

Thrombozytäre Gerinnungsstörungen

Thrombocytic hemostatic disorders

M. U. Heim und M. Böck

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie mit Blutbank des Universitätsklinikums Otto-von-Guericke, Magdeburg (Leiter: Prof. Dr. med. M. U. Heim)

Zusammenfassung: Die Störungen der primären Hämostase finden zunehmendes Interesse in der präoperativen Diagnostik. Vor allem durch die große Zahl an Patienten, die wegen arterieller Verschlusskrankheiten mit aggregationshemmenden Medikamenten behandelt werden, rücken die Thrombozytenfunktionsstörungen in den Vordergrund der Differentialdiagnosen. Da nicht zuletzt der Einsatz von Desmopressin, z.T. in Verbindung mit Antifibrinolytika, zur Verbesserung der primären Hämostase und somit auch der Operationsfähigkeit beiträgt, wächst auch das Interesse an den therapeutischen Möglichkeiten. Zum besseren Verständnis der Krankheitsbilder mit Störung der Thrombozytenfunktion sollen hier die häufigsten und wichtigsten Defekte mit ihren diagnostischen und therapeutischen Optionen erläutert werden.

Es ist nicht erstaunlich, daß sich vor allem die Kollegen der operativen Fächer sowie die Anästhesisten vermehrt mit den Problemen der plasmatischen, insbesondere aber auch mit der zellulären Hämostase beschäftigen, auch wenn dank der Fortschritte in der Transfusionsmedizin selbst größere Blutverluste relativ problemlos beherrscht werden können. Bei diesen Denkprozessen kommt sicher auch dem Arzneimittel-Veteranen Aspirin® eine entscheidende Rolle zu, mit dem die Funktionsstörung der Thrombozyten als therapeutisches Prinzip, z. B. bei den arteriellen Verschlusskrankheiten, etabliert wurde. Da sich zudem das davon betroffene Patientengut ausweitete, nehmen die bislang eher seltenen Blutstillungsprobleme im perioperativen Bereich deutlich zu.

Interessanterweise weckt gleichzeitig eine weitere, alte, über Jahre in Vergessenheit geratene Arzneimittelsubstanz, das Desmopressin (Minirin®), durch seine die Thrombozytenaggregation fördernde Wirkung das Interesse an der zellulären Komponente des Gerinnungssystems, welches bislang von der oft nur wenigen verständlichen, „plasmalastigen“ Gerinnungskaskade beherrscht wurde.

Die bisherige Schwerpunktsetzung auf klinisch relevante plasmatische Gerinnungsstörungen bestand wohl aufgrund der verschiedenen Möglichkeiten durch globale Routinetests („Quick“, PTT), aber auch durch Faktorenanalysen (zunehmend auch molekularbiologisch), spezifische Einzeldefekte bei den Gerinnungsfaktoren definieren zu können. Die Thrombozytenfunktion dagegen konnte in der klinischen Routine bislang nur durch Simulation einer (definierten) Stich- oder Schnittverletzung und Messung der in vivo Blutungszeit global abgeschätzt werden. Aber auch durch aktuell weiterentwickelte Untersuchungsverfahren, die jedoch meist nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen zur Klärung einzelner Defekte im Ablauf der primären Blutstillung eingesetzt werden können, rückte die zentrale Stellung der Thrombozyten im Gerinnungssystem zunehmend in das Bewußtsein der Ärzteschaft.

Grundfunktionen einer funktionierenden Hämostase

Für das Verständnis der hauptsächlichen Funktionsstörungen der Hämostase sollte man stets die drei wichtigsten Elemente der Blutstillung vor Augen haben:

1. die Gefäßwand mit den Endothelzellen sowie das bei Verletzungen freiliegende subendotheliale Gewebe (mit Kollagen)
2. die Blutplättchen als lokale Auslöser der plasmatischen Gerinnung durch Freisetzung von gerinnungsaktiven Inhaltsstoffen und als „Partikel“ für den Aufbau des Plättchenpfropfes durch massive Aggregation
3. die plasmatischen Gerinnungsfaktoren, die fast ausschließlich in der Leber gebildet werden - mit Ausnahme des von-Willebrand-Faktors (vWF), der überwiegend aus den Endothelzellen und Thrombozyten freigesetzt wird.

Ohne ausreichenden vWF können die Thrombozyten nicht an der Stelle des verletzten Endothels adhäre-

ren, so daß die Bildung des Plättchenpfropfes (primäre Hämostase) unterbleibt. Des weiteren benötigt der Thrombozyt für die Bindung am vWF einen funktionierenden Rezeptor (die Glykoproteinstruktur GP Ib). Zum einen verdeutlicht das sehr seltene angeborene Bernard-Soulier-Syndrom dieses wichtige Funktionsprinzip der primären Hämostase, da der hier notwendige Rezeptor (GP Ib) fehlt, und zum zweiten das vW-Jürgens-Syndrom, bei dem für das GP Ib zu wenig oder nur dysfunktioneller vWF für die Bindung an die Gefäßwand zur Verfügung steht, so daß in beiden Fällen für die Blutungsneigung Adhäsions- und Aggregationsstörungen der Thrombozyten verantwortlich sind.

Globale Einschränkungen der primären Hämostase

Die klinische Erfahrung zeigt eine erhöhte Blutungsneigung allein schon bei sehr niedrigen Hb- bzw. Hämatokrit-Werten, was auf eine „mechanische“ Störung im Blutfluß zurückgeführt werden kann. Die Kontaktmöglichkeiten der Blutplättchen mit nachfolgender Immobilisation und Aggregation am verletzten Endothel scheint verringert zu sein, wenn die Thrombozyten durch die verminderte Erythrozytenmasse im laminaren Blutstrom nicht ausreichend nah an die Gefäßwand gedrängt werden und daher zu weit entfernt an dieser vorbeifließen. Des weiteren besteht eine Blutungsneigung bei starken Thrombozytopenien (oft auch mit anderen Funktionsdefekten vergesellschaftet), wengleich hierbei kein absoluter Grenzwert für eine funktionierende Hämostase festzulegen ist. Bevor man sich allerdings um die Blutungsrisiken bei niedrigen Thrombozytenwerten kümmert, sollte man in jedem Fall eine artifizielle, EDTA-bedingte Pseudothrombozytopenie (im Standard-Blutbild) ausschließen und eine Zählung der Thrombozyten in Citratblut durchführen lassen. In der Regel trifft der Anästhesist präoperativ auf Patienten mit erworbenen Thrombozytopenien aufgrund eines gesteigerten Abbaus der Blutplättchen (Tab. 1). Daher soll hier auf die kongenitalen oder erworbenen Störungen der Thrombozytenproduktion nicht näher eingegangen werden, da sie ohnehin einer differenzierten hämatologischen Abklärung vorbehalten sind. Gleichfalls unerwähnt bleiben die verschiedenen postpartalen Thrombozytopenien, für deren Abklärung in der Kinderklinik häufig eine spezielle immunhämatologische Diagnostik erforderlich ist. Demgegenüber lassen sich die o.g. perioperativ häufigen Thrombozytopenien meist im Rahmen der Grunderkrankung durch eine sorgfältig erhobene Anamnese und exakte klinische Beobachtung der Blutungszeichen (siehe dort) diagnostisch weitgehend eingrenzen und ggf. labormäßig bestätigen. Erhebliche diagnostische Probleme bieten vorwiegend die knochenmarktoxischen und medikamentös-allergischen Thrombozytopenien (Anamnese!), die

sich fast immer der eindeutigen Labordiagnostik entziehen.

Für kleinere operative Eingriffe erscheint unabhängig von der Grunderkrankung ein Thrombozytenwert von 30 bis 50 x 10⁹/L meist ausreichend insbesondere in den Fällen, wo unter Sicht auch durch zusätzliche lokale Maßnahmen die Blutstillung unterstützt werden kann. Bei größeren Operationen wird eine Zahl von 50 - 70 x 10⁹/L als notwendig erachtet (bei längeren Op-Zeiten auch > 70 x 10⁹/L).

Weitere unspezifische Funktionsdefekte treten z.B. bei Malignomen, entzündlichen Erkrankungen und myeloproliferativen Syndromen, insbesondere bei extrem hohen Thrombozytenwerten auf, wobei hier oft die Dysfunktion mit Blutungsneigung gegenüber der Thromboseneigung im Vordergrund steht. Ein verlässlicher Test zur Voraussage evtl. drohender Komplikationen existiert derzeit noch nicht. Eine den unspezifischen Funktionsdefekten der Thrombozyten entsprechende Blutungsneigung wird auch bei den Vasopathien verschiedener Genese beobachtet, die therapeutisch kaum zu beeinflussen sind. Bei einer schon bestehenden Beeinträchtigung der primären Hämostase kann durch die Gabe von Antibiotika, vor allem durch Penicilline, eine latente Blutungsneigung verstärkt oder gar manifest werden.

Die häufigste präoperative Thrombozytenfunktionsstörung dürfte bei den mit Aggregationshemmern behandelten Patienten vorliegen (meist durch Acetylsalicylsäure = ASS), bei denen kleinere Eingriffe 3 (-5) Tage nach Absetzen der Medikation und größere Operationen erst nach 5 (-7) Tagen ohne Blutungsneigung durchgeführt werden können. Vor Notfalleingriffen kann die Hämostase durch die Gabe von Desmopressin +/- Antifibrinolytika deutlich gebessert werden. Das gleiche Therapieregime kann

Tabelle 1: Ursachen von Thrombozytopenien (mod. nach Hiller (2))

Pseudothrombozytopenie

Eingeschränkte Plättchenproduktion (kongenital oder erworben)

Gesteigerter Thrombozytenabbau

- kongenital (+/- immunologisch)

- erworben - nicht immunologisch:

- infektibedingt • DIC • extrakorporale Zirkulation
- Hypothermie • Hämorrhagie • Hämolyt.uräm. Syndrom
- Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
- Splenomegalie

- erworben - immunologisch:

- medikamentös-allergisch (z.B. HIT II !)
- Antilym- phozytenglobulingabe
- Posttransfusions-Purpura
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Tabelle 2: Erworbene Thrombozytopathien (mod. nach Hiller)

Urämie, Myelodysplasien, myeloproliferative Syndrome, Dysproteinämien, Lebererkrankungen, Autoimmunopathien, medikamentöse Auslöser;

Vitaminmangelzustände (B₁₂, C), Hypothyreose, extrakorporale Zirkulation;

Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämien, Rauchen, Hypertonie, Migräne, Präeklampsie.

angewendet werden bei den ebenfalls häufig als klinisches Problem auftretenden erworbenen Thrombozytopathien (Tab. 2), insbesondere bei Patienten mit Urämie, Lebererkrankungen und Operationen mit extrakorporalem Kreislauf, wobei hier weder für die Pathophysiologie noch für den genauen therapeutischen Ansatz ausreichende spezifische Erkenntnisse vorliegen.

Wie bereits erwähnt, kann die präoperative Bestimmung der Blutungszeit mit definierter Stich- oder Schnittverletzung (z. B. nach *Ivey* oder *Mielke* am Unterarm oder subaqual am Ohrläppchen nach *Marx*) für die Abschätzung des Ausmaßes der Blutungsneigung sehr hilfreich sein. Darüber hinaus könnten sich damit zur präoperativen Kontrolle Hinweise ergeben, ob die Gabe von Desmopressin und/oder Antifibrinolytika (z.B. Ugurol®) eine deutliche Verbesserung der Hämostase auszulösen vermag. Eine zunehmende Zahl von Studien (meist noch als Kongreß-Abstrakts) zeigt für die in vitro Blutungszeitmessung mit dem PFA 100 vergleichbare Korrelationen zur klinisch zu erwartenden Blutstillungsstörung. Dies gilt insbesondere für die Behandlung und Therapiekontrolle beim vWJ-Syndrom, da hier nicht alle Subtypen gleichermaßen von der Desmopressin-Gabe profitieren. Da das vWJ-

Syndrom bei ca. 1% der Bevölkerung auftritt, sollte eine Abklärung mit Subtypisierung erfolgen, die Speziallaboratorien vorbehalten sein sollte. Diesen Patienten sollte auch eindringlich angeraten werden, bei notwendigen Schmerzmedikationen auf aggregationshemmende Medikamente zu verzichten (eindeutige Angaben hierzu im Arztbrief und die Ausstellung eines detaillierten Notfallausweises sollten selbstverständlich sein!). Da bei einer schweren Ausprägung des vWJ-Syndroms vor allem bei größeren Operationen die Gabe von Desmopressin nicht ausreichend sein kann und hier der Einsatz von speziellen Faktor-VIII-Präparaten (z. B. Hämate®) notwendig wird, sollte auch dies im Arztbrief und Notfallausweis angegeben werden.

Differentialdiagnostik hämorrhagischer Diathesen

Unbestreitbar steht am Anfang einer jeden Diagnose die sorgfältige Anamneseerhebung, wobei sich diese nicht auf einige allgemeine Fragen zu unbestimmten Zeichen der Blutstillungsstörung beschränken darf. Es müssen jeweils konkrete Fragen nach Verletzungen, vorherigen Operationen, Geburten und Zahnextraktionen sowie Dauer und Stärke der Monatsblutungen gestellt werden. Dazu kommt die klinische Beobachtung aktueller Blutungszeichen, insbesondere deren Art, das zeitliche Auftreten und deren Dauer (Tab. 3). Ergeben sich Hinweise auf eine Blutstillungsstörung, sollte durch verschiedene Aggregationsmessungen der zugrundeliegende Defekt weiter eingegrenzt werden. Zur Abschätzung der Schwere einer Blutungsneigung kann die Durchführung der Blutungszeitbestimmung sehr hilfreich sein. Therapeutisch stehen neben der restriktiv zu handhabenden Gabe von Thrombozytenkonzentraten, wie schon erwähnt, zwar nur wenige Optionen zur Verfügung, deren klinische Wirksamkeit

Tabelle 3: Differentialdiagnose hämorrhagischer Diathesen nach dem klinischen Bild (mod. nach Bruhn)

Klinisches Bild	Bei Koagulopathie	Bei Thrombopathie, Vasopathie
Häufigste Symptome	Suffusionen, tiefe Hämatome, Gelenkblutungen, Hämaturie, Blutung in Körperhöhlen	Petechien (Purpura), Epistaxis, Menometrorrhagien, gastrointest. Blutungen, (Schleim-) Hautblutungen
Blutungen aus oberflächl. Verletzungen	Meist nicht verstärkt	Oft verstärkt und verlängert
Hämatome, Suffusionen	Ausgedehnt, tief, einzeln	Klein, oberflächlich, multipel
Blutungen aus tiefen Verletzungen oder Zahnextraktionen	Beginn verzögert, tagelang dauernd, schwer lokal zu stillen	Sofort einsetzend, durch lokalen Druck stillbar, selten tagelang

jedoch (wie z.B. beim Desmopressin) in vielen Fällen sehr eindrücklich sein kann. Weiterführende Angaben dazu sollen an anderer Stelle ausgeführt werden.

Summary: Primary hemostasis by platelet adhesion and aggregation becomes more and more important in clinical hematology. Especially the ever increasing use of platelet inhibiting drugs such as acetylsalicylic acid produces a rising incidence of perioperative hemorrhagic problems. One of the therapeutic possibilities to influence a drug-induced hemorrhagic disorder is the application of desmopressin, and/or antifibrinolytic agents. This paper describes the most important disorders of the primary hemostasis and demonstrates some therapeutic procedures.

Key words:

Blood coagulation disorders;

Blood platelet disorders;

Aspirin;

Desmopressin

Literatur

1. *Bruhn HD*: Hämorrhagische Diathesen. In: Thomas L. (Hrsg.): Labor und Diagnose. 5. Aufl. S. 584, TH-Books-Verl.-Ges. Frankfurt am Main 1998

2. *Hiller E, Riess H*: Hämorrhagische Diathese und Thrombose. 2. Aufl. S. 86 - 113, Wiss. Verl.-Ges. Stuttgart 1998.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Marcell U. Heim*

Institut für Transfusionsmedizin

Universitätsklinikum Otto-von-Guericke

Leipziger Straße 44

D-39120 Magdeburg.

ecoh-sea

European Conference
on Health-Telematics
- Socio-Economic
and Managerial Aspects -

Berlin, May 27th/28th, 1999

for more Information
www.ecoh-sea.org
