

Dr. med. Markus M. Müller¹

Dr. med. Christina Kläffling²

Priv.-Doz. Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last²

Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Großmann³

Prof. Dr. med. Erhard Seifried¹

Dr. med. Christof Geisen¹

¹ Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen gGmbH und Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

² Schwerpunkt Angiologie der Medizinischen Klinik III des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

³ Hämophiliezentrum der Medizinischen Klinik III und des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Zusammenfassung

Hämorrhagische Diathesen, angeborene (hereditäre) oder erworbene Gerinnungsstörungen mit erhöhter Blutungsneigung, sind definiert als das Auftreten von spontanen Blutungen oder Blutungen ohne adäquates vorangegangenes Trauma. Es können dabei auch verstärkte oder verlängerte Blutungen, beispielsweise perioperativ bzw. verstärkte oder verlängerte Menstruationsblutungen auftreten, wohingegen die normale Menstruationsblutung als spontane aber physiologische Blutung von der Definition einer hämorrhagischen Diathese ausgenommen ist.

Die drei wichtigen Elemente des Hämostasesystems sind a.) die Thrombozyten, b.) das plasmatische Gerinnungs- und Fibrinolyse-System mit den dazugehörigen Inhibitoren und c.) die Gefäßwände. Eine physiologische Blutstillung bei Verletzungen der Gefäßintegrität, aber auch die Verhinderung einer überschüssigen Gerinnungsaktivierung, wird durch die fein austarierte Balance und das Zusammenspiel aller drei beteiligten Subsysteme gewährleistet. Im Rahmen einer erhöhten Blutungsneigung ist deshalb die Differenzierung in Störungen der Thrombozyten-Zahl (Thrombozytopenie) oder -Funktion (Thrombozytopathie), Störungen der plasmatischen Gerinnung (Koagulopathie) bzw. in Störungen des Gefäßsystems wichtig. Ebenfalls wichtig ist die Unterscheidung zwischen angeborenen und erworbenen Blutungsneigungen mittels Anamnese: Erstere treten häufig lebenslang mit zeitlich wechselndem klinischem Schweregrad auf, sind genetisch verankert und können oft auch mit Hilfe einer positiven Familienanamnese diagnostiziert werden. Bei den erworbenen Blutungsneigungen, welche primär oder sekundär im Rahmen von Grunderkrankungen auftreten, berichten die Patienten über eine vorherige normale Blutstillung. Mit der Behandlung der Grundkrankheit können diese erworbenen Hämostasestörungen wieder zurückgehen. Darüber hinaus ist hierbei die Familienanamnese regelhaft leer. Die strukturierte Anamnese hat eine herausragende Bedeutung für die Diagnostik der hämorrhagischen Diathesen. Im Rahmen der Anamnese ist bei solchen Blutungspatienten eine ausführliche Medikamentenanamnese von besonderer Bedeutung.

Diese Übersicht kann nicht alle Aspekte einer hämorrhagischen Diathese eingehend beleuchten. Wir beschränken uns daher nach einer allgemeinen Einführung auf eine kurze Diskussion der Thrombozytopenien und -pathien, Koagulopathien sowie Vasculopathien, erläutern im zweiten Teil dieser Übersicht im nächsten Heft dieser Zeitschrift am klinischen Beispiel der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und der erworbenen Hemmkörper-Hämophilie die diagnostische und therapeutische Strategie im Umgang mit blutenden Patienten und wollen zum Schluss weiterführende Literatur und Kontakte zum Thema vermitteln.

Summary

Bleeding disorders, either hereditary or acquired, are defined as the occurrence of spontaneous bleeding or bleeding without adequate reason (trauma, surgery, etc.). Prolonged or intensive bleeding episodes can occur perioperatively or during heavier or prolonged menstrual bleedings, menorrhagia. However, normal physiological menstruation, although spontaneous, is not included in the definition above.

Key elements of the haemostatic system are a.) platelets, b.) the plasmatic coagulation and fibrinolytic system including their inhibitors and c.) the vascular system. Physiological haemostasis in case of vascular injury as well as inhibition of an overwhelming activation of the coagulation system is only possible by a dynamic balance and a close cooperation of all the key elements mentioned above. In patients with bleeding disorders, it is therefore essential to distinguish between low platelet count (thrombocytopenia), functional platelet defects (thrombocytopathy), disorders of the plasmatic coagulation and fibrinolytic system (coagulopathy) or diseases affecting blood vessels (vasculopathy). The medical history including family history helps to differentiate between hereditary and acquired bleeding disorders. The former disorders are genetically based, may occur lifelong with variable symptoms and are often associated with a positive family history. Acquired bleeding disorders can occur in healthy subjects, but mainly occur in patients with severe underlying diseases, who did not bleed inappropriately before. Typically, the family history in such cases is negative and the bleeding disorder often vanishes with successful treatment of the underlying disease.

The patient's history is vital in the diagnostic algorithm of bleeding disorders. The patient's drug history is a key element in the history.

This overview cannot present all aspects of bleeding disorders. After an introduction, we limit this overview to a short discussion of disorders associated with thrombocytopenia, impaired platelet function, coagulopathy or vasculopathy. In the second part of this overview, which will be published in the next issue of this journal, we discuss a possible diagnostic and therapeutic approach for bleeding patients using the clinical examples of disseminated intravascular coagulation (DIC) and acquired hemophilia with inhibitors. Finally, this overview will include suggestions for further reading and potential contacts to scientific groups in this field.



Einführung: Das Hämostasesystem als dynamisches Gleichgewicht

Der Begriff „Hämostasesystem“ beschreibt ein komplexes Netzwerk von Prozessen, die einerseits die Fließfähigkeit des Blutes im Gefäßsystem garantieren und andererseits bei Gefäßverletzungen den Austritt des Blutes durch Bildung eines funktionellen Verschlusses verhindern. Zur Hämostase tragen insbesondere drei zentrale Komponenten bei:

- die Thrombozyten
- das plasmatische Gerinnungs- und Fibrinolyse-System samt den dazugehörigen Inhibitoren und
- das Gefäßendothel.

Thrombozyten und intaktes Gefäßendothel bzw. plasmatische Gerinnung und Fibrinolyse stehen sich jeweils antagonistisch gegenüber. Wie in **Abbildung 1** symbolisch dargestellt, halten sich die gerinnungsfördernden und die antithrombotischen Anteile des Systems im Normalzustand die Waage.

Die Blutstillung (Hämostase) repräsentiert die Antwort des Körpers auf Gefäßverletzungen. Innerhalb weniger Minuten wird der Defekt im Gefäßsystem verschlossen, die Blutung kommt zum Stillstand. Die primäre Hämostase wird im Wesentlichen

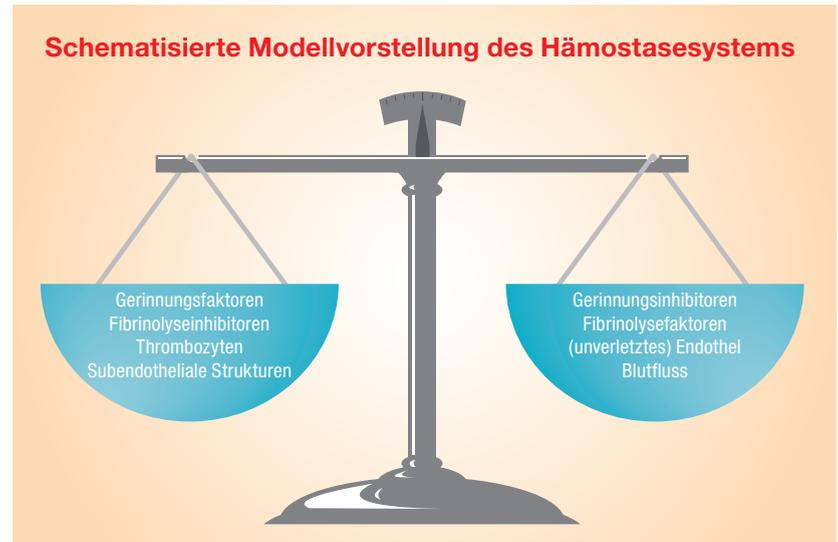


Abbildung 1

Schematisierte Modellvorstellung des Hämostasesystems als dynamisches Gleichgewicht, in welchem die einzelnen Kernelemente sich teils antagonistisch entgegenstehen („Modell der Waage“).

von den Thrombozyten, dem von Willebrand-Faktor (vWF) und deren Interaktion mit freigelegten Strukturen der verletzten Gefäßwand getragen. Sie führt zur Bildung eines Thrombozyten-Pfropfes oder „weißen Thrombus“ und damit zum primären Verschluss des Gefäßdefektes. Bei Verletzung arterieller Gefäße hat auch die Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes für die primäre Blutstillung Bedeutung. Die sekundäre Hämostase erfolgt durch die plasmatische Blutgerinnung und wird über die verschiedenen Gerinnungsfaktoren vermittelt. Sie mündet in der Bildung eines Fibringerinnsels, welches zusammen mit dem Thrombozytenpfropf den endgültigen Wundverschluss aus Thrombozyten, Erythrozyten und quervernetzten Fibrinfasern („roter Thrombus“) bildet. Nach

abgeschlossener Thrombusbildung setzt die Reorganisation des verletzten Gewebes ein.

Die plasmatische Gerinnung ist eine Abfolge von proteolytischen Prozessen, an deren Ende die Umwandlung von Fibrinogen zu quervernetztem Fibrin steht. An diesem lokal an der Blutungsstelle sich lawinenartig aktivierenden Prozess sind bis zum vernetzten Fibrin neben Ca^{2+} und Phospholipiden eine ganze Enzymkaskade, darunter viele Serinproteasen, beteiligt und hemmend im Sinne von „regulierend“ eine Reihe von Gerinnungsinhibitoren.

Die Enzymkomplexe, die im Verlauf der Gerinnungskaskade entstehen, weisen eine um mehrere Zehnerpotenzen erhöhte Enzymaktivität ge-

genüber der jeweiligen isolierten Protease auf. Die wesentlichen sind der „Tenasekomplex“ (Faktor IXa, Faktor VIIIa, Phospholipid und Ca^{2+}), welcher den Faktor X aktiviert, der „Prothrombinasekomplex“ (Faktor Xa, Faktor Va, Phospholipid und Ca^{2+}), welcher Thrombin generiert, sowie der Komplex aus Faktor VIIa und Gewebefaktor (Tissue Factor; TF).

Negativ geladene Phospholipide stellen in den Multienzymkomplexen eine essentielle Komponente dar, da sie als Matrix die Reaktionspartner zusammenführen und den Gerinnungsprozess lokalisieren. Besonders reich an negativ geladenen, „gerinnungsaktiven“ Phospholipiden ist die Membran von aktivierten Thrombozyten, die im Rahmen der primären Blutstillung am Ort der Gefäßverletzung den initialen Wundverschluss bilden.

Im letzten Schritt der Reaktionsfolge wirkt schließlich die Protease Thrombin auf Fibrinogen, dem eigentlichen Zielsubstrat der Gerinnungskaskade und erzeugt unter Abspaltung von Fibrinopeptiden Fibrinmonomere, die spontan polymerisieren und präzipitieren. Die anschließende kovalente Verknüpfung der Fibrinketten ist ein langsamer Vorgang, katalysiert durch aktivierten Faktor XIII.

Bei einer Gefäßverletzung löst, nach initialer Aktivierung der Thrombozyten und Bildung des weißen Thrombus, die Bindung von Faktor VIIa an Gewebefaktor die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems aus. Der Komplex aus Faktor VIIa und Gewebefaktor induziert eine erste, schnelle Faktor Xa-Anhäufung. Diese wiederum garantiert eine initiale Thrombingenerierung, in deren Folge es zur weiteren Ausbildung einer lokalen Thrombozytenaggregation einerseits, sowie andererseits zur Aktivierung der Kofaktoren VIII und V sowie des Faktors XIII kommt. Ferner wird Faktor Xa in einer weiteren Verstärkerschleife zurückgeführt, indem er jetzt seinerseits Faktor VII in VIIa zu konvertieren vermag. Eine dauerhafte Bildung von Faktor Xa erfordert dessen kontinuierliche Aktivierung mittels Faktor IXa. Die Aktivierung von Faktor IX zu IXa erfolgt nicht nur über Faktor XIa, sondern insbesondere über den Komplex aus Faktor VIIa und Gewebefaktor. Diese Querverbindung, der sogenannte „Josso loop“, stellt somit eine wichtige Verknüpfung zwischen beiden „klassischen Zweigen“ der Gerinnungskaskade dar (**siehe Abbildung 2**).

Die Wichtigkeit der Gerinnungsaktivierung über den Komplex aus Faktor VIIa und Gewebefaktor lässt sich klinisch durch die Tatsache un-

termauern, dass angeborene Faktorenmängel der Kontaktphase wie z. B. F XII in der Regel nicht zu einer Blutungsneigung führen, während ausgeprägte Mängel der nach oben genannter Querverbindung folgenden Faktoren VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) besonders schwere Blutungsneigungen nach sich ziehen.

Hämorrhagische Diathesen

Eine hämorrhagische Diathese ist eine angeborene oder erworbene Störung des Gerinnungssystems mit erhöhter Blutungsneigung. Diese Hämostasestörung kann sich in spontanen Blutungen, (verstärkten) Blutungen ohne adäquaten Auslöser und/oder in ungewöhnlich starken oder verlängerten Blutungsepisoden nach Gefäßverletzung manifestieren. Verursacht werden kann eine solche Blutungsneigung durch qualitative bzw. quantitative Umsatz- oder Bildungsstörungen der drei wichtigen Säulen des Hämostasesystems: Häufig sind dies Störungen der Thrombozyten: Hier ist wichtig, zwischen angeborenen und erworbenen Formen, sowie der verminderten Zahl (Thrombozytopenie) und einer gestörten Funktion der Thrombozyten (Thrombozytopathie) zu unterscheiden. Dabei hilft die Medikamenten-

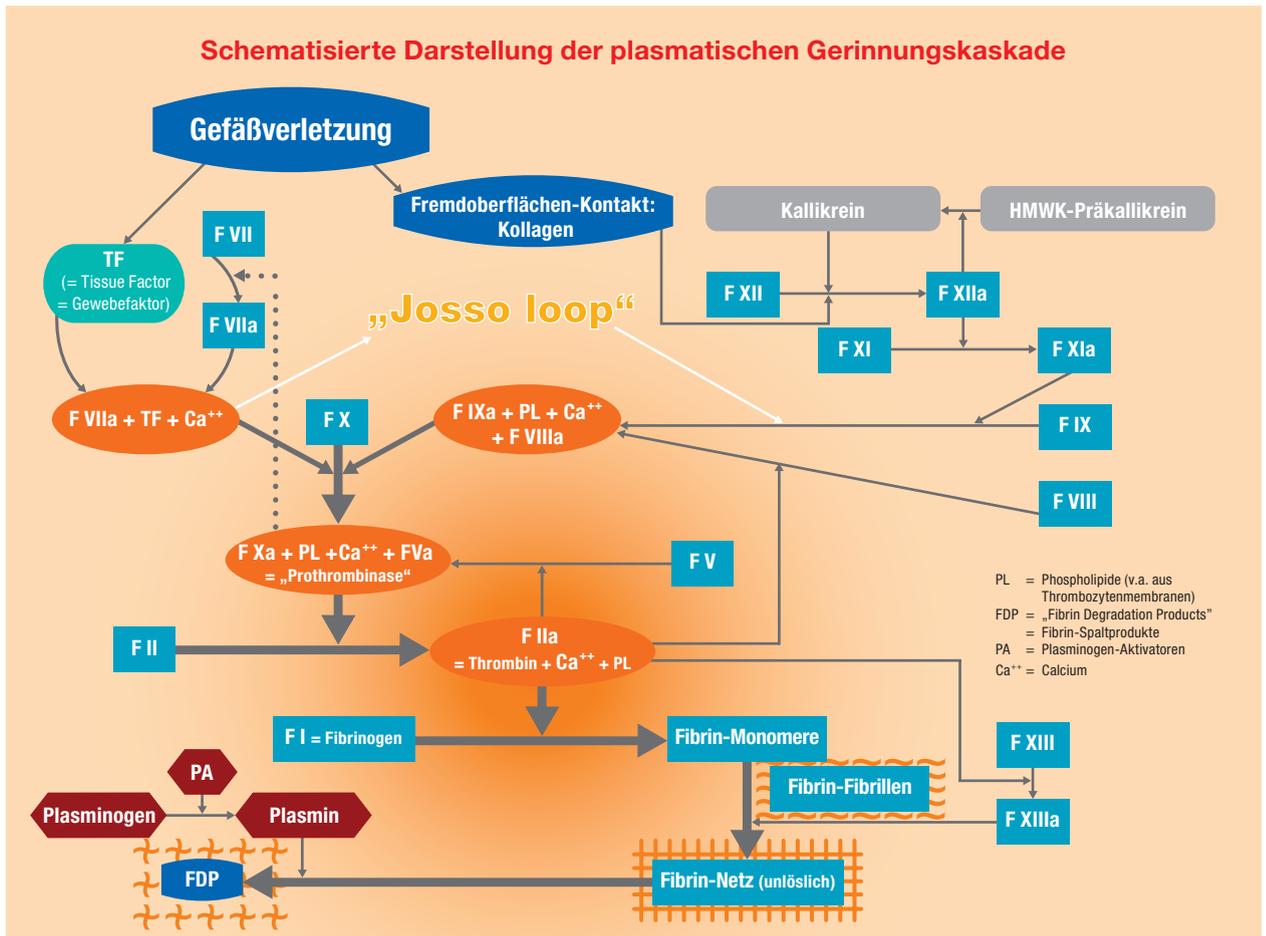


Abbildung 2

Schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnungskaskade mit nicht vollständiger Berücksichtigung der wichtigen Interaktion mit den Thrombozyten: Nur Phospholipide (PL) v. a. aus Thrombozytenmembranen als Grundlage der wichtigen Aktivierungskomplexe; (modifiziert nach Colvin BT, Vox Sanguinis 2004)

anamnese oft weiter, da viele Arzneimittel, darunter auch nicht verschreibungspflichtige wie Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), die Funktion der Thrombozyten beeinflussen. Bei der zweithäufigsten Form der Blutungsneigung, den plasmatischen Störungen, sind die erworbenen sekundären Koagulopathien im Rahmen von schweren Grunderkrankungen wie z. B. schweren Leberfunktionsstörungen oder Vitamin K-Mangelzuständen von den typi-

schen hereditären Koagulopathien wie der Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel) bzw. Hämophilie B (Faktor IX-Mangel) oder dem von Willebrand-Syndrom (vWS) abzugrenzen. Selten sind Gefäßveränderungen, so genannte Vasculopathien, Auslöser einer hämorrhagischen Diathese. Bei letzteren ist zwischen lokalisierten und generalisierten Angiopathien zu unterscheiden. **Abbildung 3** stellt diese Differenzierung nochmals zusammen, wobei es auch Mischfor-

men und Störungen gibt, die zwei oder mehrere der Hauptkomponenten des Hämostasesystems ursächlich beeinträchtigen. Zur didaktischen Erfassung des komplexen Geschehens hat sich die genannte Unterscheidung aber bewährt.

Vor diesem pathophysiologischen Hintergrund ist für den Umgang mit Patienten mit Blutungsneigung wichtig, die Bedrohlichkeit der Akutsituation korrekt einzuschätzen: Pötsch

und Madlener schlagen in ihrem Buch „Gerinnungskonsil“ (1) die folgende einfache und gut praktikable Einteilung vor: Handelt es sich um eine akute und lebensbedrohliche Blutung (z. B. intrazerebrale Blutung), so ist in dieser Notfallsituation unmittelbarer Handlungszwang geboten. Hier muss sich die Diagnostik auf eine prätherapeutische Blutentnahme bzw. ein Minimum an anamnestischen Daten beschränken, welche ohne Zeitverzug eine unmittelbare Therapie nach einer Verdachtsdiagnose erlauben. Eine dringliche Situation definieren die beiden Autoren bei Vorliegen einer therapiepflichtigen, z. B. Hb-wirksamen Blutung. Hier kann unter Umständen eine initiale Diagnostik abgewartet werden, falls diese zeitnahe Hinweise für eine

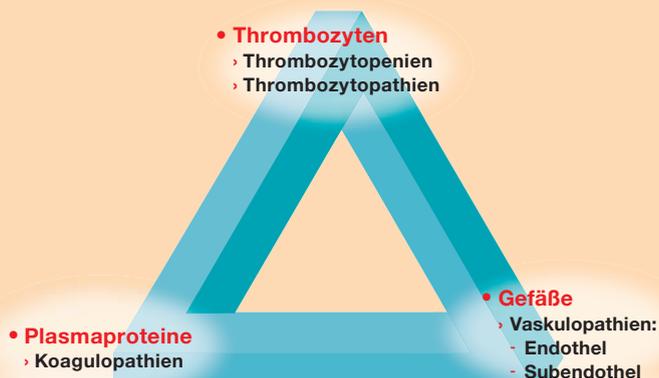
kausale Therapie liefert. Als Elektivdiagnostik sind nach der Einteilung der beiden Autoren dagegen alle die Fälle zu sehen, in welchen zum Zeitpunkt der Vorstellung keine klinisch bedeutsame Blutungssymptomatik vorliegt und bei denen ohne Zeitdruck die Ergebnisse einer auch aufwändigeren Diagnostik abgewartet werden können.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat eine Einteilung der Blutungsneigung in vier Schweregrade vorgenommen: WHO Grad 1 bedeutet hierbei kleinere Hämatome oder Petechien und /oder Zahnfleischbluten, o.ä. Der WHO Grad 2 umfasst stärkere Blutungen, die jedoch keiner Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrate; EK) bedürfen. Eine sol-

che transfusionsbedürftige Blutung definiert den WHO Grad 3, während WHO Grad 4 die organ- oder lebensbedrohlichen Blutungen beinhaltet.

Der gezielten Anamnese als diagnostischem Wegweiser für die Kausalitätsabklärung einer Blutungsneigung muss der höchste Stellenwert eingeräumt werden: Mit Ausnahme der oben geschilderten Notfallsituationen bei lebensbedrohlichen akuten Blutungen ist in praktisch allen Fällen eine strukturierte Eigen-, Familien- und Medikamentenanamnese der initiale Schritt, welcher entweder bereits eine klare Verdachtsdiagnose erbringt oder aber zumindest die nachfolgende körperliche Untersuchung und eventuell weiterführende Labordiagnostik zielführend beeinflusst. Angeborene Hämostasestörungen sind in der Regel genetisch fixiert und lassen sich durch eine gezielte Familienanamnese oft auch in unterschiedlicher klinischer Ausprägung unter den Blutsverwandten des Patienten eruieren. Daneben zeigt sich in der Eigenanamnese dieser hereditären hämorrhagischen Diathesen eine oft bis in die Neugeborenenperiode oder frühe Kindheit

Einteilung der hämorrhagischen Diathesen



Hämorrhagische Diathesen sind definiert durch zu lange andauernde oder zu stark ausgeprägte Blutungen oder solche ohne ausreichende Auslöser

- Einteilung in:
- > hereditäre Formen (angeboren)
 - > erworben
 - > primär (eigenes Krankheitsbild ohne ursächliche Grunderkrankung)
 - > sekundär (im Rahmen einer Grunderkrankung auftretend)

Abbildung 3

Einteilung der hämorrhagischen Diathesen nach den zugrundeliegenden Störungen in den Hauptelementen des Hämostasesystems



zurückreichende Krankengeschichte mit im Verlauf häufig stark variabler Symptomatik, aber insbesondere bei den schwereren Verlaufsformen mit wiederholten Blutungsereignissen.

Im Gegensatz dazu ist bei den erworbenen hämorrhagischen Diathesen sowohl die Familienanamnese, als auch die weiter zurückliegende Eigenanamnese regelhaft leer. Die Patienten berichten über eine völlig normale Blutstillung in der weiter zurückliegenden Lebensgeschichte. Allerdings lassen sich bei sekundären erworbenen Hämostasestörungen Blutungsereignisse oft recht gut mit dem Auftreten oder mit einer Verschlechterung der Grundkrankheit korrelieren.

Eine ausführliche körperliche Untersuchung unter besonderer Berück-

sichtigung der Haut und Schleimhäute hinsichtlich Petechien und Einblutungen, besonders auch von Drainagen und Kathetereintrittsstellen bei perioperativen oder intensivpflichtigen Patienten, sollte zum Standardprogramm einer Gerinnungsdiagnostik gehören. Treten großflächige, relativ scharf begrenzte Hautblutungen und Organeinblutungen (solide Organe, Muskel, Gelenke, etc.) auf und kommt es zur Nachblutung nach initialer Blutstillung, spricht dies meist für eine plasmatische Gerinnungsstörung. Petechiale, d.h. punktförmige Hautblutungen, eine Purpura, das Auftreten multipler Petechien, sowie Schleimhautblutungen sind charakteristisch für z.T. vaskuläre, vor allem aber für thrombozytäre Blutungsneigungen. In solchen Fällen kommt es meist nicht zur initial ausreichenden Blutstillung: Die Blu-

tung sistiert von Blutungsbeginn an nicht (**siehe auch Tabelle 1!**).

Durchblutungssituation der Extremitäten und der Haut, Haut- und Schleimhautzeichen einer Leber- oder Nierenerkrankung, Foetor, Lebergröße, tastbare Milz oder Lymphknoten, Gelenk- oder Muskelschwellungen, Fehlstellungen der Gelenkachsen oder auffällige neurologische Zeichen können wichtige diagnostische Hinweise liefern.

Für die Labordiagnostik gilt, dass eine initiale Basisdiagnostik mit Blutbild sowie den Globaltests der Gerinnung mit aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick und Fibrinogen (funktionelle Bestimmung z. B. nach der modifizierten Clauss' Methode) im Regelfall überall umge-

Die beiden Haupt-Blutungstypen* (*adaptiert nach (1)*)

	Plasmatischer Blutungstyp	Thrombozytärer (bzw. vaskulärer) Blutungstyp
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> • Gelenk (intraartikuläre)- und Muskel-Blutungen • großflächige Hämatome • Retroperitoneale Blutungen • Blutungen in parenchymatöse Organe • zweizeitige Blutung (Nachblutung nach initialer Blutstillung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Petechien (flohstichartige Blutungen) • Purpura • Ekchymosen (kleinflächige Blutungen) • Epistaxis (Nasenbluten) • Schleimhaut-Blutungen • GI-Blutungen • Menorrhagien
Diagnostisch wegweisend	<ul style="list-style-type: none"> • normale Blutungszeit • (sekundäre) Gerinnselbildung pathologisch 	<ul style="list-style-type: none"> • verlängerte Blutungszeit • gestörte primäre Hämostase

* mit dieser Systematik lassen sich perioperative Blutungen und erworbene Blutungsneigungen nicht erfassen (**1!**); Pötzsch und Madlener (**1**) beschreiben als dritten Blutungstyp zusätzlich den hyperfibrinolytischen Blutungstyp (beschleunigte Wiederauflösung des Thrombus und Nachblutung nach initial ausreichender Blutstillung).



hend zur Verfügung stehen sollte und meist ausreicht, um gegebenenfalls eine weitere hämostaseologische Spezialdiagnostik mit Einzel-faktorenbestimmung oder Thrombozytenfunktionstests, etc. anschließen zu können. Es hat sich bewährt, Zitratplasma des Patienten schon im Rahmen der Erstvorstellung zu gewinnen und tiefgefroren für weitere Analysen vorzuhalten, da viele Einzelfaktorenbestimmungen später problemlos aus tiefgefrorenem Zitratplasma durchgeführt werden können. Gerade bei im Zeitverlauf variablem klinischen Bild einer Gerinnungsstörung kann es diagnostisch wichtig sein, einzelne Faktoren aus derjenigen Blutprobe zu bestimmen, bei deren Gewinnung die klinische Symptomatik voll ausgeprägt vorlag.

Unabhängig davon sollten auffällige Laborwerte durch eine zweite Analyse aus einer erneuten Blutprobe des Patienten im zeitlichen Verlauf verifiziert werden, bevor eine abschließende Bewertung einer hämorrhagischen Diathese vorgenommen wird. In schwierigeren Fällen ist es ratsam, sich an ein hämostaseologisches Zentrum zu wenden und den Fall zusammen mit einem Gerinnungsspezialisten zu eruieren.

Bei bestimmten hämorrhagischen Diathesen, wie beispielsweise der

disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), bei welcher sich im zeitlichen Verlauf schnelle und ausgeprägte Änderungen der klinischen Situation und des Gerinnungsstatus ergeben, ist eine wiederholte klinische und laborchemische Überwachung in engen Zeitabständen notwendig, um Veränderungen schnell zu erfassen und therapeutisch entsprechend eingreifen zu können.

In einigen Fällen ist die Basislabor-diagnostik unauffällig trotz positiver Blutungsanamnese und/oder klinischen Befunden, die für eine hämorrhagische Diathese sprechen. Hier sollte an einen Faktor XIII-Mangel, ein (mildes) von Willebrand-Syndrom (vWS), eine Vaskulopathie, eine Thrombozytenfunktionsstörung oder eine latente Hyperfibrinolyse gedacht werden und diese Differentialdiagnosen durch entsprechende Tests ausgeschlossen werden.

Die Wichtigkeit einer standardisier-ten Anamnese in Kombination mit einer Basislabordiagnostik konnte eindrucksvoll durch Koscielny und Kollegen (3) in einer großen prospektiven Studie an knapp 5.650 unselektierten Erwachsenen vor einem geplanten operativen Eingriff gezeigt werden. Die Gruppe untersuchte, ob sich mittels eines standardisierten Fragebogens und einiger weniger Laborparameter (aPTT,

TPZ („Quickwert“), Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion (Bestimmung einer „In-vitro-Blutungszeit“ mittels PFA-100® („platelet function analyzer“))) Patienten mit einer klinisch relevanten Blutungsneigung präoperativ identifizieren lassen. Weitere Tests wie z. B. eine In-vivo-Blutungszeit oder die Bestimmung des von Willebrand-Faktors wurden nur bei denjenigen Patienten durchgeführt, bei denen aufgrund der initialen Diagnostik der Verdacht auf eine Blutungsneigung bestand bzw. die Medikamentenanamnese für Substanzen positiv war, welche das Hämostasesystem beeinflussen. Während in der Studie bei über 5.000 Patienten oder 88,8 % der in die Studie Eingeschlossenen die Blutungsanamnese leer war, konnten bei den 628 Patienten oder 11,2 % mit positiver Blutungsanamnese nur bei ca. 40 % dieser Gruppe (n = 256) eine Gerinnungsstörung nachgewiesen werden. Interessant an dieser Studie ist, neben dem praktischen Vorgehen und der großen Zahl an unselektiert eingeschlossenen Patienten, das Ergebnis, dass nur bei neun Patienten mit negativer Blutungsanamnese (0,2 %) eine verlängerte aPTT als einzig auffälliger Laborwert gefunden wurde. Diese neun aPTT-Verlängerungen beruhten alle auf einem sogenannten Lupus-Antikoagulans, welches bei Erwachsenen nicht zu einer perioperativen



Vorschläge für einfache Fragen zur gezielten Anamnese von Blutungsneigungen (modifiziert nach (1) und (3))

● Bisherige Blutungsereignisse:

- Erinnern Sie sich an das erstmalige Auftreten eines ungewöhnlichen / ungewöhnlich starken Blutungsereignisses?
- Haben Sie gehäuft (ein- bis zweimal pro Woche oder häufiger) blaue Flecken oder Haut- bzw. Schleimhauteinblutungen, wie zum Beispiel kleine, flohstichartige Einblutungen, ohne dass ein Trauma / Verletzung / Schlag vorangegangen war?
- Falls ja: Welchen Durchmesser erreichen solche blauen Flecke? Wo finden sie sich? Hauptsächlich an Armen und Beinen? Hauptsächlich am Körperstamm (Bauch, Brust, Rücken, Gesäß, Hals, Kopf, etc.)?
- Bei Frauen: Gibt es einen Zusammenhang mit der monatlichen Regel? Treten um die Monatsblutungen vermehrt blaue Flecke z. B. an den Beinen oder Oberarmen auf?
- Tritt bei Ihnen spontan schweres Nasenbluten auf? Welches Nasenloch ist betroffen? Eines? Beide? Besteht ein Bluthochdruck?
- Tritt bei Ihnen schweres Zahnfleischbluten auf, obwohl die Zähne saniert sind?
- Beim Zahnarzt: Treten bei Ihnen nach zahnärztlicher Behandlung verlängerte oder verstärkte Nachblutungen auf, die sich der Zahnarzt nicht durch den lokalen Eingriff erklären kann? Wann erstmals? Bei allen Eingriffen?
- Kommt es bei Ihnen bei kleineren Verletzungen zu verstärkten oder verlängerten Blutungen (länger als 5 Minuten)? Musste in einem solchen Fall einer kleineren Verletzung schon ein Druckverband angelegt werden? Wann erstmals? Wie häufig?
- Nachblutungen: Bluten (kleinere) Verletzungen häufig lange nach oder beginnen bereits gestillte Blutungen erneut zu bluten? Nach welcher Zeit? Sind dies Verletzungen an stark beanspruchten Körperteilen (z. B. Hände, Finger, etc.)? Haben Verletzungen zu ungewöhnlichen Nachblutungen oder Einblutungen in Organe geführt?
- Hatten Sie jemals eine Einblutung in einen Muskel oder ein Gelenk, ohne dass Sie zuvor einen Unfall gehabt hätten? Hatten Sie jemals eine Hirnblutung? Trat bei Ihnen jemals eine Magen-Darm-Blutung auf? Hatten Sie jemals eine schwere oder gar lebensbedrohliche Blutung? Falls ja: Erhielten Sie Bluttransfusionen?
- Kam es im Rahmen von Operationen schon zu Nachblutungen, bei denen Sie Bluttransfusionen oder andere Blutpräparate benötigten?
- Nur bei Frauen: Treten bei Ihnen verstärkte oder verlängerte Regelblutungen auf? Benötigen Sie mehr als 10 Tampons oder Binden / Vorlagen pro Tag? Dauert die Regelblutung länger als sechs bis sieben Tage an? Wann erfolgte die letzte frauenärztliche Untersuchung?
- Gab es bei Geburten / Aborten verlängerte / verstärkte Nachblutungen? Erhielten Sie in diesem Zusammenhang Bluttransfusionen?

● Familienanamnese:

- Gibt oder gab es unter Ihren direkt Blutsverwandten (Vater, Mutter, Geschwister, Kinder; evtl. auch entferntere Verwandte wie blutsverwandte Onkel/Tanten, Cousins, Großeltern) Menschen mit ähnlichen oder anders gearteten Blutungsproblemen?

● Medikamentenanamnese und Begleiterkrankungen:

- Nehmen oder nahmen Sie in der Vergangenheit blutverdünnende Medikamente ein oder spritzten Sie sich solche (z. B. unter die Haut)?
- Nehmen Sie Schmerzmedikamente oder Medikamente gegen rheumatische Beschwerden ein?
- Nehmen Sie weitere Medikamente, eventuell auch nicht von Ärzten verschriebene? Falls ja: Welche? Wie lange schon? (Geänderte) Dosierung oder Zusammensetzung? Wichtig ist der Zeitraum der letzten Woche vor Auftreten der Blutungszeichen!
- Haben Sie neben der Blutungsneigung weitere Beschwerden? Leiden Sie an chronischen Erkrankungen beispielsweise der Leber, der Nieren oder des Magen-Darm-Traktes? Leiden Sie an einer Erkrankung des Immunsystems?

Anmerkung: Nach Pötzsch und Madlener (1) ist eine klinisch relevante hämorrhagische Diathese unwahrscheinlich, falls nur eine peri-menstruelle Hämatomneigung besteht bzw. Hämatome (< 5 cm Durchmesser) nur auf die Extremitäten beschränkt sind. Auch einseitiges Nasenbluten spricht eher für eine andere Ursache als für eine systemische Blutungsneigung.

Blutungsneigung führt. Somit folgern die Autoren, dass die Verwendung eines standardisierten Blutungsfragebogens und bei Bedarf einiger weniger gezielter Labortests (hier v. a. die PFA-100[®]-Untersuchung) nicht nur praktisch alle relevanten Fälle eines perioperativen Blutungsrisikos identifiziert, sondern darüber hinaus zu einer signifikanten Kostenersparnis beitragen kann **(3)**. Vorschläge für Fragen zur Blutungsanamnese (modifiziert nach **(1)** und **(3)**) seien an dieser Stelle vorgestellt **(siehe Infokasten!)**.

Thrombozytopenien und Thrombozytopathien

Erworbene Thrombozytopenien sind eine der häufigsten Ursachen einer hämorrhagischen Diathese. Zusammen mit den erworbenen Thrombozytopathien machen diese einen Anteil von mehr als zwei Drittel aller hämorrhagischen Diathesen aus. Dem gegenüber sind die hereditären Thrombozytopenien und -pathien selten.

Thrombozytopenien

Thrombozyten entstehen im Knochenmark als kernlose Zellabschnürungen der Megakaryozyten. Die normale Lebensdauer eines zirku-

lierenden Thrombozyten beträgt neun bis elf Tage, die biologische Halbwertszeit etwa vier Tage. Das gesunde Knochenmark ist in der Lage, bei erhöhtem Bedarf die Thrombozytenproduktion auf ein Mehrfaches der Norm zu steigern. Etwa zwei Drittel des Thrombozytenpools eines Menschen zirkulieren im peripheren Blut, während ein Drittel reversibel in der Milz gespeichert wird und bei Bedarf in den Kreislauf ausgeschüttet werden kann. Dem entsprechend kann im Rahmen einer pathologischen Splenomegalie ein weitaus größerer Anteil der Thrombozyten im vergrößerten Milzpool vorliegen und somit im peripheren Blut fehlen.

Eine Verminderung der Thrombozytenzahl im peripheren Blut auf unter 150.000/μl wird als Thrombozytopenie bezeichnet. Bei schweren Thrombozytopenien mit Thrombozytenwerten unter 20.000/μl findet man häufiger Spontanblutungen, insbesondere dann, wenn zusätzlich Thrombozytopathien oder plasmatische bzw. vaskuläre Defekte vorliegen.

Die Thrombozytopenien lassen sich ätiologisch in verschiedene Gruppen einteilen: Eine Bildungs- oder Reifungsstörung im Knochenmark führt über eine verminderte Thrombozytopoese, ein gesteigerter Umsatz im

peripheren Blut durch einen gesteigerten Verbrauch zu einem Mangel an Thrombozyten. Auch kombinierte Bildungs- und Abbaustörungen kommen beispielsweise im Rahmen einer alkoholtoxischen Leberzirrhose mit ihren Folgeerkrankungen vor, bei welcher ein gesteigerter Thrombozytenabbau in der vergrößerten Milz zusammen mit einer verminderten Produktionsrate im Knochenmark durch die alkoholtoxische Schädigung kombiniert auftreten. Eine massive Blutung kann zu einer Verlustthrombozytopenie führen. Bei Substitution von ausschließlich Erythrozytenkonzentraten (EK) in einem solchen Fall kann es zur Verdünnungsthembozytopenie kommen, falls nicht Produktion im Knochenmark bzw. Freisetzung aus dem Milzpool den Verlust kompensieren. Eine Verteilungsstörung durch vermehrtes Pooling in einer vergrößerten Milz wurde bereits erwähnt.

Routinemäßig werden die Thrombozytenzahlen aus EDTA-Blut bestimmt. Ergeben sich dabei niedrige Thrombozytenzahlen, ohne dass anamnestisch oder akut Hinweise für eine hämorrhagische Diathese gefunden werden, so sollte differentialdiagnostisch an eine EDTA-induzierte Pseudothrombozytopenie gedacht werden. Eine Kontrolle der Thrombozytenzahl im Zitratblut mit Ergebnissen im Normalbereich und eine



normale Blutungszeit in-vivo und in-vitro (PFA-100®) sowie ein negativer Rumpel-Leede-Test (**siehe Seite 30 unter Vaskulopathien!**) beweisen eine solche klinisch irrelevante Pseudothrombozytopenie.

Bestätigt sich die Thrombozytopenie auch im Zitratblut und ergeben sich darüber hinaus Auffälligkeiten des Blutbildes mit Anämie und/oder auffälligen Leukozytenzahlen, so sollte ein Differentialblutbild und eine Knochenmarkpunktion zum Ausschluss einer Erkrankung des Knochenmarks durchgeführt werden. Bei Thrombozytopenie ohne weitere Auffälligkeiten des Blutbildes, jedoch einer reaktiv gesteigerten Megakaryopoese im Knochenmark, kann bei Verdacht auf eine Immunthrombozytopenie zusätzlich auf thrombozytäre Antikörper als Ursache einer Umsatzsteigerung hin untersucht werden, falls andere Ursachen einer Umsatzsteigerung ausgeschlossen sind.

Thrombozytopenien durch gestörte Produktion im Knochenmark

Diese Störungen sind in den meisten Fällen erworbene, sehr selten angeborene Erkrankungen. Besteht der Verdacht auf eine gestörte Thrombozytenproduktion, so führt die Un-

tersuchung des Knochenmarks an dieser Stelle weiter:

Sind die Megakaryozyten im Knochenmark vermindert bis fehlend, so spricht man von einer aplastischen bzw. amegakaryozytären Thrombozytopenie. Es liegt also eine Bildungsstörung vor. Medikamente wie Immunsuppressiva und Zytostatika wie Cytarabin, aber auch bestimmte Diuretika und Antibiotika, Chemikalien wie Benzol, bestimmte Infektionen, die speziell die Megakaryozyten befallen, oder physikalische Einwirkungen wie radioaktive Strahlung können das Knochenmark und hier die Megakaryopoese so schädigen, dass daraus eine reduzierte Thrombozytopoese resultiert. Solche Einwirkungen schädigen jedoch meist auch die anderen Zellreihen, so dass neben der Thrombozytopenie auch Störungen der Erythro- und Granulopoese auftreten. Antikörper gegen Megakaryozyten stellen einen weiteren Pathomechanismus dar, über den sich bestimmte Formen der Immunthrombozytopenie erklären lassen.

Bei einer niedrig-normalen oder gar erhöhten Megakaryozytenzahl im Knochenmark kann eine Reifungsstörung vorliegen, wie sie beispielsweise bei Vitamin B 12- oder Folsäuremangel auftritt. Auch bei bestimmten Formen des myelodysplastischen Syndroms (MDS) kann es zu einer in-

effektiven Thrombozytopoese kommen. In solchen Fällen liegen neben einer ineffektiven Thrombozytopoese auch eine ineffektive Erythro- und Granulopoese vor. Auch hier ist die resultierende Thrombozytopenie durch eine verminderte Thrombozytenproduktion bedingt. Differentialdiagnostisch muss an einen erhöhten peripheren Verbrauch von Thrombozyten, wie im nächsten Abschnitt beschrieben, gedacht werden. Dies insbesondere dann, wenn sich eine erhöhte Megakaryozytenzahl ohne sonstige Auffälligkeiten des Knochenmarks findet.

Eine weitere wichtige Form der gestörten Produktion im Knochenmark resultiert aus der Verdrängung des gesunden blutbildenden Knochenmarks durch eine maligne Knochenmarkinfiltration, wie sie bei Leukämien, bestimmten malignen Lymphomen und bei diffuser Metastasierung solider Tumoren in das Knochenmark gesehen werden kann. Selten führen Verdrängungsmyleopathien wie bei fortgeschrittener Osteomyelofibrose bzw. Osteomyelosklerose zu reduzierter Thrombozytenproduktion. Hier ist zusätzlich das Pooling der Thrombozyten in der vergrößerten Milz von Bedeutung.

Im Zusammenspiel von anamnestischen Angaben, Klinik, Labor und Knochenmarkbefund lässt sich auch hier meist die Diagnose sichern.

Thrombozytopenien durch gesteigerten peripheren Umsatz und Verbrauch

Die Thrombozytopenie des Gesunden kann bis zum Fünffachen der Normalproduktion gesteigert werden. Manifest wird die Thrombozytopenie, falls keine gesteigerte Produktion möglich ist oder aber die gesteigerte Produktion nicht mehr mit dem erhöhten peripheren Thrombozytenverbrauch oder -verlust Schritt halten kann. In diesen Fällen ist die Halbwertszeit der Thrombozyten stark, zum Teil bis auf wenige Stunden reduziert.

Ätiopathologisch können nicht-immunologische von immunologischen Ursachen für einen erhöhten peripheren Thrombozytenumsatz unterschieden werden:

Nicht-immunologische Ursachen eines erhöhten peripheren Thrombozytenumsatzes umfassen so unterschiedliche Krankheitsbilder wie die durch Thrombin- und Plasminämie ausgelösten Formen der Verbrauchskoagulopathie im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) oder die durch extrazelluläre Freisetzung weiterer, auch leukozytärer Proteasen und erhöhte Tissue Factor (TF)-Expression mitbedingten Thrombozytopenien im Rahmen einer schweren Sepsis oder bestimmter maligner Erkrankungen, wobei bei letzteren häufig zusätzlich eine Produktionsstörung durch Knochenmarkinfiltration, wie oben be-

schrieben, das Krankheitsbild verschärft. Bei verschiedenen Infektionskrankheiten kann durch erhöhten peripheren Thrombozytenverbrauch eine Thrombozytopenie resultieren. Die mikroangiopathischen Erkrankungen werden in der folgenden **Tabelle 2** vorgestellt.

Kommen Thrombozyten statt mit gesundem Endothel mit Fremdoberflächen wie beim extrakorporalen Kreislauf oder künstlichen Herzklappen in Kontakt, so kann dies zur Thrombozytenaktivierung bzw. mechanischen Schädigung und einem beschleunigten Verbrauch der Thrombozyten mit konsekutiver Thrombozytopenie führen, wobei die Plättchenzahlen selten unter 50.000/μl sinken und es nicht zu Blutungseignissen kommt, falls nicht durch Verdünnung oder Medikamente eine zusätzliche Störung hinzutritt.

Mikroangiopathische Erkrankungen

Erkrankung	Auftreten	Gemeinsame Symptomatik	Spezielle Symptomatik	Besonderheiten
• Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (TTP, M. Moschowitz)	› häufiger bei Erwachsenen	› Thrombozytopenie und mikroangiopathische hämolytische Anämie (Coombs-negativ)	› Neurologische Störungen (Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, etc.)	› zusätzlich Fieber
• Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS, M. Gasser)	› häufiger im Kindesalter		› Progredientes Nierenversagen	› zusätzlich Fieber
• HELLP-Syndrom (Spätgestose: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)	› letztes Drittel der Schwangerschaft		› Leberfunktionsstörung (erhöhte Leberwerte)	› Kann bis zum Leberausfall fortschreiten!



Immunthrombozytopenien werden durch das Vorliegen von Antikörpern verursacht, welche gegen immunogene Bestandteile der Thrombozytenmembran gerichtet sind. Lassen sich solche Antikörper beim Pa-

tienten nachweisen, so führt dies zusammen mit passender Anamnese und Klinik zum Nachweis einer Immunthrombozytopenie. Da solche beladenen Thrombozyten beschleunigt abgebaut werden, kann selbst die

maximal erhöhte Thrombozytopenie dies nicht ausgleichen, so dass eine Thrombozytopenie auftritt.

Unterschieden wird zwischen Auto- und Allo-Antikörpern je nach Aus-

Autoimmunthrombozytopenien

Erkrankung	Auftreten	Ursache	Therapie	Verlauf
• akute postinfektiöse Immunthrombozytopenien	› v. a. bei Kindern akut post-infektös	› Thrombozyten-spez. Ak (oft gg. Glykoproteine= Rezeptoren: · Fibrinogenrez. · vWF-Rez. · etc.)	› zurückhaltend bei > 20.000 Thromb/µl! › Immunglobuline	› häufig (90 %) selbstlimitierend innerhalb 2–6 Wo.
• chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP; M. Werlhof)	› chronischer Verlauf › > 6 Monate › v. a. Erwachsene (w > m)		› nach Blutungsneigung/ < 20.000 Thromb/µl: · Corticoide · Immunglobuline · Immunsuppressiva (Splenektomie)	› Blutungen häufig erst bei Thromb < 20.000/µl: · Petechien/Purpura · Epistaxis · Menorrhagien · chron. Verlauf
• Evans-Syndrom	› ITP plus autoimmunhämolyt. Anämie vom Wärmetyp		› Immunsuppressiva › Zytostatika	› chron. Verlauf
• sekundäre Immun-Thrombozytopenien	› bei bekannten Grunderkrankungen wie: · systemischer Lupus erythematodes · rheumatoider Arthritis · Sklerodermie · NHL · CLL · etc. › Sonderform: HIV-assoziierte Immunthrombozytopenie			
• medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenien	› Medikamenten-Anamnese*!	› Ak durch Substanz oder Metabolit induziert (Hapten/Autoimmun)	› Absetzen des auslösenden Medikaments › Thrombozytengabe	› je nach Absetzen des Auslösers

* = Medikamente wie bestimmte Antibiotika, Chinin, Chinidin, Antikonvulsiva, ältere Basistherapeutika einer rheumatoiden Arthritis (Goldpräparate) oder andere Stoffgruppen können zur Induktion von thrombozytären Antikörpern führen. Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II) wird hier nicht diskutiert, da sie trotz laborseitig nachweisbarer Thrombozytopenie aufgrund ihrer Pathophysiologie mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einhergeht. („Thromb“ steht für Thrombozyten)

›
Tabelle 3

Beispiele für Alloimmunthrombozytopenien

Erkrankung	Auftreten und Ursachen	Besonderheiten
• fetale/neonatale Alloimmun-Thrombozytopenie (F/NAIT)	› fetomaternale Inkompatibilität: Allo-Ak der Mutter gegen Thrombozytenantigene des Kindes	› 0,1 % Häufigkeit › oft schon in der ersten Schwangerschaft! › in > 15 % der Fälle intrazerebrale Blutungen
• Postransfusions-Purpura	› selten › > 60- bis 70-jährige Frauen › Allo-Ak der Pat. durch Sensibilisierung während lange zurückliegenden Schwangerschaften	› obwohl patienteneigene Thrombozyten das Antigen nicht tragen, werden diese mit abgebaut („innocent bystander“?)

›
Tabelle 4



richtung der Antikörper gegen eigene oder fremde Plättchen: **Auto**antikörper richten sich bei Autoimmunprozessen gegen körpereigene Thrombozyten, während **Allo**antikörper durch Kontakt und Immunisierung mit einem körperfremden Antigen, meist nach Schwangerschaften oder Transfusionen, gebildet werden und in der Regel (Ausnahme: PTP) nicht gegen eigene Thrombozyten gerichtet sind.

Auch Medikamente können eine Antikörperbildung gegen Thrombozyten induzieren und darüber zur Thrombozytopenie führen.

Thrombozytopathien

Thrombozytenfunktionsstörungen lassen sich ebenfalls in seltene angeborene und häufige erworbene Formen einteilen. Der Medikamentenanamnese muss im Fall der erworbenen Thrombozytopathien der höchste Stellenwert eingeräumt werden, da sehr viele Medikamente entweder primär als Thrombozytenfunktionshemmer eingesetzt werden oder aber als eine ihrer unerwünschten Arzneimittelwirkungen die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen. Wichtig ist es darüber hinaus, die Medikamentenanamnese auch auf nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel

hin auszudehnen, die häufig ebenfalls Thrombozytopathien beispielsweise durch Acetylsalicylsäure (ASS) verursachen.

Die Basislaboruntersuchungen sind bei Thrombozytopathien typischerweise unauffällig, falls nicht eine in-vivo- oder in-vitro-Blutungszeit oder ein Rumpel-Leede-Test (**siehe Seite 30 unter Vaskulopathien!**) durchgeführt werden.

Die autosomal-rezessiv vererbten, seltenen hereditären Thrombozytopathien wie die Thrombasthenie Glanzmann mit vermindertem Glykoprotein (GP) IIb-/IIIa-Gehalt (Fibrinogenre-

Auslöser für erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen (mod. nach 4)

Ursache	Beispiele
• Thrombozyten-Aggregationshemmer	<ul style="list-style-type: none"> › Eingriff in den Arachidonsäurestoffwechsel: <ul style="list-style-type: none"> · Acetylsalicylsäure, (andere nichtsteroidale Antiphlogistika, Glucocorticoide) › Rezeptorantagonisten: <ul style="list-style-type: none"> · ADP: Thienopyridine: Ticlopidin · Clopidogrel · GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten
• Medikamente	› Antibiotika · Plasmaexpander · (unfraktioniertes) Heparin · Theophyllin · Antidepressiva · Röntgenkontrastmittel · Fibrinolytika · Antihistaminika · und viele andere
• weitere Substanzen	› Alkohol · einige frei verkäufliche Medikamente (ASS!) und Nahrungsergänzungsmittel
• schwere Lebererkrankungen	› Fortgeschrittene Leberinsuffizienz unterschiedlicher Genese
• Urämiegifte	› bei schwerer Niereninsuffizienz führt Hämodialyse oft mittelfristig zur Verbesserung der Thrombozytopathie (Cave: extrakorporale Zirkulation und Antikoagulantien!)
• Extrakorporale Zirkulation	<ul style="list-style-type: none"> › oft kombiniert mit Thrombozytopenie › selten Blutungen
• Hämatologische Systemerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> › Leukämien · myelodysplastische Syndrome (MDS) · M. Waldenström · multiples Myelom › myeloproliferative Syndrome (z. B. Essentielle Thrombozythämie)



zeptor) der Thrombozytenmembran und gestörter Plättchenaggregation oder das Riesenthrombozyten aufweisende Bernard-Soulier-Syndrom mit gestörter Plättchenadhäsion und fehlenden oder verminderten vWF-Bindungsstellen, den GP Ib-/IX-Komplexen der Membranen, sollen hier nicht ausführlich diskutiert werden, da diese durch Spezialuntersuchungen wie die Thrombozytenaggregation mittels verschiedener Agonisten diagnostiziert werden, was letztlich Spezialgerinnungslaboratorien vorbehalten bleibt. Auch das May-Hegglin-Syndrom mit Riesenthrombozyten, das Wiskott-Aldrich-Syndrom mit Thrombozytopenie und -pathie und die durch eine Verminderung thrombozytärer Speicherorganellen gekennzeichneten „Storage Pool Diseases“ gehören in die Gruppe der angeborenen Thrombozytopathien.

Plasmatische Störungen der Hämostase: Koagulopathien

Neben der Unterscheidung in hereditäre und erworbene Formen lassen sich die Koagulopathien auch eher ätiologisch gruppieren in Gerinnungsstörungen, die auf Verlust oder Verbrauch von Gerinnungsfaktoren beruhen, in solche, bei denen eine Synthesestörung vorliegt und schließlich in eine kleine Gruppe von Stö-

rungen, bei denen die Gerinnungsfaktoren durch Antikörper inhibiert bzw. vorzeitig eliminiert werden. In die Gruppe der Verlust- oder Verbrauchs-Koagulopathien gehört auch die Verdünnung der Gerinnungsfaktoren beispielsweise im Rahmen von Massiv-Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen z. B. bei schweren Polytraumata, falls gefrorenes Frischplasma (FFP) nicht in ausreichender Dosierung zusätzlich gegeben wird. Auch die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC; im zweiten Teil dieser Übersicht im kommenden Heft) und die Hyperfibrinolyse, bei welchen die Gerinnungsfaktoren durch erhöhte Utilisation bzw. Zerstörung im Rahmen der Plasminämie vermindert sind, gehören in diese Gruppe.

Quantitativ verminderte oder funktionell defekte Gerinnungsfaktoren finden sich bei den verschiedenen Typen des von Willebrand-Syndroms (vWS) sowie bei Hämophilie A und B. Unter den erworbenen Koagulopathien seien hier die Lebersynthesstörungen und der Vitamin K-Mangel beispielhaft genannt.

Alloantikörper gegen Gerinnungsfaktoren können bei der Hemmkörperbildung der angeborenen schweren Hämophilieformen auftreten, bei welchen der Kranke den betroffenen Gerinnungsfaktor nicht oder nur minimal selbst bildet und die substitu-

ierten Gerinnungsproteine als körperfremd erkennt. Weiterhin finden sich **Auto**antikörper bei Störungen wie der erworbenen Hemmkörperhämophilie des bis dato Gerinnungsgesunden, bei welcher vom Patienten Antikörper gegen körpereigene Gerinnungsfaktoren VIII bzw. IX gebildet werden. Durch die gebildeten Antikörper werden die entsprechenden plasmatischen Gerinnungsfaktoren gebunden, inaktiviert und/oder beschleunigt abgebaut.

Eine Koagulopathie kann aufgrund von Anamnese und Blutungstyp (**siehe Tabelle 1!**) vermutet werden, ein pathologisches Ergebnis der Basislabordiagnostik für aPTT und/oder TPZ („Quick-Wert“) mündet dann in die weiterführende Diagnostik mittels Einzelfaktorenbestimmung bzw. spezieller Gerinnungsdiagnostik. Ein Mangel bzw. Defekt der Gerinnungsfaktoren **XII, XI, IX, VIII, X, V, II** sowie ein ausgeprägter Mangel an Gerinnungsfaktor I (Fibrinogen) verlängert die aPTT, wohingegen der Quickwert (TPZ in %) durch einen Mangel der Gerinnungsfaktoren **VII, X, V, II** und I (ebenfalls nur bei ausgeprägtem Mangel) vermindert wird. Nicht erfasst werden durch die Basisdiagnostik ein mildes von Willebrand-Syndrom (vWS) oder ein F XIII-Mangel.

Hereditäre Koagulopathien

Die häufigsten angeborenen Koagulopathien, bei welchen quantitative und/oder qualitative Faktorendefekte vorliegen, sind das von Willebrand-Syndrom (vWS), die Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel) und die Hämophilie B (Faktor IX-Mangel).

Die Hämophilien A und B werden X-chromosomal rezessiv vererbt. Die Inzidenz der Hämophilie A beträgt etwa 1 auf 5.000 männliche Neugeborene, während die Hämophilie B mit 1 auf 25.000 männliche Neugeborene fünfmal seltener vorkommt. Bei Frauen tritt nur beim extrem seltenen homozygoten Vorliegen der Mutation eine Blutungsneigung auf. Heterozygot betroffene Frauen sind klinisch oft unauffällig, können jedoch als Konduktorinnen das defekte Gen an ihre Kinder weitergeben.

Tabelle 6 zeigt die Einteilung der Hämophilien A und B nach Schweregraden in Abhängigkeit von der Restaktivität des betroffenen Gerinnungsfaktors und der klinischen Symptomatik. Die hereditären Hämophilien A und B sind in ihren schweren Verlaufsformen komplex, so dass die Betroffenen von erfahrenen Hämophilietherapeuten in den Hämophiliezentren von Anfang an zumindest mitbetreut werden sollten. Es bietet sich für die Betroffenen und ihre Familien auch an, sich den gut organisierten Selbsthilfegruppen im Bereich der Hämophilie anzuschließen.

Sehr viel seltener sind die angeborenen Faktorenmängel für die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, X, XI, XII, XIII sowie Kombinationen aus diesen. Der Mangel an Gerinnungsfaktor XII gehört zu den dabei wiederum häufigeren Defekten und führt zu einer

aPTT-Verlängerung, geht jedoch nicht mit einer Blutungsneigung einher. Der Faktor XIII-Mangel, der durch die Globaltests nicht mit erfasst wird, führt in seiner schweren Ausprägung neben einer Blutungsneigung auch zu Wundheilungsstörungen.

Unter den angeborenen plasmatischen Blutungsneigungen sticht das von Willebrand-Syndrom (vWS) hervor. Es kommt durch verschiedene Mutationen des von Willebrand-Faktor-Gens entweder zu einer quantitativen Verminderung des von Willebrand-Faktors (vWF; Typ 1 des vWS mit ca. 70 % aller vWS), zur Synthese eines funktionell gestörten vWF (vWS Typen 2 A, B, M oder N) oder zum vollständigen Fehlen des vWF (vWS Typ 3; schwerste Form; selten) mit potentiell zwei konsekutiven Problemen: Zum einen ist der vWF für die Thrombozytenadhäsion an die subendothelialen Strukturen an Ver-

Einteilung der Schweregrade der Hämophilien A und B

Form	F VIII:C- bzw. F IX-Restaktivität	Klinik
• Subhämophilie	› > 25–50 %	› Blutungen sehr selten! › z. T. post-OP oder nach (schwerem) Trauma
• milde Hämophilie	› > 5–25 %	› Hämatome nach (schwerem) Trauma und Nachblutungen post-OP
• mittelschwere Hämophilie*	› 1–5 %	› selten spontane Blutungen › meist nach leichtem Trauma
• schwere Hämophilie*	› < 1 %	› Spontanblutungen › Hämarthrosen

* = ca. 50 % der Hämophilie-Fälle sind mittelschwer bis schwer



letzungsstellen notwendig, zum anderen hat der vWF die bekannte „Schutzfunktion“ für den Gerinnungsfaktor VIII, welcher wiederum bei einer verminderten Konzentration und Bindungsfähigkeit des vWF (vWS Typ 2 N) ebenfalls eine erniedrigte Konzentration aufweist. Damit ergibt sich beim vWS ein variables klinisches Bild, bei dem ein thrombozytärer Blutungstyp mit schwerem Nasenbluten, Haut- und Schleimhautblutungen sowie Menorrhagien bei Frauen vorherrscht („Thrombozytenadhäsionsstörung“ durch verminderten vWF und damit auch verlängerter Blutungszeit in-vivo und in-vitro (z.B. PFA-100®)), das aber im Falle des vWS Typ 3 mit Fehlen des vWF und ebenfalls stark verminderten F VIII-Spiegeln auch Zeichen des plasmatischen Blutungstyps wie intramuskuläre und z.T. sogar Gelenkblutungen aufweist. Sehr schwere klinische Verlaufsformen des vWS bei meist homozygot betroffenen Patienten sind selten, dagegen ist das von Willebrand-Syndrom mit allen, vor allem auch seinen milden Formen, die häufigste aller hereditären Blutungsneigungen.

Da die Zuordnung eines Patienten zu den beschriebenen Typen des vWS einen diagnostischen Aufwand bedeutet, diese Eingruppierung aber u. a. auch therapeutische Relevanz besitzt, sollten Patienten mit dem

klinischen Verdacht auf ein vWS einem hämostaseologisch Erfahrenen vorgestellt bzw. mit ihm diskutiert werden. Im Rahmen der Diagnosestellung oder direkt im Anschluss daran sollte bei Vorliegen der entsprechenden vWS-Typen auch das Ansprechen des Patienten auf das synthetische Vasopressin-Analogon Desmopressin (DDAVP) getestet werden. Desmopressin setzt den vWF und Gerinnungsfaktor VIII aus seinen endothelialen Speichern frei und ist bei denjenigen Patienten, bei denen es unter Gabe des Medikamentes zu einer ausreichenden Erhöhung der plasmatischen vWF-Aktivität kommt, eine wichtige therapeutische Maßnahme im Rahmen einer perioperativen Hämostasebehandlung. Wichtig ist es, dabei im Gedächtnis zu behalten, dass durch Desmopressingabe keine Neusynthese, sondern eine vermehrte Freisetzung gespeicherten vWF bzw. Faktor VIII induziert wird. Folglich kann nach mehrmaliger Gabe im Abstand von ca. 12 Stunden eine Erschöpfung der Speicher eintreten, eine sogenannte Tachyphylaxie. In solchen Fällen und bei Formen des vWS, die nicht auf Desmopressingabe ansprechen wie z. B. vWS Typ 3-Patienten ist die Gabe eines vWF-reichen Faktor VIII-Präparates indiziert. Speziell bei Eingriffen in Regionen und an Organen mit einer hohen fibrinolytischen Aktivität und gleichzeitig hohem Blu-

tungsrisiko (z. B. Mund und Rachen, Urogenitaltrakt, etc.) ist der zusätzliche Einsatz von Antifibrinolytika oft ausgesprochen hilfreich. DDAVP ist kontraindiziert beim vWS Typ 2 B, bei dem es unter Desmopressin zu einem Thrombozytenabfall kommen kann. Unwirksam ist die DDAVP-Gabe beim seltenen vWS Typ 3.

Erworbene Koagulopathien

Erworbene plasmatische Blutungsneigungen sind insbesondere in der modernen Hochleistungsmedizin keinesfalls selten: Im Rahmen schwerer Grunderkrankungen kann beispielsweise eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) mit Verbrauchskoagulopathie auftreten. Dieser Gruppe von Erkrankungen ist der zweite Teil dieser Publikation im folgenden Heft der „hämotherapie“ gewidmet. Schwere Leberfunktionsstörungen unterschiedlichster Genese, ein Vitamin K-Mangel oder eine Verlust- oder Verdünnungskoagulopathie im Rahmen eines massiven traumatischen oder operativen Blutungsgeschehens können zu einer schweren plasmatischen Hämostasesstörung führen, bei der häufig nicht nur mehrere plasmatische Gerinnungsfaktoren, sondern auch die weiteren Bestandteile des Hämostasesystems in Mitleidenschaft gezogen sind.



Ein Vitamin K-Mangel, eine der häufigeren erworbenen Gerinnungsstörungen, führt zu einer Verminderung der Faktoren des Prothrombinkomplexes, also der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Gleichfalls vermindert sind die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsinhibitoren Protein C und S. Im Basislabor fällt vor allem der verminderte Quickwert (TPZ) auf. Eine genaue Anamnese und körperliche Untersuchung deckt meist die zugrundeliegende Ursache auf. In schwierigen Fällen kann durch Einzelfaktorenbestimmung der genannten Vitamin K-abhängigen Faktoren eine Klärung mittels Speziallabor herbeigeführt werden. Ursachen eines Vitamin K-Mangels können neben der Therapie oder Intoxikation mit Vitamin K-Antagonisten wie den Cumarinen auch ein Vitamin K-Mangel bei Malabsorptionssyndrom, Gallenwegverschlüssen, Teilresektionen des Darms oder gestörter Darmflora durch Antibiotikatherapie sein. Dies gilt insbesondere für mit Breitband-Antibiotika behandelte Intensivpatienten, die parenteral ernährt werden. Ein ernährungsbedingter Vitamin K-Mangel kommt ansonsten nur bei sehr einseitiger Ernährung vor. Allerdings können bei Neu- und Frühgeborenen Vitamin K-Mängel auftreten, die heute durch eine Vitamin K-Gabe nach Geburt vermieden werden.

Diverse schwere Lebererkrankungen können zu komplexen Gerinnungsstörungen führen: Dabei ist nicht nur die Syntheseleistung der Leber von Bedeutung; Das Retikuloendotheliale System (RES) der Leber ist für die Clearance, also die Entfernung von aktivierten bzw. degradierten Gerinnungsfaktoren von entscheidender Bedeutung: Ein Ausfall dieser Funktion kann zu einer Thrombozytenfunktionsstörung durch „Coating“ führen, einem Überzug der Thrombozyten mit Fibrinprodukten, die nicht nur die Funktion der Plättchen hemmen, sondern auch zu einer Fibrinpolymerisationsstörung durch Interferenz mit der normalen Fibrinbildung führen können. Durch nicht ausreichende Bildung von Inhibitoren bzw. nicht ausreichende Elimination von aktivierten Gerinnungsfaktoren und Komplexen kann sowohl eine chronische disseminierte intravasale Gerinnung, als auch eine Hyperfibrinolyse auftreten. Zum Teil werden auch qualitativ minderwertige oder funktionslose Gerinnungsfaktoren gebildet. Gleichzeitig besteht häufig durch den chronisch erhöhten portalen Druck nicht nur eine erhöhte Blutungsgefahr (z.B. durch Ösophagusvarizen), sondern durch die begleitende Splenomegalie mit vermehrtem Pooling häufig auch eine Thrombozytopenie.

Eine Verdünnungskoagulopathie oder Verlustkoagulopathie im Verlauf einer massiven traumatischen oder seltener operativen Blutung kann dann zu einer plasmatischen hämorrhagischen Diathese führen, falls im Rahmen von Massivbluttransfusionen und Plasmaersatz durch Volumenersatzstoffe keine suffiziente Begleittherapie mit gerinnungsaktiven Präparaten wie gefrorenem Frischplasma (GFP; syn. „fresh frozen plasma“ (FFP)) durchgeführt wird. In diesem Zusammenhang muss auch an die Thrombozytopenie und -pathie bei diesen Blutungen, wie vorher diskutiert, erinnert werden. Prinzipiell zu beachten ist, dass der sorgfältigen chirurgischen Blutstillung und der Wiederherstellung der Homöostase, also der stabilen physiologischen Rahmenbedingungen hinsichtlich Hämatokrit, Körpertemperatur, pH-Wert, ionisiertem Calcium-Spiegel, usw. in diesem Zusammenhang eine übertragende Rolle zukommt: Erst bei einem Hämatokrit über 25% sind die Strömungsverhältnisse in den Gefäßen wieder insoweit normalisiert, als dass die Erythrozyten den zentralen Flusskern im Gefäß bilden und die Thrombozyten an den Rand der laminaren Strömung, mithin also in Endothelnähe gedrängt werden und somit an einer Verletzungsstelle auch in engen räumlichen Kontakt zu den subendothelialen Strukturen und Substanzen kommen können, die für eine



Thrombozytenaktivierung notwendig sind.

Die Gerinnungsenzymkaskade, aber auch die Thrombozytenfunktion ist von einem physiologischen pH-Wert und einer ausreichend hohen Körpertemperatur abhängig, ebenso von ausreichend ionisiertem Calcium im Blut. Ebenfalls zu beachten ist, dass bei Gabe von speziellen Gerinnungspräparaten wie z. B. rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) neben einer weitestgehend wiederhergestellten Homöostase auch ausreichende Substratspiegel wie z. B. Fibrinogen vorliegen müssen, damit diese Präparate überhaupt ihre Wirkung entfalten können.

Auch die eventuell in einem solchen Rahmen vorliegende Antikoagulation, beispielsweise bei einem Patienten mit Polytrauma, der aufgrund von Begleiterkrankungen Thrombozytenaggregationshemmereinnahme, oder weitere, die Gerinnungsfunktionen beeinflussende Erkrankungen sollten berücksichtigt werden.

Neben den bereits genannten Medikamenten mit negativem Einfluss auf den Vitamin K-Stoffwechsel werden bei weiteren Medikamenten auch andere negative Beeinflussungen des plasmatischen Gerinnungssystems beobachtet: Zytostatika wie Asparaginase können zu ei-

ner Proteinsynthesestörung der Leber führen. Fibrinolytika in Kombination mit Antikoagulantien sollen einerseits der Wiederauflösung eines pathologischen Gerinnsels bzw. der Verhinderung eines solchen dienen, andererseits können sie aber zu schweren und teilweise lebensbedrohlichen Blutungen führen. Auch die sehr seltene Hyperfibrinolyse bei bestimmten metastasierenden Tumorerkrankungen, geburtshilflichen Komplikationen oder operativen Eingriffen an Organen mit hoher fibrinolytischer Aktivität wie Prostata oder Lunge kann zu einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren mit konsekutiver Blutung führen.

Die ebenfalls seltenen erworbenen Immunkoagulopathien sind durch Antikörper bedingt, die sich gegen einzelne Gerinnungsfaktoren richten. Obwohl ein solcher Inhibitor oder Hemmkörper theoretisch gegen jeden Gerinnungsfaktor gebildet werden kann, überwiegen solche gegen den Gerinnungsfaktor VIII. Sie können postpartal, bei Lymphomen, im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, aber auch spontan auftreten und führen klinisch zu einer meist eindrücklichen Blutungsneigung mit großflächigen Hautblutungen und eventuell lebensbedrohlichen Organblutungen. Patienten mit Autoimmunerkrankungen und komplexer Beeinflussung des Hämostasesystems bilden zum Teil Lupus-Antikoagulanzi-

en, welche zwar die aPTT verlängern können, klinisch jedoch mit erhöhter Thromboembolie- und Abortrate einhergehen.

Vaskulopathien

Bei den selteneren vaskulär bedingten hämorrhagischen Diathesen fällt die Basislabordiagnostik trotz positiver Blutungsanamnese und oft auch eindeutigen klinischen Bild normal aus: Thrombozyten und die plasmatische Gerinnung sind unauffällig, lediglich die in-vivo-Blutungszeit und der Kapillar-Resistenztest oder Rumpel-Leede-Test, bei welchem nach fünfminütiger subsystolischer venöser Stauung bei positivem Ausfall am Unterarm Petechien auftreten, können potentiell zur Diagnose beitragen. Beide Tests würden auch bei Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörungen positiv ausfallen, so dass diese beiden Ursachen ausgeschlossen werden müssen.

Auch bei den Vaskulopathien müssen die seltenen hereditären Formen von den erworbenen unterschieden werden. Die typischen Hauteffloreszenzen sind petechiale Blutungen sowie die für die jeweilige Erkrankung typischen Angiektasien oder Haut- und Schleimhautblutungen.

Beispiele für angeborene Vaskulopathien

Erkrankung	Ursache	Klinik	Typische Befunde	Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (M. Osler-Weber-Rendu) 	<ul style="list-style-type: none"> › diverse Mutationen in für das Gefäßsystem relevanten Genen 	<ul style="list-style-type: none"> › stecknadelkopfgroße Teleangiektasien am Arteriolen-Venolen-Übergang › mit Glasspatel wegdrückbar 	<ul style="list-style-type: none"> › Ausgeprägt an <ul style="list-style-type: none"> · Lippen · Zunge · Nasenschleimhaut (Epistaxis!) · Nagelbett 	<ul style="list-style-type: none"> › GI-Blutungen › Blutungen aus meningealen oder pulmonalen Angiektasien oder Leberhämangiomen
<ul style="list-style-type: none"> • Ehlers-Danlos-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> › Kollagenstoffwechsel-Störung 	<ul style="list-style-type: none"> › übermäßige Dehnbarkeit der Haut 	<ul style="list-style-type: none"> › Aneurysmen der großen Arterien 	<ul style="list-style-type: none"> › Spontane Aneurysma-Ruptur

›
Tabelle 7

Beispiele für erworbene Vaskulopathien

Erkrankung	Ursache und Klinik	Komplikationen und Verlauf
<ul style="list-style-type: none"> • Purpura Schoenlein-Henoch 	<ul style="list-style-type: none"> › allergische Vaskulitis v. a. Kinder im Vorschulalter › Auftreten nach Infekt der oberen Luftwege › Immunreaktion in den kleinen Gefäßen <ul style="list-style-type: none"> · der Haut (Petechien) · Nieren (Glomerulonephritis; Hämaturie) · GI-Trakt (Bauchschmerzen; GI-Blutung) · ZNS (Kopfschmerz; Verhaltensstörungen) › Gelenkschwellungen 	<ul style="list-style-type: none"> › in den meisten Fällen gute Prognose › kann in einigen Fällen zu chronischer Niereninsuffizienz führen
<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin C-Mangel 	<ul style="list-style-type: none"> › Kollagensynthesestörung mit erhöhter Kapillarfragilität 	<ul style="list-style-type: none"> › heute selten
<ul style="list-style-type: none"> • Purpura simplex 	<ul style="list-style-type: none"> › meist junge Frauen: Hämatomneigung v. a. an den unteren Extremitäten › prämenstruell z. T. schmerzhafte Hautblutungen 	<ul style="list-style-type: none"> › kein erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko
<ul style="list-style-type: none"> • Purpura senilis 	<ul style="list-style-type: none"> › erhöhte Gefäßfragilität im Alter bei Atrophie der Subkutis: <ul style="list-style-type: none"> · kleinflächige Hautblutungen in Gesicht, Handrücken, Streckseiten der Unterarme, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> › gutartig › oft verbleiben bräunliche Pigmentflecken
<ul style="list-style-type: none"> • Vaskuläre Purpura 	<ul style="list-style-type: none"> › Langzeitbehandlung mit hochdosierten Glucocorticoiden oberhalb der Cushing-Schwelle: Atrophie der Haut mit Gefäßfragilität 	<ul style="list-style-type: none"> › abhängig von Corticoidspiegel
<ul style="list-style-type: none"> • Infektiös bedingte Purpura 	<ul style="list-style-type: none"> › Haut- und Schleimhautblutungen durch direkte oder indirekte (Immunreaktion!) Gefäßschädigung mit Mikrothrombosierung 	<ul style="list-style-type: none"> › Abheilung nach Abklingen der Infektion
<ul style="list-style-type: none"> • Purpura durch div. Ursachen 	<ul style="list-style-type: none"> › u. a. bei Diabetes mellitus, Urämie, Paraproteinämie (Plasmozytom, M. Waldenström, Kryoglobulinämie), Amyloidose, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> › abhängig von Grunderkrankung

‹
Tabelle 8

Literatur

- 1) Pötzsch B, Madlener K: Gerinnungskonsil. Thieme-Verlag Stuttgart – New York; 2002 (ISBN: 3-13-135331-7).
- 2) Barthels M, von Depka M: Das Gerinnungskompandium. Thieme-Verlag Stuttgart – New York; 2003 (ISBN: 3-13-131751-5).
- 3) Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R: A Practical Concept for Preoperative Identification of Patients with Impaired Primary Hemostasis. Clin Appl Thrombosis Hemostasis 2004;10:195-204.
- 4) Scharf RE: Angeborene und erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen. Hämostaseologie 2003; 23:170-180.