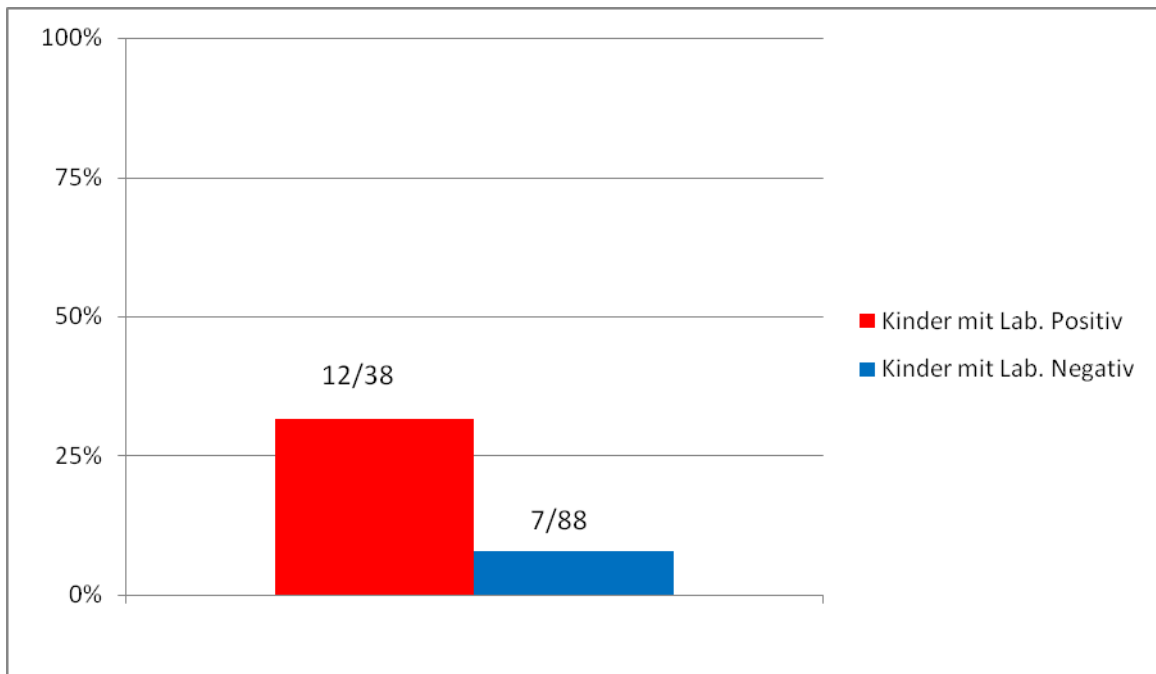


Diagramm 3 Positive Anamnese bei ≥ 3 Fragen positiv

Um eine homogene Gruppe zu erhalten wurden in den nun folgenden Diagrammen nur Kinder mit einem diagnostizierten vWS eingeschlossen.

Im Diagramm 4 wird die Häufigkeit der mit „ja“ beantworteten Fragen im Bezug auf ein diagnostiziertes vWS, bzw., eine intakte Gerinnung dargestellt. Mindestens drei positive Antworten finden sich häufiger beim Kind mit einer Gerinnungsstörung. Eine positive Antwort ist hingegen häufiger bei Kindern ohne Gerinnungsstörung anzutreffen.

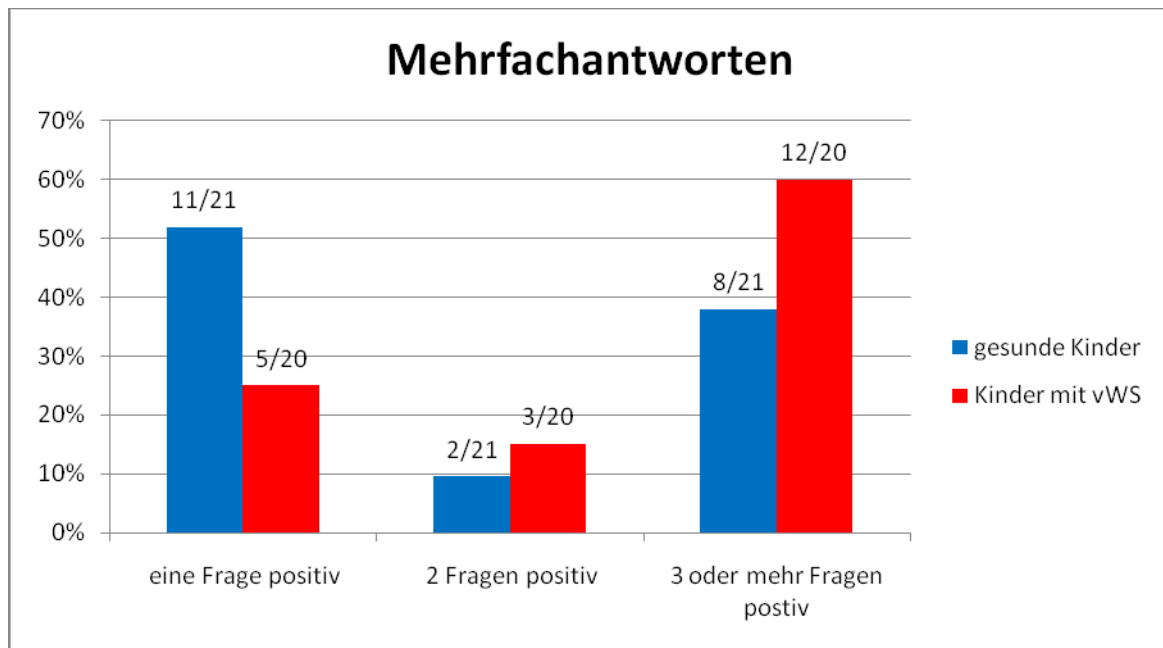


Diagramm 4 Mehrfachantworten

Die einzelnen mit „ja“ beantworteten Antworten der Kinder wurden untersucht. Aus Diagramm 5 ist ersichtlich, dass Blutungskomplikationen und Blutungen postoperativ überwiegend von Kindern mit einem vWS angegeben wurden. „Blaue Flecken“ kommen annähernd gleich häufig vor. Nasenbluten wird ebenfalls von Kindern mit vWS häufiger angegeben.

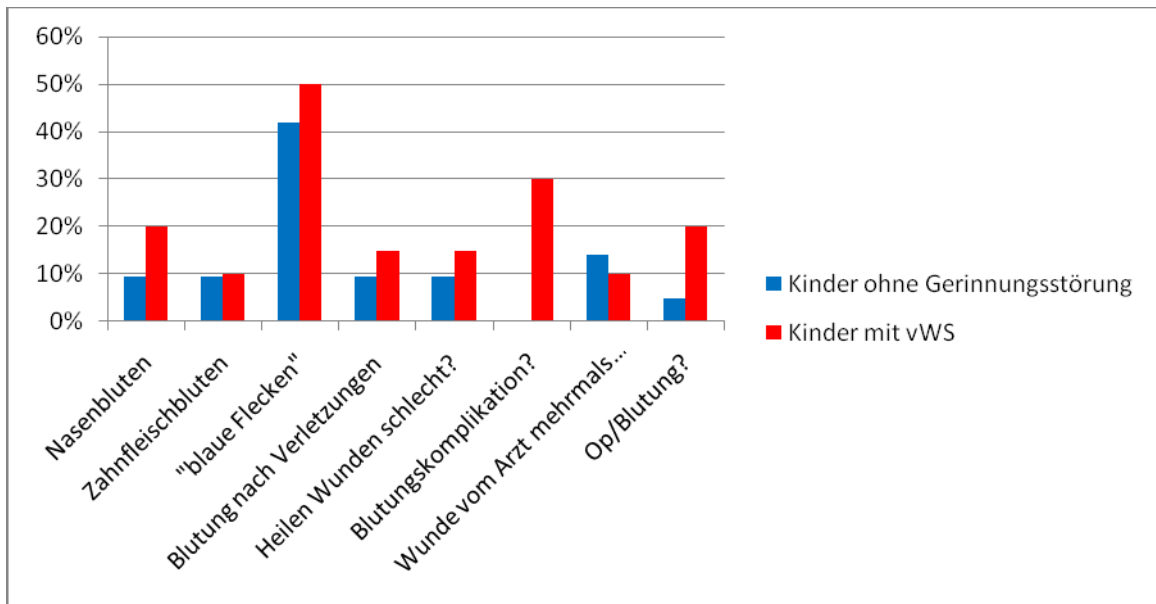


Diagramm 5 Aufschlüsselung nach Einzelantworten der Kinder

In Diagramm 6 ist die Aufschlüsselung der Antworten der Mütter zu entnehmen. Die Frage nach „leicht blauen Flecken“ und „verlängerter Regelblutung“ wurde von Müttern mit hämostaseologisch gesunden Kindern häufiger mit „ja“ beantwortet. Folgende Fragen wurden von Müttern von Kindern mit vWS häufiger mit ja beantwortet: „häufiges Nasenbluten“, „Bluten kleine Verletzungen auffällig stark oder auffällig lange?“ und „Heilen Wunden schlecht?“.

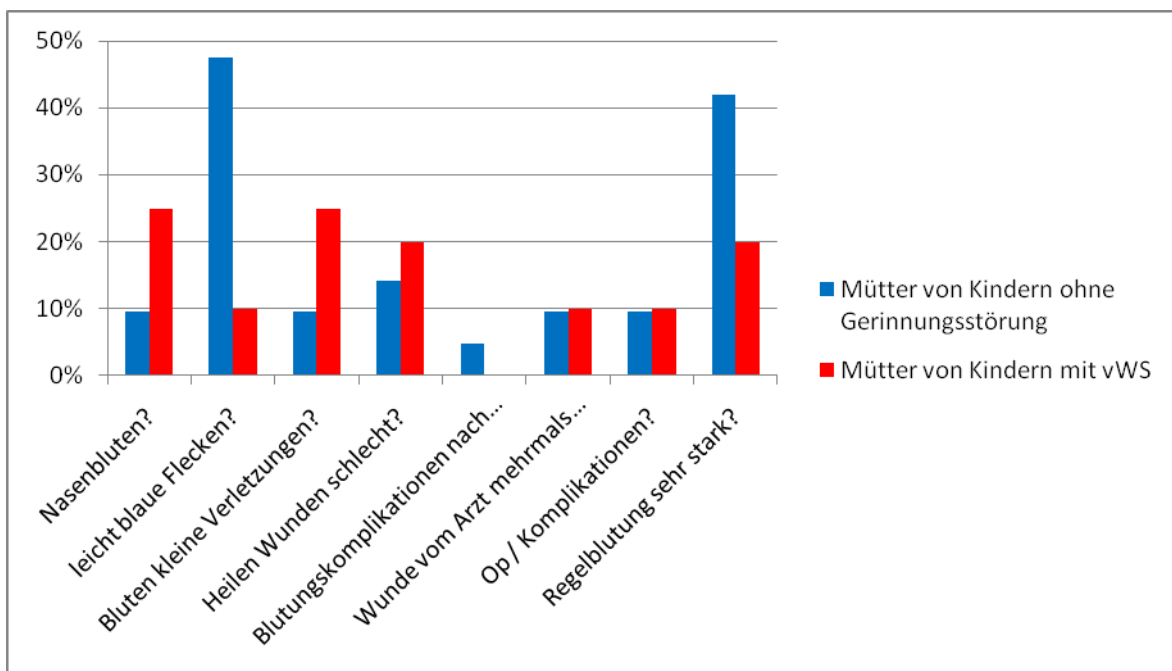


Diagramm 6 Aufschlüsselung von Antworten der Mütter

Kapitel 9 Diskussion der gesamten Arbeit

Aufgrund mangelhafter Methoden stellt die präoperative Gerinnungsdiagnostik eine Herausforderung dar. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass ein Screening auf angeborene Gerinnungsstörungen bei Kindern mit den üblichen Globaltesten PT und PTT unzureichende Ergebnisse liefert. Die Sensitivität bleibt gering und ist mit einer hohen Anzahl an falsch positiven Befunden vergesellschaftet (34-39).

Bei Erwachsenen ist ein präoperatives Questionnaire dem alleinigen Laborscreening vorzuziehen. Diese Vorgehensweise basiert vor allem auf den Ergebnissen einer Studie von Koscielny et al. (1) und der Empfehlung der Arbeitsgruppe „Perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin“ (53). Interessanterweise kommt eine Umfrage von Patel et al. zu folgendem Ergebnis: Trotz fehlenden Nachweis eines Vorteils der präoperativen Gerinnungsdiagnostik wird diese in den vereinigten Staaten von mehr als der Hälfte der Operateure bzw. Anästhesisten durchgeführt. Dadurch erhoffen sich die Ärzte zumindest eine forensische Absicherung (54).

Angesicht des aktuellen Stands der Literatur bezüglich präoperativen Screening auf Hämostasestörungen bei Erwachsenen könnte man dazu neigen diese Ergebnisse auf die Kinderheilkunde zu übertragen. Die Pädiatrie stellt aber neue Herausforderungen an den Fragebogen. Da Kinder oft nicht genügend Zeit hatten eine entsprechende Vorgeschichte zu entwickeln, gestaltet sich das Questionnaire in dieser Altersgruppe problematisch. Oft stellt die aktuelle Situation, die zur Notwendigkeit einer Gerinnungsdiagnostik führt, auch die erste Herausforderung an das Hämostasesystem dar. Inkomplette Familien und Sprachprobleme bei Zuwanderern können die Anamneseerhebung ebenfalls komplizieren.

In einer Studie wurde bereits belegt, dass Kinder mit beeinträchtigter Hämostase häufiger Blutungssymptome zeigen und eher dazu neigen blaue Flecken zu entwickeln (47). Unter Betrachtung dieser Ergebnisse liegt es nicht fern einen strukturierten Fragebogen im präoperativen Screening einzusetzen. Die Wertigkeit eines solchen wurde in Studien untersucht.

Nahezu alle verfügbaren Studien bezüglich „präoperatives Screening auf Hämostasestörungen bei Kindern“ befürworten den Einsatz eines Questionnaires. Sollte dieser positiv ausfallen wird als Folge meist ein detailliertes Gerinnungsscreening empfohlen.

Auffallend ist, dass keine Studie genau angibt, wann die Anamnese als positiv zu werten ist. Ist eine positiv beantwortete Frage ausreichend oder müssen mehrere mit „ja“ beantwortet werden?

Drei von den recherchierten Arbeiten haben die Wertigkeit eines Questionnaires nicht untersucht. Dennoch wird in diesen Studien aufgrund unbefriedigender Ergebnisse der Routinetests der präoperative Einsatz eines Questionnaires empfohlen (37, 48, 52).

Diejenigen Studien, die die Wertigkeit einer präoperativen Blutungsanamnese untersucht haben, kommen nicht auf einheitliche Ergebnisse.

Skeptisch gegenüber sowohl Fragebogen als auch präoperativen Screening stehen Gabriel et al. (38). Laut dieser Studie besitzen weder Blutungsanamnese noch Laborscreening eine Wertigkeit in der Vorhersage von Blutungskomplikationen. Begründet wird dies mit der Tatsache, dass ein Großteil von perioperativen Blutungen nicht durch Hämostasestörungen bedingt wird, sondern hauptsächlich technischer Natur ist. Demzufolge können diese Art von Komplikationen weder durch Labortests noch durch ausführlichste Anamnese im Vorfeld aufgedeckt werden.

Andere Studien empfehlen den routinemäßigen Einsatz der Blutungsanamnese vor dem Gerinnungsstatus. Auch hier fallen Sensitivität und Spezifität dieser Methode nicht eindrucksvoll aus. Sie sind jedoch denen des präoperativen Laborscreenings etwas überlegen (35, 36, 50).

Nüchtern beurteilen Burk et al. (34) das Ergebnis ihrer Studie. Da Sensitivität und Spezifität der Blutungsanamnese gering ausgefallen ist, und zwei milde Formen von Hämophilie A und vWS eine unauffällige Vorgeschichte hatten, wird hier das Laborscreening empfohlen. Die Studie von Zwack et al. (49) liefert gute Ergebnisse, die für den Einsatz von präoperativen Fragebogen sprechen. Auch Le Roux et al. (51) kommen zum selben Schluss. Sie empfehlen sogar die Verwendung eines Questionnaires bei nicht gehenden Kindern.

Eine gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-

Chirurgie liegt vor: „Auf eine routinemäßig durchgeführte, laborchemische Analyse der Blutgerinnung vor einer Adenotomie oder Tonsillektomie kann im Kindesalter verzichtet werden, wenn eine gründliche Anamnese keinen Hinweis für eine Störung der Blutgerinnung liefert. Die Anamnese umfasst im Kindesalter auch eine Familienanamnese. Bei Kindern mit einer bekannten Störung der Hämostase, einer auffälligen oder nicht zu erhebenden Blutungsanamnese sowie bei Kindern mit klinischen Blutungszeichen muss eine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt werden. In diesem Fall sollte auch ein von-Willebrand-Syndrom ausgeschlossen werden.“ (53)

Das Questionnaire hat relativ gute „Diagnostische Spezifität“ und kann gut die gesunden Kinder herausfiltern. Die Spezifität beträgt 0,76 und der negative Vorhersagewert 0,82. Dieses Ergebnis bedeutet, dass das Questionnaire gesunde PatientInnen mit hoher Wahrscheinlichkeit als solche identifizieren kann. Dreizehn Kinder hatten trotz von Willebrand-Syndrom ein unauffälliges Questionnaire. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Diagnose allein auf Laborwerten beruht. Ob bei diesen Kindern tatsächlich eine Blutungsneigung vorliegt kann nicht beurteilt werden. Alle PatientInnen wurden präoperativ mit DDAVP behandelt. Dies lässt die Möglichkeit offen, dass auch bei diesen dreizehn Kindern das Questionnaire aussagekräftig bezüglich „keine Blutungssymptome“ war. Außerdem ist zu beachten, dass in dieser Arbeit ein positives Questionnaire bereits ab einer positiven Frage akzeptiert wurde. Dies ist großzügig angesetzt, und schafft mit Sicherheit eine höhere Anzahl an falsch positiven Blutungsanamnesen.

Die Schwächen des Questionnaires liegen in den Bereichen Sensitivität (0,60) und positiver Vorhersagewert (0,52). Etwas mehr als die Hälfte der Kinder mit positiven Questionnaire hatten tatsächlich eine Hämostasestörung. Somit findet sich das Problem der falsch positiven Befunde auch beim Questionnaire. Dies widerspricht dem Argument, Kinder könnten aufgrund des Alters noch wenig Blutungssymptome zeigen. Möglicherweise ist dieses Ergebnis durch die Definition des positiven Questionnaires zustande gekommen. In dieser Arbeit war eine positiv beantwortete Frage ausreichend.

B. Nosek-Cenkowska et al. sehen ein Questionnaire erst bei einer Kombination von mindestens drei Fragen beim Kind als positiv, und empfehlen in diesem Fall das Laborscreening (47). Wenn bei den vorliegenden Daten mindestens zwei Antworten gefordert werden senkt sich die Anzahl von 44 positiven Anamnesen auf 26 (siehe

Diagramm 2). Bei drei sind nur noch 19 Anamnesen positiv (siehe Diagramm 3). Ob dadurch eine signifikant höhere Trefferquote bezüglich Hämostasestörungen vorliegt lässt sich in dieser Arbeit nicht beurteilen.

Im Vergleich von Mehrfachantworten konnte gezeigt werden, dass eine einzige Antwort im gesamten Fragebogen häufiger bei Kindern ohne Hämostasestörung vorkommt (siehe Diagramm 4). Mehr als drei Antworten finden sich öfter bei Kindern mit vWS. B. Nosek-Cenkowska et al. fanden ebenfalls, dass Kinder mit einer Hämostasestörung häufiger Mehrfachantworten zeigen (47).

Bei der Betrachtung der Eigenanamnese der Kinder wurde am häufigsten die Frage nach „leicht blauen Flecken“ mit „ja“ beantwortet. Kinder mit einem von Willebrand-Syndrom gaben diese Frage gering häufiger an als Kinder ohne, jedoch ist hier kein nennenswerter Unterschied zu sehen (siehe Diagramm 5). In der Studie von Nosek-Cenkowska et al. konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einer Hämostasestörung signifikant häufiger zu „blauen Flecken“ neigen. Dennoch sind gehäuft „blaue Flecken“ bei Kindern gerade im Alter zwischen 2 bis 5 Jahren in 53% der befragten Kinder anzutreffen, und damit auch häufiger als bei Kindern ab 6 Jahren (47). Die einzige Frage die ausschließlich von Kindern mit vWS mit „ja“ beantwortet wurde ist die Frage nach stattgefundenen Blutungskomplikationen (siehe Diagramm 5). Laut Gabriel et al. (38) sind stattgehabte Blutungskomplikationen der beste Anhaltspunkt für mögliche Gerinnungsstörungen. Allerdings ist zu beachten, dass ein Großteil der intra- und postoperativen Blutungen, das sind 75 – 90%, technischer Natur ist. Die restlichen 10 bis 15% verteilen sich auf kongenitale oder erworbene Gerinnungsstörungen (33). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind bei bereits stattgehabten Blutungskomplikationen tatsächlich an einer Hämostasestörung leidet ist daher nicht besonders hoch, dennoch ist dies der stärkste Anhaltspunkt den der Arzt aus der Anamnese erhalten kann. Die Frage nach Nasenbluten wurde ebenfalls von Kindern mit vWS häufiger mit ja beantwortet (siehe Diagramm 5). Dies konnten auch Nosek-Cenkowska et al. (47) feststellen. Interessant ist, dass zwischen Epistaxis bei Kindern und Erwachsenen unterschieden werden muss. Bei Erwachsenen wird häufiges oder lang andauerndes Nasenbluten meist durch Hypertonie verursacht und ist somit nicht als zuverlässiger Hinweis auf eine Störung des Hämostasesystems zu werten (1). Bei Kindern hingegen ist dies durchaus ein Hinweis auf bestehende Gerinnungsstörungen. In der Studie von Nosek-Cenkowska et al. (47) befinden sich in der Dreierkombination von Fragen mit der höchsten Sensitivität und Spezifität neben „häufiges

Nasenbluten“ auch die Fragen nach „häufig blauen Flecken“ und „blaue Flecken an mehr als einer Stelle am Körper“. Die letzte Frage war in unserem Fragebogen nicht enthalten.

Die Frage nach der mütterlichen Anamnese fällt enttäuschend aus (siehe Diagramm 6). Bei den Müttern von gesunden Kindern waren öfters Blutungssymptome angegeben worden als bei Müttern von Kindern mit vWS. Nasenbluten ist bei Müttern von Kindern mit vWS häufiger anzutreffen. Epistaxis bei Erwachsenen ist, wie bereits oben erwähnt, eher ein Hinweis auf das Vorliegen von Hypertonie, als auf eine Gerinnungsstörung (1). Die zwei am häufigsten mit „ja“ beantworteten Fragen waren die nach „leicht blauen Flecken“ und „verlängerter Regelblutung“. Von den zwölf Müttern die „leicht blaue Flecken“ angegeben hatten, litten lediglich zwei Kinder an einem von Willebrand-Syndrom. Eine verlängerte Regelblutung fand sich bei Müttern von Kindern ohne Hämostasestörung doppelt so häufig als bei vWS-Müttern. Die Abwesenheit einer Menorrhagie ist ein gutes Zeichen für ein intaktes Hämostasesystem. Gibt eine Frau jedoch eine verlängerte Regelblutung an, hat dies geringe Wertigkeit. Die Menorrhagie kann unterschiedlichste gynäkologische Hintergründe haben, und ist selbst in der Anamnese bei Erwachsenen ein nicht besonders starker Prädiktor (1). Die Frage „Bluten kleine Verletzungen auffällig stark oder auffällig lange“ wurde von Müttern mit vWS-Kindern häufiger mit ja beantwortet. Koscielny et al. ermittelten die Frage nach „Nachblutungen aus Schnitt- und Schürfwunden“ als eine mit der höchsten Zuverlässigkeit bezüglich Risiko von Blutungen (1).

Unter den Kindern mit einer positiven Anamnese fanden sich vier sehr junge PatientInnen. Dies gab den Anlass für eine genauere Analyse der Frage: Welche Antworten führten bei diesen Kindern zu einer positiven Anamnese?

Ein Kind mit vWS (2 Jahre) hatte eine Operation mit nachfolgenden Blutungskomplikationen, genauso wie die Mutter. Hier zeigt sich die Blutungskomplikation als guter Prädiktor. Im Widerspruch dazu steht die Anamnese eines 10 Monate alten Säuglings. Großmutter und Mutter geben Blutungskomplikationen an, das Kind zeigt jedoch ein intaktes Hämostasesystem. Bei zwei Kleinkindern führte je eine Frage beim Vater und je eine bei der Mutter zur positiven Anamnese, ohne jedoch dass das Kind betroffen war.

Wenn es um die Empfehlung von Blutungs-Questionnaires bei Kindern geht, wird in der Literatur die ausführliche Familienanamnese empfohlen (35, 36, 50, 53). Diese hat mit Sicherheit ihre Daseinsberechtigung, denn bei Kindern gilt es vor allem die hereditären

Hämostasestörungen aufzuzeigen. Obige Beispiele zeigen jedoch, dass eine positive Familienanamnese nicht zwingend ein sicherer Hinweis auf eine Hämostasestörung sein muss.

Betrachtet man die Ergebnisse von B. Nosek-Cenkowska et al. ist die geringe Bedeutung der Familienanamnese nicht überraschend. In dieser Arbeit konnte keine signifikante Bedeutung den Blutungssymptomen von Familienmitgliedern beigemessen werden. Lediglich die Frage nach Gerinnungsstörungen in der Familie zeigte Aussagewert (47).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass nach Durchsicht der aktuellen Literatur und der Auswertung der vorliegenden Daten, das Questionnaire durchaus einen berechtigten Platz in der präoperativen Hämostasediagnostik von Kindern einnehmen kann.

Bei unkritischer Literaturdursicht scheint der Fragebogen bei Kindern gute Erfolge zu liefern. Durch genauere Betrachtung stellt sich jedoch heraus, dass die wenigsten Studien tatsächlich Untersuchungen zu diesem Thema angestellt haben, dennoch aber dem Questionnaire große Bedeutung zukommen lassen. Es wird postuliert die Familienanamnese im Kindesalter dringend zu erheben. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass letzere oft ein falsch positives Questionnaire vortäuscht. Lediglich die Frage nach Hämostasestörungen in der Verwandtschaft erweist sich als wertvoll. Weiters stellt sich die Frage, ab wann ein Questionnaire als positiv zu werten ist. Eine positive Frage konnte bei gesunden Kindern häufig gefunden werden, während Mehrfachantworten (>3) eher den Hinweis auf eine Hämostasestörung liefern. Außerdem ist zu beachten, dass Kinder, die das Gehen erlernen, häufig zu „blauen Flecken“ neigen. Dieses Symptom sollte demzufolge nicht zwangsläufig mit einer Gerinnungsstörung in Verbindung gebracht werden. Der wichtigste Hinweis auf eine Hämostasestörung ist eine stattgehabte perioperative Blutungskomplikation.

In dieser Arbeit konnte ein guter negativer Prädiktivwert für das Questionnaire festgestellt werden. Der Fragebogen liefert also gute Ergebnisse für den Ausschluss einer Hämostasestörung. Ist das Questionnaire durchgehend negativ, so kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass das Kind keine Blutungsneigung hat. Hingegen hat ein positives Questionnaire, aufgrund des niedrigen positiven Vorhersagewertes, keine zufriedenstellende diagnostische Sicherheit. Somit ist es kein gutes Werkzeug für die Diagnostik einer Gerinnungsstörung. Bemerkenswert ist, dass diese Ergebnisse unter

reinen Routinebedingungen zustande gekommen sind und sich dennoch mit Ergebnissen von prospektiven Studien decken (1, 47).

Folglich stellt das Questionnaire ein einfaches, effizientes und kostengünstiges Instrument für die präoperative Ausschlussdiagnostik dar. Eine rationale Kombination von Eigen- und Familienanamnese, physikalische Statuserhebung und ausgewählten Labortests durch einen erfahrenen Arzt scheint jedoch beste Erfolge zu liefern. Dabei nimmt das Questionnaire, den obigen Kriterien folgend, durchaus seinen berechtigten Platz im präoperativen Screening auf Gerinnungsstörungen bei Kindern, ein.

Referenzen:

1. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, Salama A, et al. [Preoperative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept]. *Hamostaseologie*. 2007 Aug;27(3):177-84.
2. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-65.
3. Mainz U. Physiologie des Hämostasesystems. *Austrian Anesthesia: Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin*; [cited 2007 Oktober]; Skriptum]. Available from: <http://www.anesthesia.at/gerinnung.html>.
4. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science*. 1964 Sep 18;145:1310-2.
5. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and Its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature*. 1964 May 2;202:498-9.
6. Walter, Reininger. Mechanisms of von Willebrand Factor [monography on CD-ROM]. Behring: Business Unit Hemophilia and Marketing Communication of Aventis Behring; 2003 [cited.
7. Panes O, Matus V, Saez CG, Quiroga T, Pereira J, Mezzano D. Human platelets synthesize and express functional tissue factor. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5242-50.
8. Barthles M, Poliwoda H. Gerinnungsanalysen: Schnellorientierung, Befundinterpretation und klinische Konsequenzen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1998.
9. Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch [Online-Ausgabe]. Berlin; 2007 [cited. Available from:http://han.meduni-graz.at/han/Pschyrembel/www.wdg.pschyrembel.de/Xaver/start.xav?SID=karlo46pavlovic64meduni45graz46at212912953325179&startbk=pschyrembel_kw&bk=pschyrembel_kw.
10. Phillips MD, Santhouse A. von Willebrand disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci*. 1998 Aug;316(2):77-86.
11. Budde U, Drewke E, Mainusch K, Schneppenheim R. Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2002 Apr;28(2):173-90.
12. Federici AB. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: a clinical perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Sep;32(6):555-65.
13. Meyer D, Fressinaud E, Gaucher C, Lavergne JM, Hilbert L, Ribba AS, et al. Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2 von Willebrand disease: from the patient to the gene. *INSERM Network on Molecular Abnormalities in von Willebrand Disease*. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):451-6.
14. Rinder MR, Richard RE, Rinder HM. Acquired von Willebrand's disease: a concise review. *Am J Hematol*. 1997 Feb;54(2):139-45.
15. van Genderen PJ, Leenknecht H, Michiels JJ, Budde U. Acquired von Willebrand disease in myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 1996 Sep;22 Suppl 1:79-82.
16. Tefferi A, Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmann JA, Dalton RJ, Nichols WL. Acquired von Willebrand's disease due to aberrant expression of platelet glycoprotein Ib by marginal zone lymphoma cells. *Br J Haematol*. 1997 Mar;96(4):850-3.
17. Richard C, Cuadrado MA, Prieto M, Batlle J, Lopez Fernandez MF, Rodriguez Salazar ML, et al. Acquired von Willebrand disease in multiple myeloma secondary to absorption of von Willebrand factor by plasma cells. *Am J Hematol*. 1990 Oct;35(2):114-7.
18. Jonge Poerink-Stockschlader AB, Dekker I, Risseuw-Appel IM, Hahlen K. Acquired Von Willebrand disease in children with a Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Apr;26(4):238-43.

19. Kreuz W, Linde R, Funk M, Meyer-Schrod R, Foll E, Nowak-Gottl U, et al. Valproate therapy induces von Willebrand disease type I. *Epilepsia*. 1992 Jan-Feb;33(1):178-84.
20. Miller JL. Platelet-type von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 1996 Jun;75(6):865-9.
21. Koscielny JK, Latza R, Mursdorf S, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E, et al. Capillary microscopic and rheological dimensions for the diagnosis of von Willebrand disease in comparison to other haemorrhagic diatheses. *Thromb Haemost*. 2000 Dec;84(6):981-8.
22. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med*. 1994 Jan 6;330(1):38-47.
23. Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med*. 1991 Jul 18;325(3):153-8.
24. Salomon O, Seligsohn U. New observations on factor XI deficiency. *Haemophilia*. 2004 Oct;10 Suppl 4:184-7.
25. Anwar R, Minford A, Gallivan L, Trinh CH, Markham AF. Delayed umbilical bleeding--a presenting feature for factor XIII deficiency: clinical features, genetics, and management. *Pediatrics*. 2002 Feb;109(2):E32.
26. Scharf RE. [Congenital and acquired platelet function disorders]. *Hamostaseologie*. 2003 Nov;23(4):170-80.
27. Scherer RU, Giebler RM. [Perioperative coagulation disorders]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2004 Jul;39(7):415-43; quiz 44-6.
28. Cannizzaro E, Albisetti M, Wohlrab G, Schmugge M. Severe bleeding complications during antiepileptic treatment with valproic acid in children. *Neuropediatrics*. 2007 Feb;38(1):42-5.
29. Gerstner T, Teich M, Bell N, Longin E, Dempfle CE, Brand J, et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1136-43.
30. Hagemann O. Laborlexikon: Fachwissen für alle. Dorsten: Olav Hagemann; 2004 [cited. Available from: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/b/Blutungszeit.htm>].
31. Streichert T. Global- und Screening-Tests aus Vollblut. Hamburg: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE); 2007 [updated 2007 11.12.2007; cited 2007 October]; Available from: http://www.uke.uni-hamburg.de/institute/klinische-chemie/index_13565.php.
32. Roschitz B, Sudi K, Kostenberger M, Muntean W. Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. *Acta Paediatr*. 2001 Jun;90(6):664-70.
33. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc*. 2006 Apr;38(3):812-4.
34. Burk CD, Miller L, Handler SD, Cohen AR. Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy. *Pediatrics*. 1992 Apr;89(4 Pt 2):691-5.
35. Eberl W, Wendt I, Schroeder HG. [Preoperative coagulation screening prior to adenoidectomy and tonsillectomy]. *Klin Padiatr*. 2005 Jan-Feb;217(1):20-4.
36. Eisert S, Hovermann M, Bier H, Gobel U. Preoperative screening for coagulation disorders in children undergoing adenoidectomy (AT) and tonsillectomy (TE): does it prevent bleeding complications? *Klin Padiatr*. 2006 Nov-Dec;218(6):334-9.
37. Asaf T, Reuveni H, Yermiah T, Leiberman A, Gurman G, Porat A, et al. The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001 Dec 1;61(3):217-22.
38. Gabriel P, Mazoit X, Ecoffey C. Relationship between clinical history, coagulation tests, and perioperative bleeding during tonsillectomies in pediatrics. *J Clin Anesth*. 2000 Jun;12(4):288-91.

39. Roschitz B, Thaller S, Koestenberger M, Wirnsberger A, Leschnik B, Fritsch P, et al. PFA-100 closure times in preoperative screening in 500 pediatric patients. *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):243-7.
40. Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost.* 2005 Dec;3(12):2607-11.
41. Gallistl S, Muntean W, Leschnik B, Meyers W. Longer aPTT values in healthy children than in adults: no single cause. *Thromb Res.* 1997 Nov 15;88(4):355-9.
42. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr.* 1993 Dec;123(6):893-8.
43. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood.* 1998 Feb 15;91(4):1325-31.
44. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):312-9.
45. Suzuki R, Toda H, Takamura Y. Dynamics of blood coagulation factor XIII in ulcerative colitis and preliminary study of the factor XIII concentrate. *Blut.* 1989 Aug;59(2):162-4.
46. Hayat M, Ariens RA, Moayyedi P, Grant PJ, O'Mahony S. Coagulation factor XIII and markers of thrombin generation and fibrinolysis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Mar;14(3):249-56.
47. Nosek-Cenkowska B, Cheang MS, Pizzi NJ, Israels ED, Gerrard JM. Bleeding/bruising symptomatology in children with and without bleeding disorders. *Thromb Haemost.* 1991 Mar 4;65(3):237-41.
48. Manning SC, Beste D, McBride T, Goldberg A. An assessment of preoperative coagulation screening for tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1987 Oct;13(3):237-44.
49. Zwack GC, Derkay CS. The utility of preoperative hemostatic assessment in adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997 Feb 14;39(1):67-76.
50. Howells RC, 2nd, Wax MK, Ramadan HH. Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Dec;117(6):628-32.
51. Le Roux C, Lejus C, Surbleb M, Renaudin M, Guillaud C, de Windt A, et al. Is haemostasis biological screening always useful before performing a neuraxial blockade in children? *Paediatr Anaesth.* 2002 Feb;12(2):118-23.
52. Scheckenbach, Bier, Hoffmann, Windfuhr, Bas, Laws, et al. Risiko von Blutungen nach Adenotomie und Tonsillektomie
Aussagekraft der präoperativen Bestimmung von PTT, Quick und Thrombozytenzahl. *Medicine, Medicine & Public Health, Otorhinolaryngology and Neurosurgery.* [online-article]. 2007;56(3):8.
53. Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, Fries D, et al. Präoperative Blutungsanamnese Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin. *Der Anaesthesist.* [Research article]. 2007;56(6):604-11.
54. Patel RI, DeWitt L, Hannallah RS. Preoperative laboratory testing in children undergoing elective surgery: analysis of current practice. *J Clin Anesth.* 1997 Nov;9(7):569-75.

Anhang – Fragebogen

Kind		
Welche Medikamente wurden in den letzten 10 Tagen eingenommen?		
Hat Ihr Kind häufig Nasenbluten?	ja	nein
Hat Ihr Kind häufig Zahnfleischbluten?	ja	nein
Bekommt Ihr Kind auffällig leicht blaue Flecken?	ja	nein
Blutet Ihr Kind nach Verletzungen auffällig stark oder auffällig lange?	ja	nein
Heilen Wunden leicht?	ja	nein
Gab es eine Blutungskomplikation nach vorausgegangener Operation?	ja	nein
Musste eine Wunde vom Arzt mehrmals versorgt werden?	ja	nein
Wurde Ihr Kind schon operiert? Wenn ja, Art der Operation....	ja	nein
Fiel dabei eine vermehrte Blutung auf?	ja	nein
Mutter des/r Patienten/in		
Haben Sie häufig Nasenbluten?	ja	nein
Bekommen Sie auffällig leicht blaue Flecken?	ja	nein
Bluten kleine Verletzungen auffällig stark oder auffällig lange?	ja	nein
Heilen Wunden schlecht?	ja	nein
Gab es eine Blutungskomplikation nach vorausgegangener Operation?	ja	nein
Musste eine Wunde vom Arzt mehrmals versorgt werden?	ja	nein
Wurden Sie schon operiert? Wenn ja, Art der Operation....	ja	nein
Fiel dabei eine vermehrte Blutung auf?	ja	nein
Ist Ihre Regelblutung sehr stark?	ja	nein
Vater des/r Patienten/in		
Haben Sie häufig Nasenbluten?	ja	nein
Bekommen Sie auffällig leicht blaue Flecken?	ja	nein
Bluten kleine Verletzungen auffällig stark oder auffällig lange?	ja	nein
Heilen Wunden schlecht?	ja	nein
Gab es eine Blutungskomplikation nach vorausgegangener Operation?	ja	nein
Musste eine Wunde vom Arzt mehrmals versorgt werden?	ja	nein
Wurden Sie schon operiert? Wenn ja, Art der Operation....	ja	nein
Fiel dabei eine vermehrte Blutung auf?	ja	nein
Ist bei einem anderen Verwandten des/r Patienten/in eine Gerinnungsstörung bekannt wie eine Hämophilie (Bluterkrankheit) oder Willebrand-Syndrom? Wenn ja, welche?....	ja	nein

Anhang – Projektplan



Anhang – Vorträge

Diese Arbeit wurde bei folgenden Veranstaltungen vorgetragen:

XXII. Biotest Hämophilie-Forum

13.-16. März 2008, Seefeld.

54th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis that will be held in Vienna, July 2–5, 2008.

Lebenslauf

Name: Indira Music

Wohnort: Siemensstr.24
4030 Linz

Geburtsdatum: 18. November 1983

Geburtsort: Banja Luka / Bosnien und Herzegowina

Eltern: Redzep Music; Jasmina Music

Geschwister: Indir-Kenin (Schüler), Teo-Dino (Schüler),
Dzeno (Schüler), Jasmin
(Zerspannungstechniker), Samir (Bäcker)

Staatsangehörigkeit: österreichisch

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1993 - 1996 Volksschule Neue Heimat Linz
1996 – 2003 Bundesrealgymnasium Linz
Fadingerstrasse Unterstufe und Oberstufe

Medizinstudium seit WS 2003 an der
Medizinischen Universität Graz
Abschluss des 1 Abschnittes am 02.07.2004

Sprachkenntnisse: Bosnisch (Muttersprache)
Deutsch (2.Muttersprache)
Englisch gut in Wort u. Schrift