

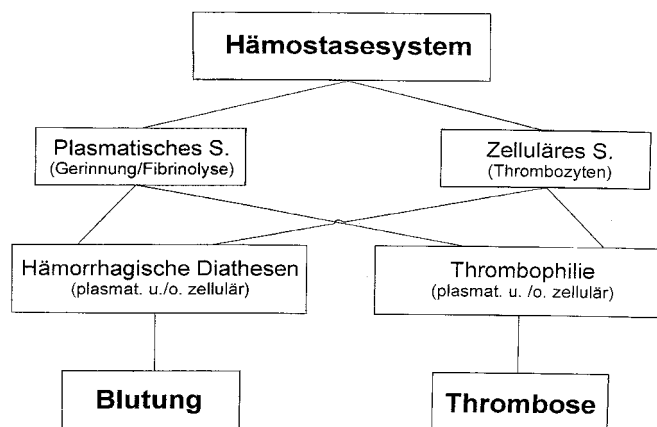


Vorlesung Klinische Chemie

Blutungsneigung und Thrombose

Hämostase / Fibrinolyse

Prof. Dr. Patscheke
SS 2005



Institut für Klinische Chemie

Blutungsneigung und Thrombose

Teil 1

Abklärung einer Blutung bzw. hämorrhagischen Diathese

3 Prof. Dr. Patscheke SS 05

Institut für Klinische Chemie

Blutungsneigung und Thrombose

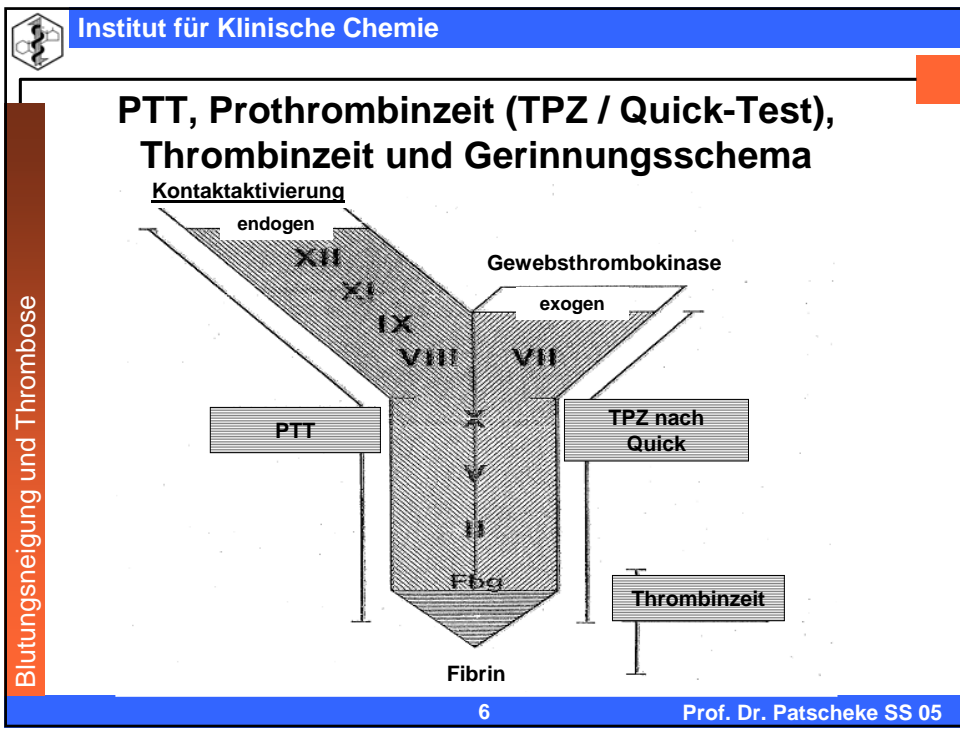
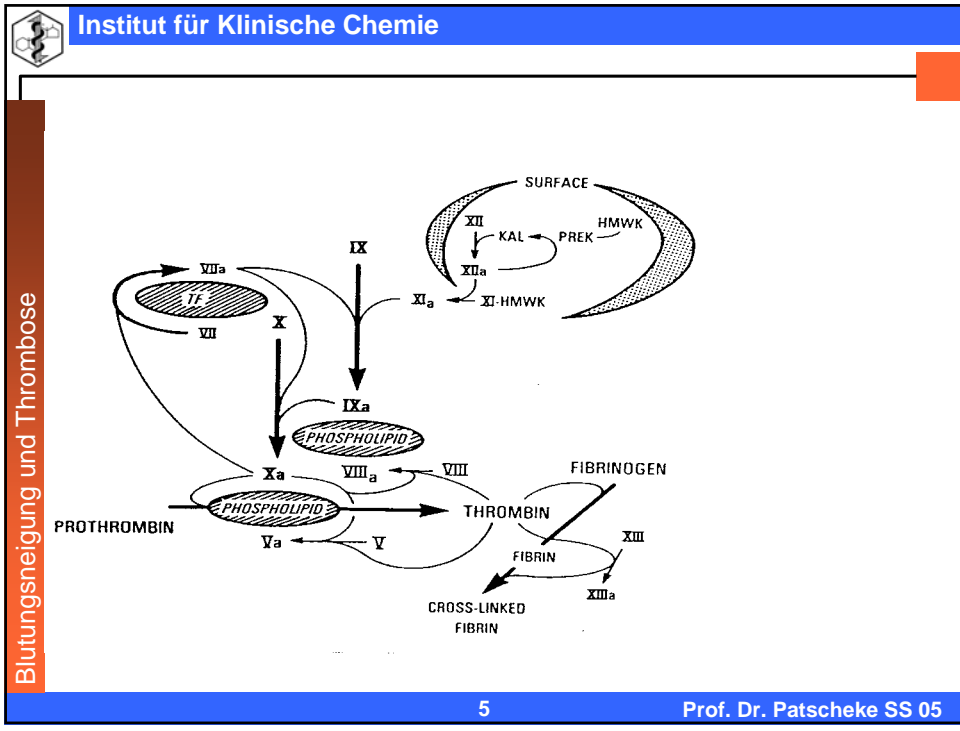
Zusammenspiel von Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung an einer Gefäßwandläsion

Mod. JUNGERMANN, MÖHLER, 1980

The diagram illustrates the following process:

- Gefäßwandläsion (Vessel Wall Lesion):** Shows a break in the vessel wall with **Endothelzelle** (endothelial cells) and **Gefäßläsion (Kollagen)** (vessel wall lesion/collagen).
- Thrombozyten-Aggregation (Platelet Aggregation):** A **Thrombozyt** (platelet) is activated, releasing **ADP**, **PF₄**, **TX**, **β-TG**, **PAF**, and **PF₃**. These substances cause other platelets to aggregate and adhere to the vessel wall.
- Blutgerinnung (Blood Coagulation):**
 - Kontakt-Aktivierung (Contact Activation):** Triggered by the vessel wall lesion, leading to the production of **Thrombin**.
 - Gewebs-Thromboplastin (Tissue Thromboplastin):** Released from the **Gewebläsion** (tissue lesion), also leading to the production of **Thrombin**.
 - Thrombin** converts **Fibrinogen** into **Fibrin**.
 - Fibrin** forms a mesh that traps the aggregated platelets, forming a **Thrombus**.

4 Prof. Dr. Patscheke SS 05





Ursachen einer verlängerten PTT

- **Bei normalem Quick-Wert:**
 - Verminderung der Vorphasenfaktoren
- **Bei path. Quick-Wert:**
 - Verminderung von FII, X, V und Fibrinogen
- **Hemmung durch:**
 - Heparin, Hirudin, FSPs, Medikamente, Htk $\geq 60\%$, hohe Ionenstärke
- **Inhibitoren**
 - gegen Vorphasenfaktoren
 - Lupus-Antikoagulans
- **Unterfüllung der Citrat-Blutprobe**
- **physiologisch bei Neugeborenen**



Blutungsneigung

❖ Hämophilie A bzw. B Einteilung

Schweregrad	Aktivität
Schwere Hämophilie	< 1 %
Mittelschwere Hämophilie	1 – 5 %
Leichte Hämophilie	5 – 15 %
Subhämophilie	15 – 60 %



Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

	Typ I	Typ II	Typ IIb	Typ III
Häufigkeit	80 %	12 %	5 %	3 %
F VIII:C	normal/↓	normal/↓	normal/↓	↓↓
vWF:AG	↓	normal/↓	normal/↓	0
RisCof	↓	↓↓/0	↑	0
Multimere	normal	keine großen und mittl.	keine großen	0



Klassifizierung der von-Willebrand-Erkrankung

- Typ 1 Verminderung des vWF
- Typ 2a große und/oder mittlere Multimere fehlen
- Typ 2b erhöhte Affinität des vWF zu GPIb, große Multimere fehlen
- Typ 2M qualitative Variante ohne Fehlen der großen Multimere
- Typ 2N verminderte F VIII-Bindungskapazität
- Typ 3 komplettes Fehlen des vWF

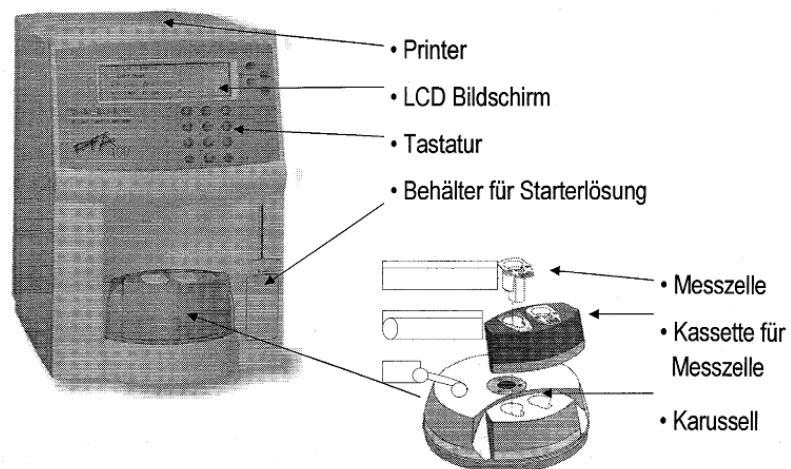


Kenngrößen der zellulären Hämostase

- Plättchenzahl
- Blutungszeit (nach Ivy in der Modifikation nach Mielke)
'Template Bleeding Time')
- Aggregometer-Tests
 - Collagen-induzierte Aggregation
 - Risocetin-induzierte Agglutination
- PFA-100®
 - Collagen/Epinephrin-Cartridge
 - Collagen/ADP-Cartridge



PFA-100® Plättchenfunktionsanalyser



Institut für Klinische Chemie

PFA-100® Testprinzip

In Vivo Hämostase

PFA-100®

Blutungsneigung und Thrombose

13 Prof. Dr. Patscheke SS 05

Institut für Klinische Chemie

PFA-100® liefert bei folgenden Fragestellungen wertvolle Informationen

- Präoperatives Screening auf von Willebrand-Syndrom
- Monitoring der Therapieeffizienz bei Medikamenten, die die Thrombozyten beeinflussen, z. B. Aspirin®, DDAVP
- Unterstützung der Diagnose angeborener und erworbener Thrombozytenfunktionsstörungen

Blutungsneigung und Thrombose

14 Prof. Dr. Patscheke SS 05

Institut für Klinische Chemie

Differenzialdiagnose von Blutungen

Blutungsanamnese: positiv, unklar, fraglich

Gerinnungsteste: normal, pathologisch, normal

Blutungszeit: verlängert, normal

vWF-Diagnostik: pathologisch, normal

Thrombozytenfunktionsanalyse: pathologisch, normal

Diagnosen: Gerinnungsstörung, vWF-Syndrom, Thrombozytopathie, Häm. Diathese unwahrscheinlich, Unklare häm. Diathese Vasopathie?

Blutungsneigung und Thrombose

15 Prof. Dr. Patscheke SS 05

Institut für Klinische Chemie

Teil 2

Kontrolle des Hämostasepotenzials vor operativen Eingriffen

Blutungsneigung und Thrombose

16 Prof. Dr. Patscheke SS 05



Kenngrößen zur Kontrolle des Hämostasepotenzials vor OPs

- Part. Thromboplastinzeit (PTT)
- Prothrombinzeit (Quick)
- Thrombozytenzahl
- PFA-100[®], (Blutungszeit)



Therapie von Blutungen und Thrombosen

❖ Blutungen:

- Thrombozytenkonzentrate
- Desmopressin
- Faktorenkonzentrate

❖ Thrombosen:

- Aggregationshemmer
- Antikoagulanzen

Institut für Klinische Chemie

Blutungsneigung und Thrombose

Teil 3

Nachweis und Abklärung einer Thrombose bzw. Thrombophilie

19 Prof. Dr. Patscheke SS 05

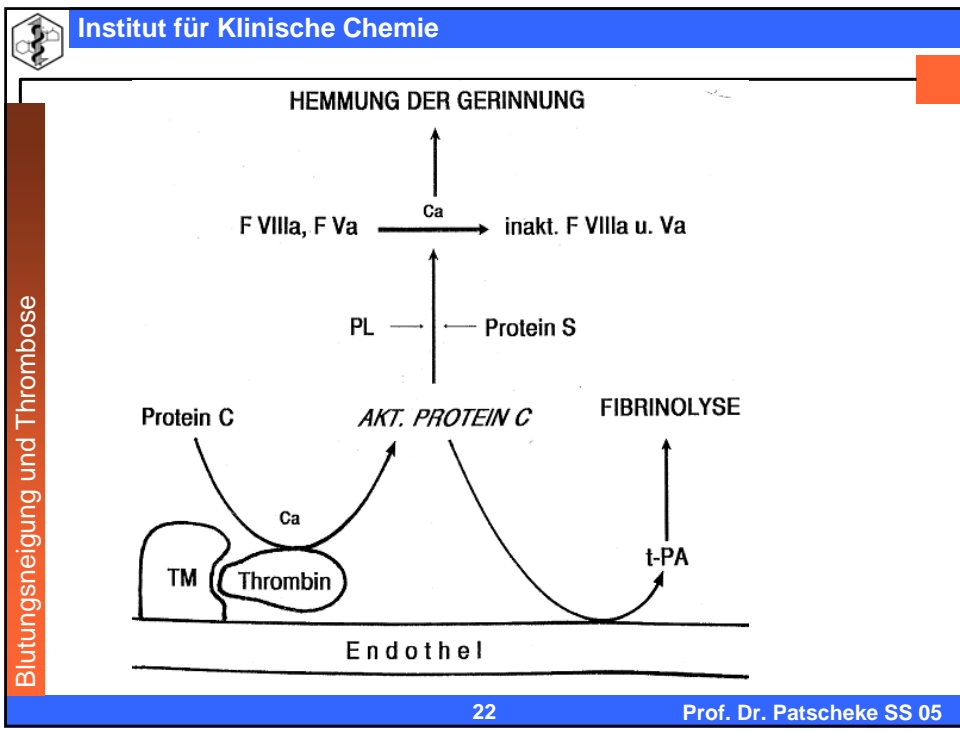
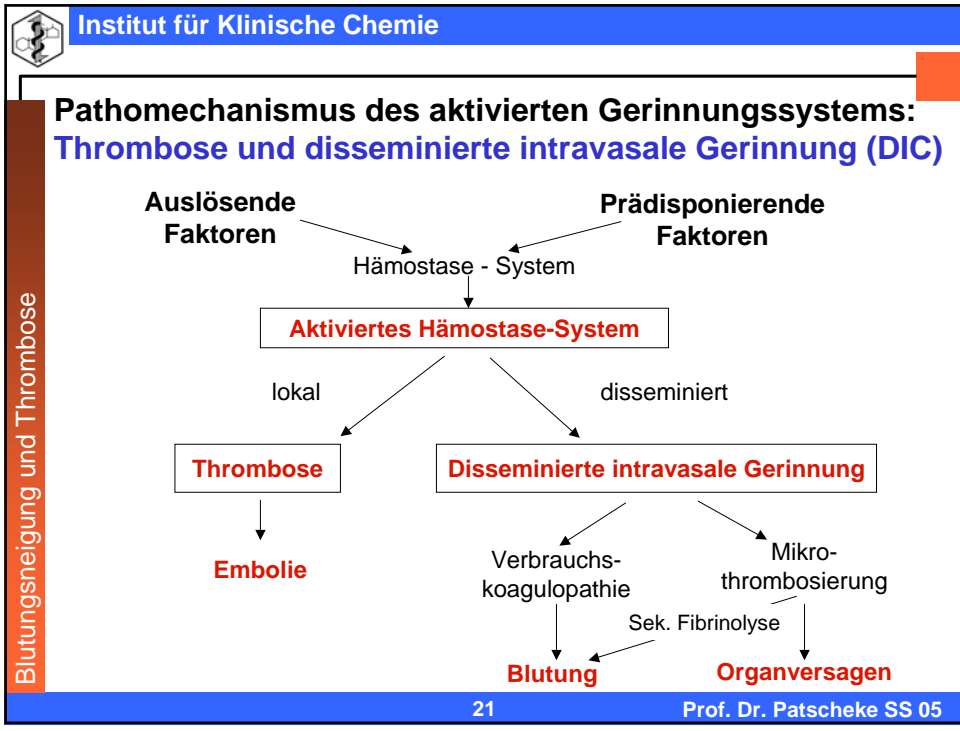
Institut für Klinische Chemie

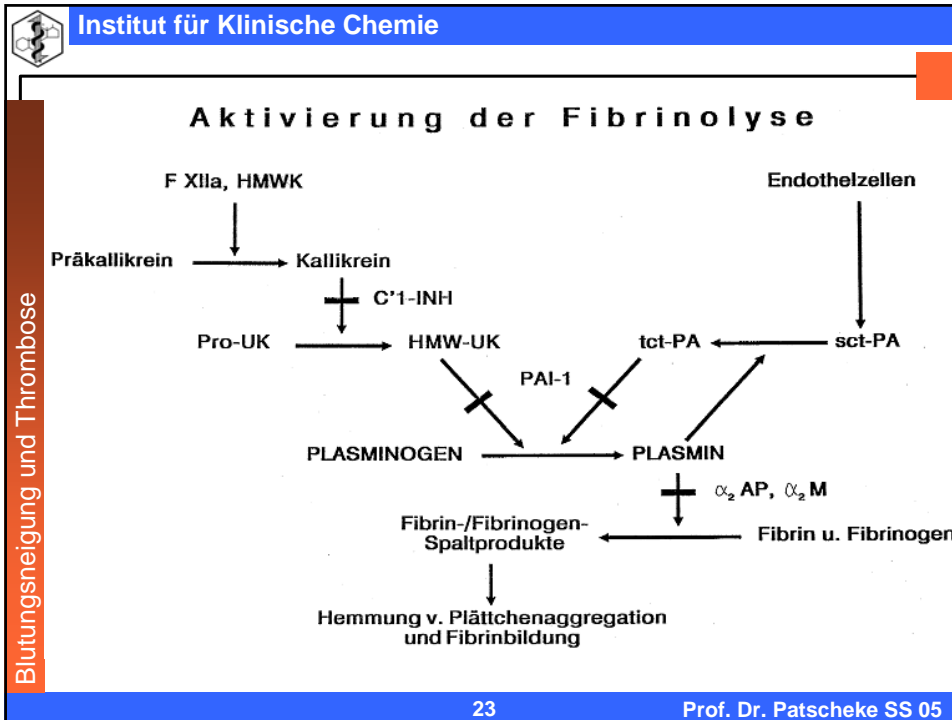
Blutungsneigung und Thrombose

Auslöser von Disseminierter Intravasaler Gerinnung

<p>Schocksyndrome Hämorrhagischer Schock Kardiogener Schock Traumatischer Schock Verbrennungsschock Elektroschock Anaphylaktischer Schock Hyperthermer Schock (Hitzschlag)</p> <p>Infektiös-toxische Erkrankungen Coli-Sepsis Meningokokken-Sepsis Staphylokokken-Sepsis Pneumokokken-Sepsis Schwere Malaria Viruserkrankungen</p> <p>Paraneoplastisch bei Pankreaskarzinom Magenkarzinom Prostatakarzinom Gallenblasenkarzinom Bronchialkarzinom Retikulosarkom Uteruskarzinom</p> <p>Bei Mikrozirkulationsstörungen infolge Intoxikationen Fettembolien Schlangengiften Transfusionszwischenfällen Extrakorporalem Kreislauf Lungenembolie</p>	<p>Operative Eingriffe bei Neoplasien und schwierigen Operationen am Magen, der Lunge, Prostata, Pankreas, Uterus, Herz Organtransplantationen</p> <p>Hämatologische Erkrankungen Akute Leukosen Multiples Myelom Hämolytische Anämien Purpura Moschcowicz Morbus Osler Hämolytisch-urämisches Syndrom Polyzythämie Kryoglobulinämie</p> <p>Geburtshilflich-gynäkologische Erkrankungen Fruchtwasserembolie Eklampsie Vorzeitige Plazentalösung Intrauteriner Fruchttod Septischer Abort Uterusexstirpation, oft nach Section Blasenmole Chorioamnionitis</p> <p>Organerkrankungen und Funktionsstörungen Leberzirrhose Portokavaler Shunt Thyreotoxikose Morbus Cushing Akute Pankreatitis</p>
--	--

20 Prof. Dr. Patscheke SS 05





Institut für Klinische Chemie

Kenngrößen der dissem. intravasalen Gerinnung

<i>Thrombin-abhängige Effekte:</i>	<i>Fibrinolyse-abhängige Effekte:</i>
Plättchenzahl vermindert	Fibrinogen-/Fibrin-Spaltprodukte
Fibrinogen, Faktoren V, VII, XIII verm.	D-Dimere
Fibrinmonomere	Plasminogen vermindert
Fibrinopeptid A	Faktoren V u. VIII vermindert
Antithrombin III vermindert	
Thrombin/AT III-Komplexe	
Protein C verm.	

Blutungsneigung und Thrombose

24 Prof. Dr. Patscheke SS 05



Ursachen erhöhter D-Dimer-Konzentrationen ausgenommen Thrombose

- Arter. Verschlusskrankheit
- Koronare Herzkrankheit
- Tumorerkrankungen
- Infektion/Entzündung
- Operationen
- Hämatom
- Thrombolyse
- Lebererkrankungen
- Schwangerschaft
- Alter



Thrombophilie-Faktoren

	Häufigkeit in der Normalbevölkerung (%)	Häufigkeit bei Thrombosepat. (%)	Thrombose-Risiko
Faktor V LEIDEN	5	30	7
Hyperhomocysteinämie (≥ 18,5 µmol/L)	5 - 10	10 - 25	2 - 4
Prothrombingen-Mutation G20210A	2	6	3
Protein C - Mangel	0,3	3 - 9	5
Antithrombin III - Mangel	0,2	2	9
Protein S - Mangel	0,7	2 - 7	5
Antiphospholipid-Antikörper	5	25	11
Faktor VIII über 150 %	11	25	6
Lp(a) ≥ 30 mg/dl, Kinder	10	42	7

F.D. Biasciutti. Hämostaseologie 2000; 20:17-21

Institut für Klinische Chemie

Blutungsneigung und Thrombose

Teil 4

Kontrolle einer antithrombotischen Therapie mit Heparin und Cumarinen

27 Prof. Dr. Patscheke SS 05

Institut für Klinische Chemie

Blutungsneigung und Thrombose

Wirkungsmechanismus von Heparin

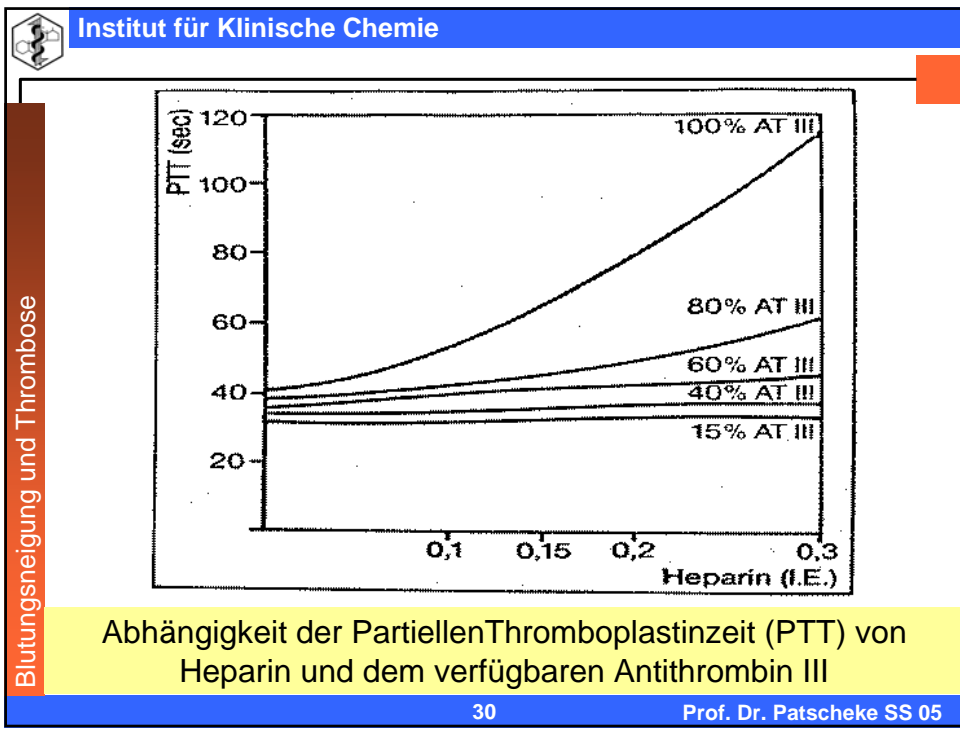
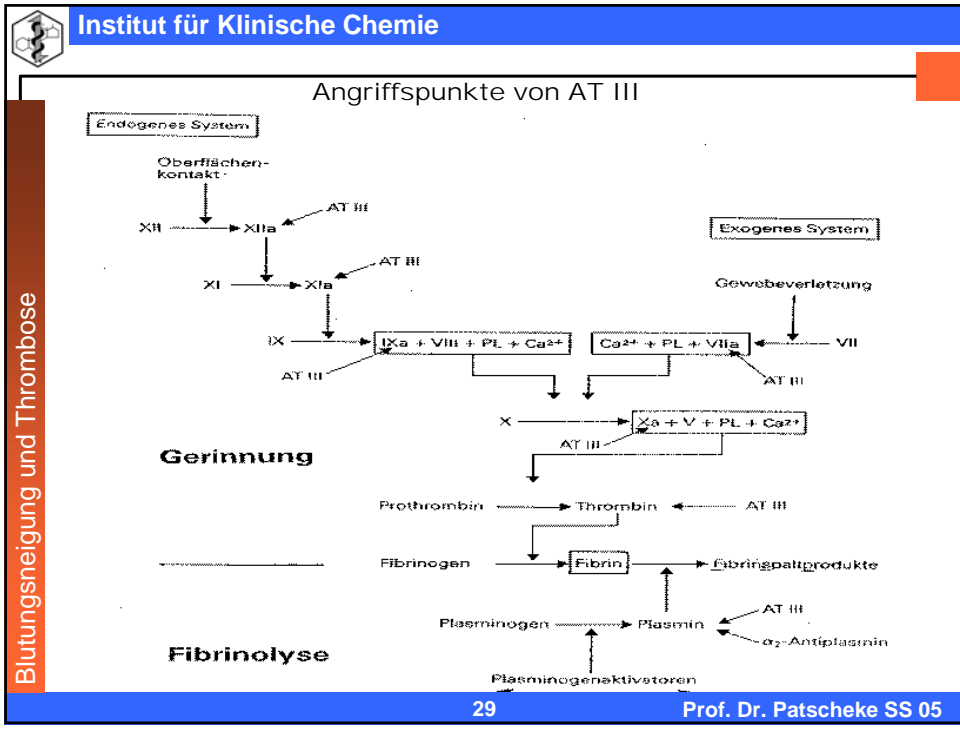
The diagram illustrates the mechanism of Heparin. It shows two pathways for Thrombin binding to Anti-THR III:

- Langsam (slow):** Thrombin binds directly to Anti-THR III.
- Schnell (fast):** Thrombin binds to a complex of Anti-THR III and Heparin.

The chemical structure of Heparin is shown as a disaccharide chain with the following functional groups:

- COOH
- CH₂-O-SO₃H
- NH₃OH

28 Prof. Dr. Patscheke SS 05



Institut für Klinische Chemie

Wirkung von Cumarinen als Vitamin K-Antagonisten

Blutungsneigung und Thrombose

Vorläufer-Protein $\xrightarrow[\text{Carboxylase}]{\text{Vitamin K} \downarrow}$ Gerinnungs-Faktoren

Vorläufer-Protein $\xrightarrow[\text{Carboxylase}]{\text{Cumarine} \downarrow}$ PIVKA's
(durch Vit.-K-Abwesenheit induzierte Proteine)

VII
IX
X
II
Prot. C
Prot. S

31 Prof. Dr. Patscheke SS 05

Institut für Klinische Chemie

Internationale Normalisierte Ratio (INR)

$$\text{INR} = \text{PR}^{\text{ISI}}$$

PR = Prothrombinzeit-Ratio

$$\text{PR} = \frac{\text{Prothrombinzeit des } \textit{Patientenplasmas} \text{ in sec}}{\text{Prothrombinzeit von } \textit{Normalplasma} \text{ in sec}}$$

ISI = Internationaler Sensitivitäts-Index, bezogen auf das jeweilige WHO-Referenz-Thromboplastin

32 Prof. Dr. Patscheke SS 05



❖ Absolute Vergleichbarkeit von INR-Werten ist nicht möglich.

- Abweichung durch die unterschiedliche Clotdetektion der Mess-Systeme
- Unterschiede in den Reagenzien (Faktorenempfindlichkeit)
- Leichte Unterschiede in der Kalibrierung
- Coagucheck® Kapillarblut; sonst Venenblut
- Je größer die INR-Werte, desto größer die Abweichungen
 - INR 2,5 – 4,5: möglich: 0,5 – 1,0



<u>Empfohlene therapeutische Bereiche</u> nach Poller 1990	British Society for Haematologie 1984, 1990	Leuven Konferenz 1985	ACCP/ NHLB I-Con sensus 1989
Prophylaxe einer postoperativen Beinvenenthrombose (Allgemeine Chirurgie)	2.0–2.5	1.5–2.5	2.0–3.0
Prophylaxe von postoperativen Beinvenenthrombosen bei Hüftchirurgie und -frakturen	2.0–3.0	2.0–3.0	2.0–3.0
Vorbeugung von venösen Thrombosen bei Myokardialinfarkt	2.0–3.0	2.0–3.0	2.0–3.0
Behandlung von venösen Thrombosen und Lungenembolie	2.0–3.0	2.0–4.0	2.0–3.0
Ischämie	2.0–3.0		
Herzklappenersatz mit Bioprothesen, Vorhofflimmern			
Erkrankung der Herzklappen	2.0–3.0		2.0–3.0
Beinvenenthrombosen und Lungenembolien	3.0–4.5	2.0–4.0	2.0–3.0
Arterielle Erkrankungen einschl. Herzinfarkt	3.0–4.5	3.0–4.5	2.0–3.0
Herzklappenersatz mit mechan. Prothesen	3.0–4.5	3.0–4.5	3.0–4.5
Wiederholte systemische Embolien	3.0–4.5	3.0–4.0	3.0–4.5



Fehlerursachen bei Gerinnungsanalysen

❖ Auf der Station

➤ Bei der Vorbereitung des Patienten:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Medikamentenanamnese und störende Medikamente nicht abgesetzt | <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie können Medikamente die Wirkung der Antikoagulantien verstärken, aber auch abschwächen. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Lipämie durch fettreiche Kost | <ul style="list-style-type: none"> - Falsch normale oder verkürzte Werte |

Blutungsneigung und Thrombose



Fehlerursachen bei Gerinnungsanalysen

➤ bei der Gewinnung des Untersuchungsmaterials:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Zu hoher und zu lang anhaltender Staudruck | <ul style="list-style-type: none"> - Aktivierung der Gerinnung: möglicherweise örtliche Hyperfibrinolyse |
| <ul style="list-style-type: none"> • Beimengung von Gewebssaft infolge mangelhafter Venenpunktion | <ul style="list-style-type: none"> - Aktivierung der Probe durch im Gewebssaft enthaltenes Gewebsthromboplastin |
| <ul style="list-style-type: none"> • Zu starker Sog bei der Blutabnahme, z.B. durch zu englumige Kanülen oder zu große Spritzen | <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenzerstörung und Aktivierung der Gerinnung |
| <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme aus liegenden Kathetern oder Infusionsschläuchen | <ul style="list-style-type: none"> - Mögliche Kontamination des Untersuchungsmaterials durch die Infusionslösung und eventuelle Beimengung von Heparin |

Blutungsneigung und Thrombose



Weitere Fehlerursachen bei Gerinnungsanalysen:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Fehlender Zusatz eines Antikoagulans, falsches Mischungsverhältnis von Blut und Antikoagulans, unvollständige und zu späte Durchmischung von Blut und Antikoagulans, abnormaler Hämatokrit | <ul style="list-style-type: none">- Bildung von Gerinnseln |
| <ul style="list-style-type: none">• Zu starkes Schütteln beim Durchmischen | <ul style="list-style-type: none">- Durch Alteration von Thrombozyten und Erythrozyten werden gerinnungsaktive Substanzen freigesetzt. |
| <ul style="list-style-type: none">• Schaum- und Luftblasenbildung bei der Gewinnung oder Transport der Proben | <ul style="list-style-type: none">- Änderung der Gerinnungsaktivität |