

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Normalwerte der globalen Gerinnungsparameter für Frühgeborene
< 1500g bei Geburt

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Mehrak Yoosefi Moridani
aus Berlin

Datum der Promotion: 27.02.2015

Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden die globalen Gerinnungsparameter für Frühgeborene (< 37. Schwangerschaftswoche) mit einem Geburtsgewicht unter 1500g untersucht. Für diese Laborparameter (Antithrombin III, aPTT, Fibrinogen und Thromboplastinzeit) existieren für dieses Patientenkollektiv derzeit noch keine Referenzwerte. Da in der Klinik für Neonatologie am Campus Charité Mitte bei Neugeborenen < 1500 g routinemäßig am ersten Lebenstag Blut zur Gerinnungsdiagnostik abgenommen wurde, konnten alle im Zeitraum von September 2003 bis Dezember 2007 geborenen Frühgeborenen in diese Studie eingeschlossen werden.

Alle statistischen Tests wurden mittels STATGRAPHICS® und MedCalc® durchgeführt. P-Werte < 0,05 wurden als signifikant erachtet.

Die Ergebnisse belegen eine reifeassoziierte Veränderung der globalen Gerinnungsparameter. Während Antithrombin III (Median: 32 %) und Thromboplastinzeit (Median: 58 %) mit steigendem Gestationsalter ansteigen, kommt es bei Fibrinogen (Median: 149 mg/dl) und aPTT (Median: 56,5 s) zu einer Reduktion der Konzentration. In den Untergruppen der sehr unreifen Frühgeborenen (\leq 28 SSW) und der unreifen Frühgeborenen (28 - 37 SSW) zeigen sich außer bei Fibrinogen signifikante Unterschiede bei den Gerinnungsparametern.

Diese Ergebnisse führen zu einer deutlich strengeren Indikation einer Substitution von Antithrombin III als bisher gehandhabt.

Abstract

There are no reference values for very preterm (below 37 gestational weeks) infants. In a retrospective study an analysis of coagulation profiles (antithrombin III, aPTT, fibrinogen and prothrombin time) was performed in samples obtained within the first 6 hours of life from 248 preterm infants below 1500g birth weight, born at Charité Hospital (Campus Mitte) between September 2003 and Dezember 2007.

Data was analyzed using statistical software STATGRAPHICS® and MedCalc®. P-values below 0,05 was considered as statistically relevant.

Median [10th to 90th percentile] activated partial thromboplastin of preterm infants (56,5 [42,1-88,2] s) differed significantly from adult reference values, as did prothrombin time (58 [36-79]), fibrinogen (149 [87-400] mg/dl) and anti-thrombin III (32 [20-45] %). Only minor differences emerged when the group of preterm infants below 1500 g birth weight was split by median gestational age (28 weeks).

Reference values of preterm infants below 1500 g birth weight differ grossly from adult reference data.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---------------------------------|
| aPTT | Aktivierte Thromboplastinzeit |
| AGA | Appropriate for Gestational Age |
| AT-III | Antithrombin-III |
| CRIB | Clinical Risk Index for Babies |
| CrP | C-reaktives Protein |
| FG | Frühgeborenes |
| IGF-1 | Insulin-like Growth Factor 1 |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| IUGR | Intrauterine Growth Restriction |
| IVH | Intraventrikuläre Hämorrhagie |
| PDA | Patent Ductus Arteriosus |
| PT | Prothrombin Time |
| PVL | Periventrikuläre Leukomalazie |
| RDS | Respiratory Distress Syndrome |
| RG | Reifgeborenes |
| ROP | Retinopathy of prematurity |
| SGA | Small for Gestational Age |
| SSW | Schwangerschaftswochen |
| TPZ | Thromboplastinzeit |
| VLBW | Very Low Birth Weight |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung | 6 |
| 1.1 Die Bedeutung der globalen Gerinnungsparameter | 6 |
| 1.1.1 <i>Antithrombin-III</i> | 6 |
| 1.1.2 <i>Fibrinogen</i> | 7 |
| 1.1.3 <i>Thromboplastinzeit (synonym: Prothrombinzeit)</i> | 8 |
| 1.1.4 <i>Aktivierte partielle Thromboplastinzeit</i> | 8 |
| 1.2 Die globalen Gerinnungswerte Frühgeborener..... | 9 |
| 1.3 Neonatale Krankheitsbilder | 12 |
| 1.3.1 <i>RDS (Respiratory Distress Syndrome, Atemnotsyndrom [ANS])</i> | 12 |
| 1.3.2 <i>PDA (Patent Ductus Arteriosus)</i> | 12 |
| 1.3.3 <i>PVL (Periventrikuläre Leukomalazie)</i> | 13 |
| 1.3.4 <i>IVH (Intraventrikuläre Hämorrhagie)</i> | 14 |
| 1.3.5 <i>ROP (Retinopathy of prematurity, Retinopathia praematurorum [RPM])</i> | 14 |
| 1.4 Fragestellung | 15 |
| 2 Material und Methoden | 16 |
| 2.1 Material..... | 16 |
| 2.2 Methoden..... | 17 |
| 3 Ergebnisse | 19 |
| 3.1 Charakteristika der untersuchten Population..... | 19 |
| 3.2 Globale Gerinnungsparameter | 20 |
| 3.3 Korrelation der Gerinnungsparameter mit epidemiologischen Faktoren | 21 |
| 3.3.1 <i>Übersicht</i> | 21 |
| 3.3.2 <i>Gerinnungsparameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter</i> | 22 |
| 3.4 Bedeutung des Respiratory Distress Syndrome | 25 |
| 3.5 Bedeutung weiterer neonataler Krankheitsbilder..... | 27 |
| 4 Diskussion | 28 |
| 5 Literaturverzeichnis | 33 |
| 6 Abbildungsverzeichnis | 38 |
| 7 Tabellenverzeichnis | 39 |
| 8 Lebenslauf | 40 |
| 9 Danksagung | 40 |
| 10 Eidesstattliche Erklärung | 42 |

1 Einleitung

Es gibt kaum Daten über die Normalwerte der Gerinnungsparameter bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (VLBW, very low birth weight) (Aronis 1998). Es handelt sich um ein dynamisches System, welches sich schrittweise entwickelt, bis es dem Status beim Erwachsenen entspricht (Reverdiau-Moalic 1996, Andrew 1987). Die Mechanismen der Hämostase sind erst in einem Alter von etwa sechs Lebensmonaten voll ausgereift (Gibson 1989). Einer der wichtigsten Zwecke der Referenzwerte für Frühgeborene ist es, die Diagnose einer spezifischen kongenitalen oder erworbenen Koagulopathie in dieser Patientengruppe stellen zu können (Andrew 1988).

1.1 Die Bedeutung der globalen Gerinnungsparameter

1.1.1 Antithrombin-III

Antithrombin-III (AT-III) ist ein Glykoprotein mit einer Molekularmasse von 58,2 kDa und wird in der Leber synthetisiert. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 2,4 Tagen. Es gehört in die Gruppe der Serinprotease-Inhibitoren und hemmt sowohl die Aktivität des Thrombins als auch einiger Gerinnungsfaktoren (F IX, X, XI, XII; Bassler 2006, Patnaik 2008). Seine Fähigkeit, Thrombin und Faktor Xa zu hemmen wird durch die Interaktion mit Heparin potenziert (Niessen 1996). Außerdem besitzt AT-III die Fähigkeit mittels verschiedener Signalwege die Blutgerinnung zu limitieren (Bassler 2006, Patnaik 2008).

AT-III-Mangel:

Bei dem Krankheitsbild des angeborenen Antithrombin-Mangels kommt es aufgrund einer Nonsense- oder Missense-Mutation zum Inhibitormangel, was zu einer verminderten Inaktivierung von Thrombin und den o.g. Gerinnungsfaktoren führt. Die Prävalenz der autosomal-dominanten Erkrankung liegt bei 1:500 bis 1:5000. Man unterscheidet zwischen quantitativem (Typ I) und qualitativem (Typ II) Mangel (Patnaik 2008, Lane 1996, Walker 1990).

Während der angeborene Mangel eher selten auftritt, kann man den erworbenen Mangel bei Patienten mit Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom, Sepsis, Polytrauma, großen Verbrennungen und nach großen Operationen, insbesondere nach

kardiologischen Eingriffen gehäuft beobachten (Bernet-Buettiker 2006, Patnaik 2008).

Klinisch manifestiert sich der Inhibitormangel in einem signifikant erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse, insbesondere tiefe Venenthrombosen der Extremitäten und Pulmonalembolien. Infolgedessen erleiden die Hälfte der Patienten mit AT-III Mangel bis zum 50. Lebensalter ein venöses thromboembolisches Ereignis (Patnaik 2008, Lane 1996).

AT-III bei Sepsis:

In den frühen Phasen der Sepsis verringert sich die Konzentration des AT-III aufgrund verminderter Synthese, vermehrtem Verbrauch und seiner Bindung innerhalb von Thrombin-Antithrombin-Komplexen (Ersoy 2007). Es ist bekannt, dass das Hämostasesystem des Neugeborenen und Frühgeborenen zur Hyperkoagulabilität neigt. Während einer Sepsis verstärkt sich diese, was sich in einem Abfall von AT-III, Protein C und Protein S zeigt (Beshlawy 2010).

Mehrere Studien konnten bei Sepsis und Trauma eine verminderte AT-III-Aktivität nachweisen, welche als prognostischer Aussagewert in Bezug auf die Mortalität gewertet werden konnte. Auch bei der neonatalen Sepsis korreliert eine niedrige initiale AT-III-Konzentration mit einer erhöhten Mortalität (Ersoy 2007). Daraus wurde gefolgert, dass eine Substitution von AT-III die unkontrollierte disseminierte intravasale Gerinnung unterbrechen könnte (Harper 1992). Die Metaanalyse von 20 randomisierten klinischen Studien konnte keine Reduktion der Mortalität kritisch kranker Patienten nachweisen. Im Gegenteil: Bei der Subgruppe „pädiatrische Patienten“ war die Mortalität, bei der Subgruppe „spezifische Komplikationen“ die Hirnblutungsrate erhöht, wenngleich die Effekte nicht signifikant waren (Afshari 2008).

1.1.2 Fibrinogen

Fibrinogen ist ein Glykoprotein mit einer Molekularmasse von 340 kDa. Es wird vorrangig in der Leber gebildet (Vu 2003). Fibrinogen ist ein Akut-Phase-Protein und steigt u.a. bei Entzündungen sehr schnell an (Dörner 2006). Die löslichen Fibrinogenmoleküle bilden in Gegenwart von Thrombin und Calcium ein Fibrinnetz, das zum Beispiel bei Gefäßwandverletzungen aggregierte Thrombozyten bindet. Durch die adhärennten Thrombozyten kommt es zu einer Stabilisierung des Fibrinnetzes und zur Ausbildung eines Thrombus (Thomas 2008).

Das in der fetalen Leber ab der 5.-6. Embryonalwoche synthetisierte Fibrinogen macht das Fetalblut erst ab der 11. Schwangerschaftswoche gerinnbar. Fetale Plasmawerte sind erheblich niedriger als die des reifen Neugeborenen, bei denen die Konzentration von Fibrinogen nicht vermindert ist. Beim Neugeborenen findet in den ersten Lebenswochen ein Anstieg der Fibrinogen-Konzentration über die bei Erwachsenen beobachteten Werte statt. Danach gleichen sich die Werte an die der Erwachsenen an (Thomas 2008, Ignjatovic 2011). Das Fehlen von Fibrinogen wurde beschrieben (Afibrinogenämie) und führt zur neonatalen Hämorrhagie (Gibson 1989, Al-Mondhiry 1994).

1.1.3 Thromboplastinzeit (synonym: Prothrombinzeit)

Die Thromboplastinzeit (TPZ) erfasst einen Mangel an Faktoren des extrinsischen Gerinnungssystems sowie der gemeinsamen Endstrecke. Die TPZ wird durch die Aktivität der Faktoren II, V, VII und X beeinflusst (Thomas 2008, Dörner 2006). Es bestehen allerdings Zweifel über die Aussagekraft der TPZ über okkulte Gerinnungsstörungen (Shaw 2008).

Da die mit der TPZ gemessenen Faktoren in der Leber gebildet werden, ist die TPZ ein sensitiver Parameter zur Beurteilung der hepatischen Proteinsyntheseleistung und zur Abschätzung eines akuten Leberparenchymschadens (Thomas 2008).

Eine erniedrigte TPZ kann auch frühzeitig auf einen Vitamin-K-Mangel hinweisen, da der Vitamin-K-abhängige Faktor VII nur eine Halbwertszeit von ca. 7 Stunden hat. Andere Gerinnungstests wie die aPTT weisen erst später Veränderungen auf. Durch einen Vitamin-K-Mangel in den ersten zwei Lebenswochen kommt es zu TPZ-Werten < 10 %, da die TPZ drei von vier Vitamin-K-abhängigen Faktoren misst (Thomas 2008, Dörner 2006).

1.1.4 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) erfasst Faktorenmängel des intrinsischen Systems und der gemeinsamen Endstrecke. Eine Verlängerung weist auf einen Mangel der Faktoren II, V, VIII, IX, X, XI, XII und Fibrinogen hin. Dies kann Ausdruck einer Lebersynthesestörung, Verbrauchskoagulopathie, eines Vitamin-K-Mangels sein oder auf die Anwesenheit von Phospholipidantikörpern (Lupusantikoagulation) hinweisen.

In den ersten Lebenstagen kann es zur einer Verlängerung der aPTT in Folge des Mangels der Faktoren des Prothrombinkomplexes kommen (Thomas 2008, Dörner 2006).

1.2 Die globalen Gerinnungswerte Frühgeborener

In den folgenden Studien wurden die vier globalen Gerinnungsparameter bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen untersucht.

Andrew et al. 1988

Die Autoren untersuchten die postnatale Entwicklung des Gerinnungssystems gesunder Frühgeborener über einen Zeitraum von sechs Monaten. Ziel der Arbeit war es, für dieses Patientenkollektiv Referenzwerte zu erstellen. Die Gerinnungsparameter Prothrombin und Fibrinogen ähnelten denen von Erwachsenen, wohingegen die aPTT beim Frühgeborenen deutlich verlängert ist. Die Inhibitoren der Gerinnung (u.a. AT-III) waren am ersten Lebenstag um mehr als 50 % niedriger als die der Erwachsenen.

Reverdiau-Moalic et al. 1996

An gesunden menschlichen Föten (19 - 38 Schwangerschaftswoche) wurden die Konzentrationen von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren bestimmt. Bei einem Gestationsalter < 30 SSW waren Prothrombin und aPTT bedeutend verlängert, was u.a. auf eine niedrige Fibrinogenkonzentration zurückgeführt wurde. Die niedrige Fibrinogenkonzentration nähert sich in den ersten Lebenswochen denen Erwachsener an. Die Konzentration der Gerinnungsinhibitoren (u.a. AT-III) befanden sich allesamt auf niedrigen Niveaus, welche sich bis zum Ende der Schwangerschaft auch hielten.

Mitsiakos et al. 2010

Mitsiakos und Mitarbeiter haben bei der Erhebung der verschiedenen Gerinnungswerte zwischen dystrophen und eutrophen Neugeborenen lediglich einen signifikanten Unterschied bei der Fibrinogenkonzentration gemessen, die anderen globalen Gerinnungsparameter (AT-III, aPTT, TPZ) zeigten keine größenspezifischen Unterschiede.

Nako et al. 1997

Nako und Mitarbeiter untersuchten die Konzentration von Fibrinogen und AT-III bei Reifgeborenen und VLBW-Frühgeborenen. Lediglich für AT-III konnten bei VLBW-Kindern signifikant niedrigere Werte gefunden werden.

Aronis et al. 1998

Hier wurden die Gerinnungswerte VLBW-Neugeborener, die weitgehend gesund waren mit solchen verglichen, die an einem RDS oder an einer Sepsis erkrankt waren. Die VLBW-Neugeborenen mit RDS zeigten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen eine statistisch längere Thromboplastinzeit und aPTT sowie eine niedrigere AT-III-Aktivität. Die Fibrinogenkonzentrationen der Kinder mit und ohne RDS unterschieden sich nicht.

Cade et al. 1969

Bei der Untersuchung der plazentaren Barriere von Koagulationsfaktoren wurden die Prothrombinzeit, die aPTT und die Fibrinogenkonzentration von Frühgeborenen gemessen und mit Gestationsalter und Geburtsgewicht korreliert. Mit steigendem Gestationsalter und Geburtsgewicht sanken alle drei Gerinnungsparameter.

Van den Berg et al. 1989

In einer prospektiven Studie wurde die Bedeutung des AT-III als Vorhersagewert für das Auftreten eines Respiratory Distress Syndrome (RDS) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei Frühgeborenen < 30 SSW mit AT-III-Konzentrationen < 0,3 U/ml ein signifikant erhöhtes Risiko für ein RDS bestand. Dahingegen konnte keine Korrelation für das Auftreten einer intraventrikulären Hämorrhagie gefunden werden.

Brangenberg et al. 1997

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen niedrigen AT III Konzentrationen und der IVH. Nach Substitution von AT III unmittelbar nach der Geburt zeigten die Frühgeborenen eine niedrigere Inzidenz für das Auftreten einer Hirnblutung.

Die nachfolgende Übersicht stellt die o.g. Studien mit ihren relevanten Ergebnissen dar.

Tabelle 1: Übersicht der globalen Gerinnungswerte Frühgeborener (Abk. s. S. 4)

| Erstautor, Jahr | Population | n | Ergebnisse der Studien | | | |
|------------------------|--|---|--|--|--|---|
| Andrew, 1988 | 30 - 36 SSW | 137 | AT-III (U/ml): 0,38 (0,14-0,62) | aPTT (s): 53,6 (27,5-79,4) | Fibrinogen (g/l): 2,43 (1,50-3,73) | TPZ (s): 13,0 (10,6-16,2) |
| Aronis, 1998 | VLBW | 68, davon 16 gesund (Gruppe 1), 28 mit RDS (Gruppe 2), 24 mit Sepsis (Gruppe 3) | AT-III (mg/dl): 1 15 ± 3,4 2 11 ± 3,7 3 15 ± 5,0 | aPTT (s): 34,5 ± 4,6 52,5 ± 16,9 41,2 ± 12,7 | Fibrinogen (mg/dl): 292 ± 99 233 ± 116 294 ± 127 | TPZ (s): 12,4 ± 1,3 16,6 ± 3,6 15,2 ± 4,8 |
| Brangen-berg, 1997 | ≤ 32 SSW | 103, davon 84 VLBW (Mittelwerte bei 25 FG) | AT-III (%): 40 (20-72) | aPTT (s): 76 (43- >150) | Fibrinogen -/- | TPZ (%): 65 (24-104) |
| Cade, 1969 | 26 - 37 SSW | 35, Gruppe 1: < 29 SSW, Gruppe 2: 29 - 32 SSW, Gruppe 3: 33 - 34 SSW, Gruppe 4: 35 - 36 SSW | AT-III 1 -/- 2 -/- 3 -/- 4 -/- | KPTT (s): 147 ± 42 104 ± 41 100 ± 50 73 ± 19 | Fibrinogen (mg/dl): 224 ± 187 267 ± 146 179 ± 83 185 ± 72 | TPZ (s): 35,4 ± 21,6 21,8 ± 12,8 17,9 ± 4,2 16,3 ± 2,3 |
| Mitsiakos, 2010 | < 37 SSW | 139, davon 68 SGA (Gruppe 1), 71 AGA (Gruppe 2) | AT-III (%): 1 37,2 ± 11,0 2 39,0 ± 13,7 | aPTT (s): 51 ± 11 51 ± 12 | Fibrinogen (mg/dl): 158 ± 46 183 ± 80 | TPZ (s): 16,6 ± 2,1 16,4 ± 1,98 |
| Nako, 1997 | VLBW und < 32 SSW | 45, davon 14 mit Asphyxie (Gruppe 1), 50 Reifgeborene (Gruppe 2) | AT-III (%): 1 26,5 ± 5,7 2 45,9 ± 8,6 | aPTT -/- -/- | Fibrinogen (g/l): 1,3 ± 1,0 1,5 ± 0,8 | TPZ -/- -/- |
| Reverdiau-Moalic, 1996 | Feten 19 - 23 SSW (1) 24 - 29 SSW (2) 30 - 38 SSW (3) | 285, Gruppe 1: n=20 Gruppe 2: n=22 Gruppe 3: n=22 | AT-III (%): 1 20,2 (12-31) 2 30,0 (20-39) 3 37,1 (24-55) | aPTT (s): 168,8 (83-250) 154,0 (87-210) 104,8 (76-128) | Fibrinogen (g/l): 0,85 (0,57-1,50) 1,12 (0,65-1,65) 1,35 (1,25-1,65) | TPZ (s): 32,5 (19-45) 32,2 (19-44) 22,6 (16-30) |
| Van den Berg, 1989 | FG (25+6. - 34 SSW) | 81, davon 24 mit RDS | AT-III (U/ml): FG 0,35 (0,19-0,62) RDS 0,23 (0,12-0,39) | aPTT -/- -/- | Fibrinogen -/- -/- | TPZ -/- -/- |

KPTT: Kaolin aktivierte Thromboplastinzeit

1.3 Neonatale Krankheitsbilder

Die nachfolgenden Krankheitsbilder weisen eine hohe Inzidenz bei Frühgeborenen auf und werden daher näher auf einen möglichen Zusammenhang des vermehrten Auftretens mit dem unreifen Hämostasesystem des Frühgeborenen untersucht.

1.3.1 RDS (*Respiratory Distress Syndrome, Atemnotsyndrom [ANS]*)

Das Respiratory Distress Syndrome (RDS) ist eine akute Lungenerkrankung des Frühgeborenen mit charakteristischen Merkmalen wie Atelektasen, Lungenödem und hyalinen Membranen. Als Hauptursache für die Entwicklung eines RDS gilt der Surfactant-Mangel in der unreifen Lunge (Bassler 2006). Das Risiko lässt sich durch pränatale Lungenreife-Induktion mit Glukokortikoiden verringern (Roberts 2006).

Das Atemnotsyndrom betrifft fast ausschließlich Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 35 SSW (< 2000 g Geburtsgewicht). Die Prävalenz steigt mit fallendem Gestationsalter und beträgt unterhalb der vollendeten 28. SSW > 90 % (Wauer 2010).

Intraalveoläre Fibrinablagerungen als Folge der Gerinnungsaktivierung und ineffektiven Fibrinolyse verursachen sehr wahrscheinlich die respiratorische Insuffizienz, da das Fibrin als Hauptkomponente hyaliner Membranen erheblich zur Inaktivierung des Surfactant beiträgt (Brus 1994, Gursoy 2008).

Bei Neugeborenen mit RDS ist u.a. das Antithrombin-III im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (Peters 1984, van den Berg 1989). Sehr niedrige AT-III-Werte sind assoziiert mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung bei RDS-Kindern und deuten darauf hin, dass ein AT-III-Mangel ein schlechtes Outcome voraussagt (Peters 1984). Dabei gibt es keine signifikanten Unterschiede in den Konzentrationen bei denen, die verstorben sind und jenen, die überlebt haben (Van den Berg 1989).

Durch die Lungenreifeinduktion und die Gabe von Surfactant seit Anfang der 1990er Jahre konnte die Mortalität und Morbidität des RDS signifikant reduziert werden (Schmidt 1998, Fulia 2003, Bassler 2006, Wauer 2010).

1.3.2 PDA (*Patent Ductus Arteriosus*)

Der Ductus Arteriosus verbindet im fetalen Kreislauf den proximalen Teil der Aorta descendens mit dem Hauptstamm der A. pulmonalis. Es handelt sich embryologisch

gesehen um den distalen Anteil des sechsten Kiemenbogens. Die Funktion des Ductus Arteriosus besteht in der Umleitung des Rechtsherzvolumens unter Umgehung des Lungenkreislaufs direkt in den Körperkreislauf. Die Durchgängigkeit wird u.a. durch die vasodilatative Wirkung von Prostaglandin E2 und Prostazyklin (PGI2) gewährleistet. Normalerweise verschließt sich diese Verbindung kurz nach der Geburt, da eine abrupte Steigerung des Sauerstoffpartialdrucks zum Abfall der Konzentration der Prostaglandine führt. Der funktionelle Verschluss ist gewöhnlich nach 24 - 48 Stunden nach Geburt abgeschlossen. Letztlich verbleibt nur ein Ligamentum arteriosum (Schneider 2006).

Die Inzidenz des PDA steigt mit sinkendem Gestationsalter, bei Frühgeborenen < 25 SSW liegt die Inzidenz bei etwa 70 % (Dagle 2009). Frühgeborene weisen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre eine hohe Rate für Spontanverschlüsse auf (Clyman 2007).

1.3.3 PVL (*Periventrikuläre Leukomalazie*)

Die Periventrikuläre Leukomalazie ist die häufigste Ursache für die infantile Zerebralparese und für kognitive Defizite bei Frühgeborenen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz der PVL eine starke Korrelation zur Frühgeburtlichkeit aufweist (Deng 2008).

Pathologisches Korrelat der PVL sind einerseits die fokalen Nekrosen in Teilen der weißen Substanz mit Verlust zellulärer Komponenten und andererseits diffus in der weißen Substanz verbreiteter Schwund bestimmter Oligodendrozyten (pre-OLs) sowie Astroglie und mikrogliale Infiltration. Man unterscheidet die zystische von der nicht-zystischen PVL (Khwaja 2008).

Bei Frühgeborenen sind vor allem die unreifen Oligodendrogliazellen in der weißen Substanz und die Subplateneuronen unmittelbar unter dem Neocortex besonders verletzlich, was zum klinischen Bild der Periventrikulären Leukomalazie führt. Besonders Frühgeborene < 32 SSW sind gefährdet, Blutungen der germinalen Matrix zu erleiden, welche oftmals in Verbindung mit einer PVL auftreten. Bei Einbruch in das Ventrikelsystem mit resultierendem Hydrozephalus könnte dann die Klinik der spastischen Diplegie verstärkt werden (Deng 2008).

1.3.4 IVH (*Intraventrikuläre Hämorrhagie*)

Die intraventrikuläre Hämorrhagie ist eine Gehirnblutung, die fast ausschließlich Frühgeborene betrifft (Beverley 1984). Daher schlägt die American Academy of Neurology Practice Parameter for "Neuroimaging of the Neonate" ein zweizeitiges Ultraschall-Screening für alle Frühgeborenen < 30 SSW vor (Mc Crea 2008).

Die Mehrzahl der Hämorrhagien entwickelt sich in der subependymalen gerinalen Matrix. Ursächlich dafür sind unreifeassoziierten Faktoren, wie für Noxen anfällige Kapillargefäße und gestörte vaskuläre Autoregulation, aber auch eine veränderte Gerinnung, wie sie vor allem bei Koagulopathien zu finden ist. Zusätzliche Risikofaktoren sind Gerinnungsveränderungen bei Frühgeborenen mit RDS und Sepsis. Nach der 34 SSW sind für die IVH andere Faktoren (wie Pneumothorax, Hypervolämie und Hypertonie) prädisponierend. Neugeborene mit niedriger AT-III-Aktivität weisen eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von IVH auf (Brangenberg 1997, Schmidt 1998, Fulia 2003, Bassler 2006). Nach Substitution von AT-III unmittelbar nach der Geburt zeigten die Frühgeborenen eine niedrigere Inzidenz für das Auftreten einer Hirnblutung (Brangenberg 1997).

1.3.5 ROP (*Retinopathy of prematurity, Retinopathia praematurorum [RPM]*)

Die Frühgeborenenretinopathie ist eine proliferative retinale Gefäßerkrankung, bei der durch lokale Ischämien in noch avaskulären Arealen Gefäßneubildungen entstehen (Jandeck 2009). In den industrialisierten Ländern gehört die ROP immer noch zu den häufigsten Erblindungsursachen im frühen Kindesalter (Schwarz 2011).

Das Risiko der ROP für VLBW-Frühgeborene beträgt 27 - 40 %, wobei ca. 3 - 9 % aller Frühgeborenen < 32 SSW ein behandlungsbedürftiges Stadium entwickeln. Ein Screeningverfahren zur Erfassung der Erkrankung sieht ophthalmologische Untersuchungen aller Frühgeborener < 32 SSW bzw. auffälliger Frühgeborener zwischen der 32 - 36 SSW vor (Jandeck 2009).

Als Ursache der Erkrankung gilt ein für die reifeabhängige Vaskularisierung der Retina zu hoher Sauerstoffpartialdruck, der bei Geburt von etwa 30 - 35 torr (fetaler Partialdruck) auf 60 - 80 torr ansteigt (Schwarz 2011).

1.4 Fragestellung

An der Freien Universität wurde 1991 im Klinikum Steglitz, dem späteren Universitätsklinikum Benjamin Franklin, eine weitere Kinderklinik mit Neonatologie gegründet, die 2003 mit der Klinik für Neonatologie im Virchow-Klinikum zusammengelegt wurde. 2008 erfolgte die Vereinigung aller Neonatologien der Universitätsmedizin Charité Berlin zu einer gemeinsamen Einrichtung von der Freien Universität (FU) Berlin und der Humboldt-Universität (HU) Berlin (neonatalogie.charite.de/ueber_uns/geschichte).

Durch die Etablierung unterschiedlicher Abläufe in der postnatalen Versorgung von VLBW-Frühgeborenen an den beiden neonatologischen Charité-Standorten Mitte und Virchow ergeben sich Fragen über den Nutzen und die eventuellen Konsequenzen verschiedener Routineverfahren. Am Standort in Mitte wird bei Neugeborenen < 1500 g standardmäßig eine Blutentnahme am ersten Lebenstag durchgeführt, die der Erfassung unterschiedlicher Laborparameter, u.a. der globalen Gerinnungsparameter Antithrombin-III, aPTT, TPZ und Fibrinogen, dient. Dahingegen wird am Standort Virchow-Klinikum bisher keine Routine-Blutentnahme bei VLBW-Frühgeborenen durchgeführt.

Um die Feststellung potentieller Abnormalitäten in der Gerinnung zu erleichtern, ist es notwendig zunächst einmal für dieses Patientenkollektiv Normal- bzw. Referenzwerte zu erstellen.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Für diese retrospektive Studie wurden Patienten aus der Charité Campus Mitte, die im Zeitraum September 2003 bis Dezember 2007 geboren wurden, eingeschlossen. Alle Frühgeborenen (< 37 Schwangerschaftswoche) mit einem Geburtsgewicht unter 1500g (vlbw, very low birth weight) sind mit ihren entsprechenden epidemiologischen Daten hierfür aufgelistet worden.

Zu den rekrutierten Patienten lassen sich entsprechende Fallnummern anhand des Namens und des Geburtstags in der Datenbank der Charité Campus Mitte auf der Neonatologie Station 108i finden. Mit diesen krankenhausinternen Fallnummern ist eine Anforderung an das Labor gestellt worden, die globalen Gerinnungsparameter (AT-III, aPTT, Fibrinogen und TPZ) am ersten Lebenstag sowie die Infektionsparameter (C-reaktives Protein, Interleukin-6) der ersten Lebenswoche zu erhalten.

Als Einschlusskriterium für die globalen Gerinnungsparameter gilt eine Blutentnahme innerhalb der ersten sechs Lebensstunden. Für diesen Zweck ist die Geburtszeit der einzelnen Patienten aus den Geburtenbüchern für die Jahre 2005, 2006 und 2007 sowie aus der Datenbank KIM für die Jahre 2003 und 2004 ermittelt worden. Hierfür ist der Familienname der Mutter sowie der Entbindungstag in den Computer eingegeben worden bzw. wurde in den Geburtenbüchern manuell gesucht. Zur Kontrolle der Übereinstimmung bei unterschiedlichen Nachnamen von Patient und Mutter ist zusätzlich das Geburtsgewicht überprüft worden sowie der Arztbrief des Patienten mit Angabe des mütterlichen und kindlichen Namens geöffnet worden.

Eine Archivanfrage ist in gesonderten Fällen gestellt worden, bei denen laut Labor keine Datensätze zur Gerinnung vorhanden waren. Die Einsicht in die Akten hat dies in jedem Einzelfall bestätigt.

Die Sammlung der CRIB-Scores (Clinical Risk Index for Babies) ist durch eine Suchmatrize in der Datenbank der Charité-Campus Mitte erfolgt, bei der als Suchkriterien das Geburtsgewicht < 1500 g sowie der Geburtszeitraum September 2003 bis Dezember 2007 eingegeben worden. Daraufhin hat der Computer eine Liste aller entsprechenden Neugeborenen mit ihren CRIB-Scores generiert.

Zur Vergleichbarkeit der Reife der Neugeborenen ist jeweils die Perzentile ermittelt worden. Hierfür ist zunächst das exakte Gestationsalter aus Gestationswoche und Gestationstagen errechnet worden. Zusammen mit dem Geburtsgewicht erlaubt die Kombination die Angabe einer Perzentile. Die Perzentilentabellen für Mädchen und Jungen wurden freundlicherweise von Dr. Voigt aus Rostock zur Verfügung gestellt.

Die Übersicht in Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Patientenrekrutierung:

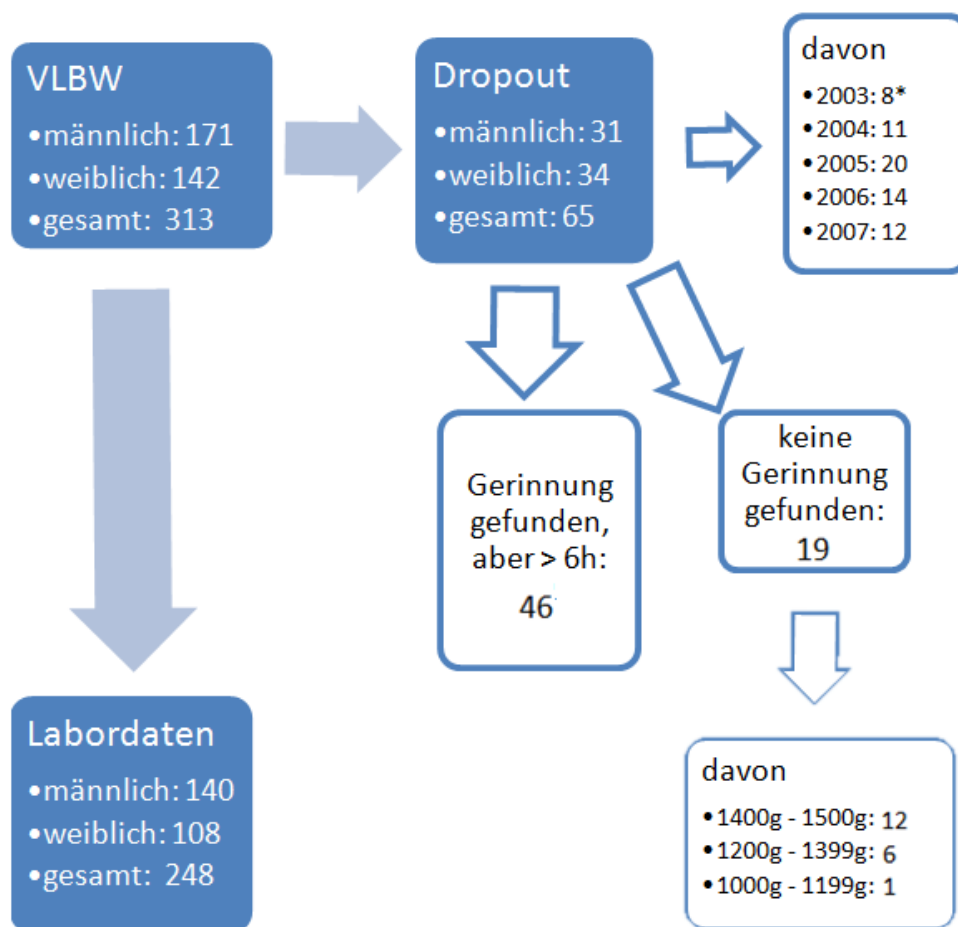


Abbildung 1: Rekrutierung der Patienten (* September 2003-Dezember 2003)

2.2 Methoden

Zur statistischen Auswertung der Populations- und Labordaten sind die Statistikprogramme STATGRAPHICS plus 5.0 (1994 - 2000 Statistical Group Corp.)

und MedCalc (Version 11.5.1.0, 1993 - 2011 MedCalc Software bvba) verwendet worden.

Zur Beschreibung der Population wurde eine One-Variable-Analysis durchgeführt, welche die zu untersuchenden Daten zusammenfasst (Tabelle 2).

Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (One Way ANOVA) wurde der Einfluss eines Merkmals auf jeweils einen globalen Gerinnungsparameter ermittelt. Der F-Test untersucht hierbei signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der unabhängigen Variable. P-Werte $< 0,05$ werden als signifikant erachtet (Tabelle 3a). Die Korrelationsmatrix (Multiple-Variabel-Analysis) analysiert den Zusammenhang zwischen quantitativen Daten und den Labordaten (Tabelle 3b).

Zur Ermittlung von Faktoren, die einen signifikanten Effekt auf die Werte der globalen Gerinnungsparameter ausüben, wurde die Multifactor ANOVA durchgeführt. Nach Elimination des Einflusses möglicher Störgrößen (confounder) wurden erneut statistische Signifikanzen überprüft. Zusätzlich kann die Interaktion der einzelnen Faktoren zueinander berechnet werden. Der F-Test erlaubt die Identifizierung aller signifikanter Einflussgrößen (Tabelle 5).

In einer Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurve wird die Sensitivität als Funktion der falsch negativen Rate (100-Spezifität) aufgezeichnet. Die Graphik weist korrespondierende Sensitivitäts-/ Spezifitätswerte auf und berechnet dasjenige Paar, für das die größte Area under Curve (AUC) gilt. Der jeweils resultierende Schwellenwert kann fortan als cut-off-Wert für die globalen Gerinnungswerte genutzt werden (Tabelle 6a).

Zur Beschreibung der Beziehung zwischen den neonatalen Krankheitsbildern (RDS, PDA, PVL, IVH, NEC, ROP) und den globalen Gerinnungsparametern mit ihren cut-off-Werten wurde eine Multiple Regression durchgeführt. Durch die schrittweise Eliminierung (F-to-remove value) einzelner Krankheitsbilder kann die Analyse diejenigen Erkrankungen identifizieren, die im statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Laborwerten stehen. Das Bestimmtheitsmaß (R-Squared statistic) zeigt an, inwiefern die Variabilität der globalen Gerinnungsparameter durch ein Regressionsmodell erklärbar ist (Tabelle 6b).

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der untersuchten Population

In die Untersuchung wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1500 g (248 VLBW-Frühgeborene) eingeschlossen, die im Zeitraum von September 2003 bis Dezember 2007 in der Charité Campus Mitte geboren wurden.

Die Ergebnisse werden als Median und der Spannweite (Range) sowie der 10. und 90. Perzentile oder als Prozentangabe dargestellt.

Tabelle 2a: Beschreibung der untersuchten Population: Demographische Daten und Geburt

| | n | | Range | 10./ 90. Perzentile |
|---------------------------|-----|------|-------------|---------------------|
| Geschlecht (männlich; %) | 248 | 56,5 | | |
| Geburtsgewicht (Median) | 248 | 980 | 400 - 1495 | 590 / 1410 |
| Gestationsalter (Median) | 248 | 28,1 | 23,3 - 34,6 | 25 / 32 |
| Gewichtsporzente (Median) | 248 | 33,0 | 0 - 94 | 4 / 72 |
| CRIB Score (Median) | 244 | 4,0 | 0 - 18 | 1 / 10 |
| Vaginale Entbindung (%) | 248 | 23,4 | | |
| Multipara (%) | 248 | 39,9 | | |
| Mehrlinge (%) | 248 | 32,3 | | |

Zur Einschätzung der Morbidität wurden sowohl Labordaten als auch klinische Parameter wie z.B. der Apgar-Wert erfasst. Als Nachweis einer Infektion gelten die in der Klinik geläufigen Grenzwerte für die Infektionsparameter C-reaktives Protein und Interleukin-6.

Der CRIB (clinical risk index for babies) Score dient der Beurteilung des initialen neonatalen Risikos und wird innerhalb der ersten 12 Lebensstunden erfasst (Cockburn 1993). Ein CRIB-Score > 6 eignet sich mit einer Spezifität von 87,3 % und einer Sensitivität von 47,7 % als Vorhersagewert für die Mortalität (Bührer 2000).

Tabelle 2b: Beschreibung der untersuchten Population: Morbidität

| Parameter | n | |
|-----------------------------|-----|-------|
| Infektionsparameter | | |
| IL-6 > 150 µg/l (%) | 232 | 17,67 |
| CrP > 1,5 mg/dl (%) | 241 | 2,90 |
| CRIB Score > 6 (%) | 244 | 34,43 |
| IUGR (< 10. Perzentile) (%) | 248 | 21,77 |
| 5'-Apgar < 6 (%) | 248 | 18,95 |
| RDS (%) | 248 | 70,16 |
| PDA (%) | 248 | 36,29 |
| PVL (%) | 248 | 7,26 |
| ROP (%) | 222 | 11,26 |
| IVH (%) | 244 | 18,85 |

Für die Krankheitsbilder ROP und IVH wurden nur die schwereren Stadien in die Statistik aufgenommen, d.h. ab Stadium 3 bei der Retinopathie und ab Stadium 2 nach Papile für die intraventrikuläre Hämorrhagie.

3.2 Globale Gerinnungsparameter

Einen Überblick über die Verteilung der Laborwerte für die Gerinnung zeigt die nachfolgende Tabelle:

Tabelle 2c: Globale Gerinnungsparameter

| | n | Median | 10./ 90. Perzentile | Range |
|--------------------|-----|--------|---------------------|--------------|
| AT-III (%) | 248 | 32,0 | 20,0/ 45,0 | 9,0 – 111,0 |
| aPTT (s) | 248 | 56,5 | 42,1 / 88,2 | 27,7 – 240,0 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 247 | 149,0 | 87,0 / 400,0 | 30,0 – 800,0 |
| TPZ (%) | 248 | 58,0 | 36,0 / 79,0 | 7,0 – 115,0 |

Für den Gerinnungsparameter aPTT lag die Bestimmungsgrenze im Labor bei 240 Sekunden, alle Werte oberhalb dieser Zeit wurden gewertet wie eine aPTT von 240 Sekunden (in 5 Fällen).

3.3 Korrelation der Gerinnungsparameter mit epidemiologischen Faktoren

3.3.1 Übersicht

Für die globalen Gerinnungsparameter wurden statistische Signifikanzen für die deskriptiven Faktoren berechnet. Alle hervorgehobenen p-Werte zeigen eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) an.

Tabelle 3: Korrelation der globalen Gerinnungsparameter mit demographischen Daten und Morbiditäten

| | AT-III | aPTT | Fibrinogen | TPZ |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Mehrling | 0,0718 | 0,3538 | 0,0239 | 0,3197 |
| Geschlecht | 0,0755 | 0,6201 | 0,1621 | 0,0893 |
| Vaginale Entbindung | 0,4547 | 0,3032 | 0,0000 | 0,5496 |
| Multipara | 0,0787 | 0,4602 | 0,0332 | 0,4167 |
| 5'-Apgar < 6 | 0,0065 | 0,0019 | 0,6948 | 0,0016 |
| IUGR | 0,0223 | 0,0269 | 0,0026 | 0,6360 |
| Crib Score > 6 | 0,0005 | 0,0188 | 0,6635 | 0,0000 |
| RDS | 0,0000 | 0,0018 | 0,3405 | 0,0000 |
| PDA | 0,0016 | 0,2789 | 0,0433 | 0,0170 |
| PVL | 0,0250 | 0,6174 | 0,8444 | 0,0311 |
| ROP \geq Grad 3 | 0,7825 | 0,0001 | 0,3246 | 0,0136 |
| IVH \geq Grad 2 | 0,0000 | 0,0271 | 0,3086 | 0,0000 |

Tabelle 3a: p-Werte für kategoriale Daten

| | AT-III | PTT | Fibrinogen | TPZ |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Geburtsgewicht | 0,0004 | 0,0186 | 0,8934 | 0,0006 |
| Perzentile | 0,0446 | 0,4180 | 0,0001 | 0,4188 |
| Gestationsalter | 0,0000 | 0,0016 | 0,0122 | 0,0000 |
| CRIB | 0,0003 | 0,0008 | 0,9144 | 0,0000 |
| CrP | 0,6210 | 0,8274 | 0,0000 | 0,3192 |
| IL-6 | 0,3731 | 0,5464 | 0,0220 | 0,1595 |

Tabelle 3b: p-Werte für metrische Daten

Keiner der genannten kategorialen Faktoren korreliert mit allen vier gemessenen Gerinnungsparametern. Die globalen Gerinnungsparameter zeigen hingegen alle eine hochsignifikante Korrelation mit dem Gestationsalter, weshalb zunächst die Erstellung der Referenzwerte abhängig von den Schwangerschaftswochen erfolgt.

3.3.2 Gerinnungsparameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter

Es wurde überprüft, ob die globalen Gerinnungsparameter (AT-III, aPTT, Fibrinogen und TPZ) mit dem Gestationsalter oder dem Geburtsgewicht korrelieren. Der Zusammenhang der Gerinnungsparameter mit dem Gestationsalter ist stärker ausgeprägt als mit dem Geburtsgewicht, weshalb auf die Darstellung der Abbildungen mit dem Geburtsgewicht verzichtet wurde.

Abbildungen 2: Regressionsgraphiken für die Gerinnungsparameter

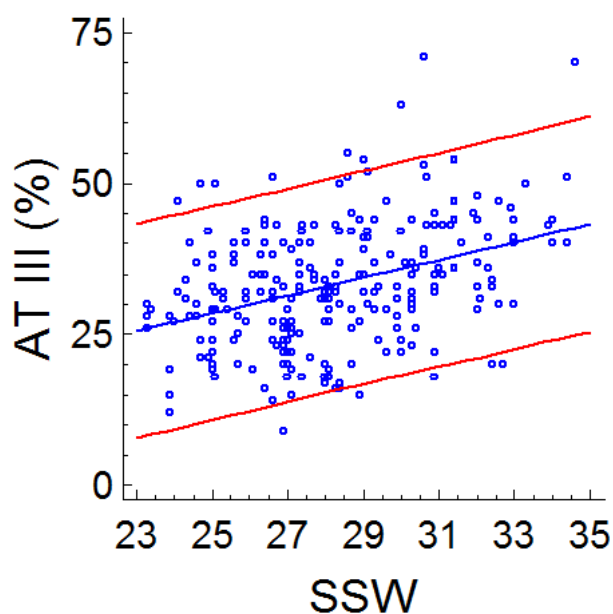


Abb. 2.1: AT III zum Gestationsalter

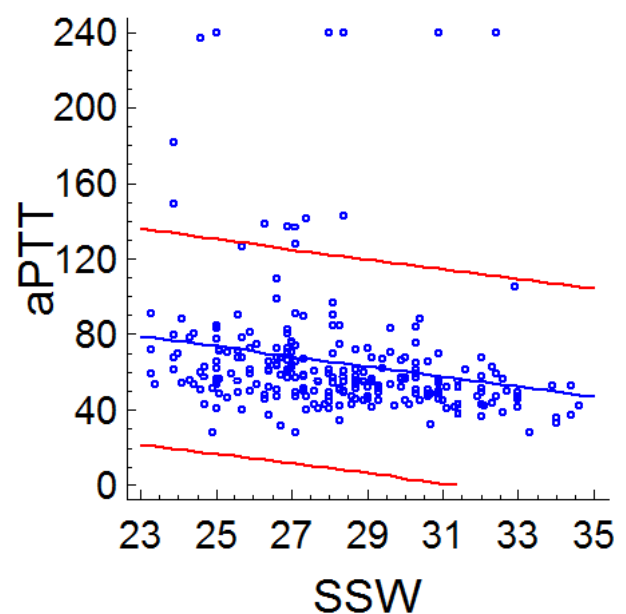


Abb. 2.2: aPTT zum Gestationsalter

Dargestellt sind die Einzelwerte und die Regressionsgerade. Die roten Linien beschreiben das 80 %-prädiktive Intervall.

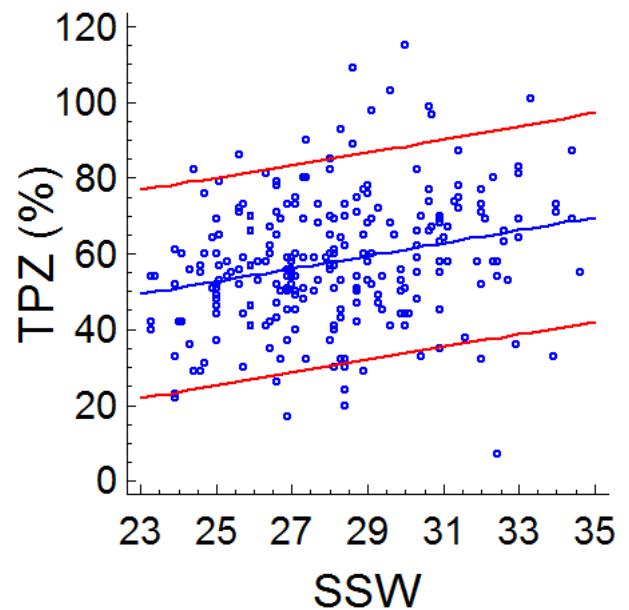
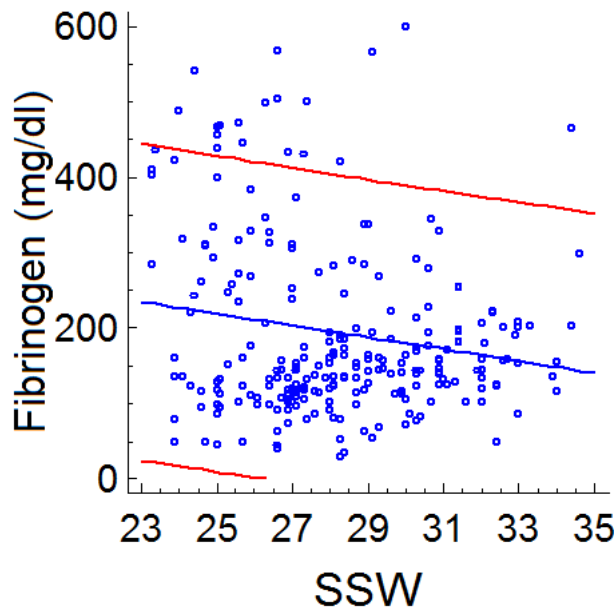


Abb. 2.3: Fibrinogen zum Gestationsalter Abb. 2.4: TPZ zum Gestationsalter
 Dargestellt sind die Einzelwerte und die Regressionsgerade. Die roten Linien beschreiben das 80 %-prädiktive Intervall.

Während reifeabhängig die Parameter Antithrombin-III und TPZ steigen, kommt es mit Zunahme der Reife zu einer Erniedrigung der aPTT und des Fibrinogens.

Alle vier Gerinnungsparameter weisen eine Korrelation zum Gestationsalter auf. Da weitere Berechnungen keinen geschlechtsspezifischen Unterschied aufweisen (AT-III: p-Wert = 0,0755; aPTT: p-Wert = 0,6201; Fibrinogen: p-Wert = 0,1621; TPZ: p-Wert = 0,0893), erfolgt keine nach Geschlecht getrennte Darstellung der Normalwerten.

Für reifeabhängige Referenzwerte ist die untersuchte Population zu klein. Deshalb wurde ein pragmatischer Ansatz gewählt und nachfolgend werden die Referenzwerte für zwei Gruppen unterschiedlicher Reife dargestellt. Als Grenze wurden 28 vollendete Wochen gewählt und somit entstanden zwei Gruppen mit je 124 Patienten.

Abbildungen 3: Globale Gerinnungswerte Frühgeborener ≤ 28 SSW und > 28 SSW

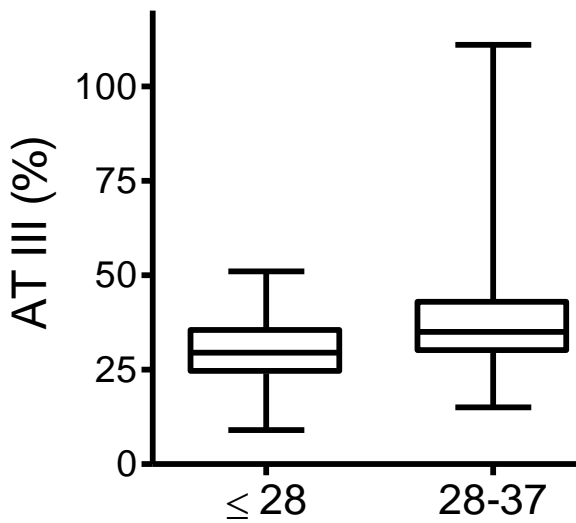


Abb. 3.1: AT-III in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $< 0,0001$)

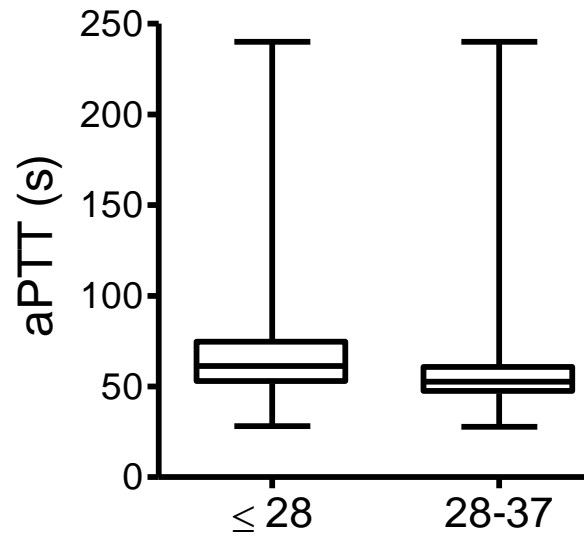


Abb. 3.2: aPTT in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $< 0,05$)

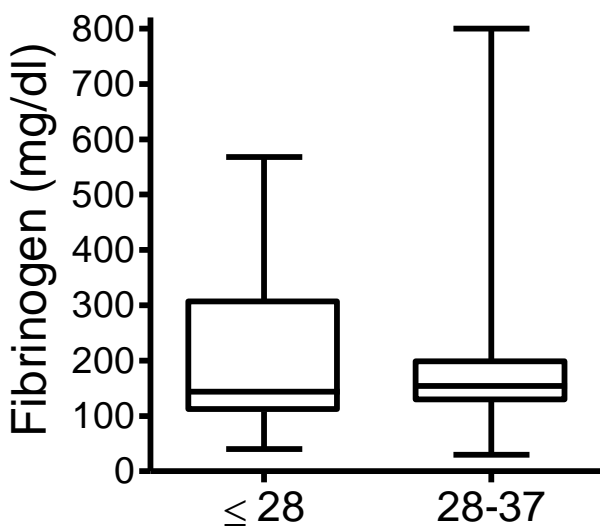


Abb. 3.3: Fibrinogen in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $> 0,05$)

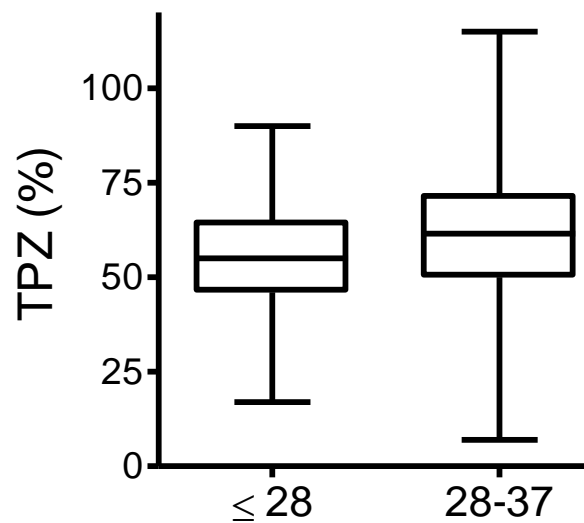


Abb. 3.4: TPZ in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $< 0,05$)

Die Aufteilung der Laborparameter nach Gestationsalter ergab für die Gerinnungsparameter Antithrombin-III, aPTT und TPZ signifikante Unterschiede, wohingegen es keine altersabhängigen Unterschiede beim Fibrinogen gibt.

Bei der folgenden tabellarischen Aufschlüsselung der erhobenen Normalwerte für die globalen Gerinnungsparameter wurden die zwei - nach Gestationsalter aufgeteilten - Gruppen beibehalten.

Tabellen 4: Perzentilentabellen für die Gerinnungsparameter

| | 1. | 5. | 10. | 25. | 50. | 75. | 90. | 95. | 99. |
|--------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| AT-III (%) | 12,0 | 16,0 | 19,0 | 24,0 | 29,5 | 35,5 | 40,0 | 43,0 | 50,0 |
| aPTT (s) | 28,4 | 40,3 | 42,6 | 51,55 | 61,25 | 74,75 | 98,8 | 138,9 | 240,0 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 44,0 | 63,0 | 91,0 | 108,0 | 144,0 | 307,0 | 436,0 | 472,0 | 541,0 |
| TPZ (%) | 22,0 | 30,0 | 36,0 | 46,0 | 55,0 | 64,5 | 75,0 | 80,0 | 86,0 |

Tabelle 4a: Perzentilen für die globalen Gerinnungsparameter bei Frühgeborenen < 28 SSW (n=124)

| | 1. | 5. | 10. | 25. | 50. | 75. | 90. | 95. | 99. |
|--------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| AT III (%) | 16,0 | 19,0 | 22,0 | 29,5 | 35,0 | 43,0 | 50,0 | 54,0 | 71,0 |
| aPTT (s) | 32,4 | 37,4 | 41,7 | 46,15 | 52,7 | 60,8 | 75,2 | 90,1 | 240,0 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 35,0 | 68,0 | 87,0 | 125,0 | 154,0 | 199,0 | 289,0 | 344,0 | 774,0 |
| TPZ (%) | 20,0 | 32,0 | 36,0 | 50,0 | 61,5 | 71,5 | 82,0 | 97,0 | 109,0 |

Tabelle 4b: Perzentilen für die globalen Gerinnungsparameter bei Frühgeborenen 28 - 37 SSW (n=124; Fibrinogen n=123)

Die vorangegangenen Tabellen stellen dar, wie die globalen Gerinnungsparameter - nach Gestationsalter aufgeteilt - verteilt sind und können somit als Referenztabellen für die Population der VLBW-Frühgeborenen genutzt werden.

3.4 Bedeutung des Respiratory Distress Syndrome

Da die Blutentnahmen innerhalb der ersten sechs Lebensstunden durchgeführt wurden, wurden die Gerinnungsparameter in ihrer Beziehung zum Respiratory Distress Syndrome näher untersucht, welches ebenfalls kurz nach Geburt vorliegen kann.

Unter der Annahme, dass das RDS vor allem die besonders unreifen Frühgeborenen betrifft, wurde die Korrelation hinsichtlich der Gerinnungswerte Neuberechnet. Dies

geschah unter Elimination des Effektes von Geburtsgewicht, Gestationsalter und Geschlecht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelation der Gerinnungsparameter mit dem RDS unter Ausschluss von jeweils zwei der genannten Einflussfaktoren (p-Werte)

| | Geburtsgewicht und Gestationsalter | Geschlecht und Gestationsalter | Geschlecht und Geburtsgewicht |
|------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| AT-III | 0,0123 | 0,0254 | 0,0003 |
| aPTT | 0,0806 | 0,0904 | 0,0165 |
| Fibrinogen | 0,0022 | 0,0162 | 0,5525 |
| TPZ | 0,0000 | 0,0001 | 0,0000 |

Auch ohne Berücksichtigung von Geburtsgewicht, Gestationsalter und Geschlecht korrelieren AT-III und TPZ weiterhin mit dem Vorliegen eines RDS. Für die logistische Regression mussten die Gerinnungswerte in kategoriale Daten umgewandelt werden. Dazu wurde für jeden Gerinnungsparameter mittels ROC-Kurve der optimale Grenzwert zur Vorhersage eines RDS bestimmt.

Tabelle 6: Grenzwerte („cut-off“) für die Gerinnungsparameter zur Vorhersage eines RDS

| Kriterium | „cut –off“ | Sensitivität | 95% CI | Spezifität | 95% CI |
|------------|-------------|--------------|-------------|------------|-------------|
| AT-III | ≤ 32 % | 63,22 | 55,6 – 70,4 | 77,03 | 65,8 – 86,0 |
| aPTT | > 57,6 s | 59,20 | 51,5 – 66,6 | 86,49 | 76,5 – 93,3 |
| Fibrinogen | ≤ 137 mg/dl | 49,43 | 41,8 – 57,1 | 75,34 | 63,9 – 84,7 |
| TPZ | ≤ 61 % | 74,71 | 67,6 – 81,0 | 68,92 | 57,1 – 79,2 |

Mit den so berechneten „cut-off“-Werten wurden dichotome Daten für die Gerinnungsparameter generiert und mittels logistischer Regression wurde der Zusammenhang mit dem Vorliegen eines RDS untersucht. Für alle globalen Gerinnungsparameter war der Zusammenhang mit einem RDS hochsignifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7: p-Werte für die Korrelation von Grenzwert und RDS

| Laborparameter | Krankheit | p-Wert |
|-----------------------------|-----------|---------------|
| AT-III \leq 32 % | RDS | 0,0000 |
| aPTT $>$ 57,6 s | RDS | 0,0000 |
| Fibrinogen \leq 137 mg/dl | RDS | 0,0003 |
| TPZ \leq 61 % | RDS | 0,0000 |

Das bedeutet, dass das Unterschreiten (AT III, Fibrinogen, TPZ) oder Überschreiten (aPTT) des Grenzwertes mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem Vorliegen eines RDS verbunden ist.

3.5 Bedeutung weiterer neonataler Krankheitsbilder

Während das Respiratory Distress Syndrom bei 70,16% des Patientenkollektivs aufgetreten ist (siehe Tabelle 2b), sind die weiteren neonatalen Krankheitsbilder (PDA 39,3%, PVL 7,3%, ROP 11,3% und IVH 18,9%) deutlich seltener vertreten und treten in der Regel nicht binnen einiger Stunden nach Geburt auf. Nach Korrelation mit den globalen Gerinnungsparametern (siehe Tabelle 3) sind daher keine weiteren Berechnungen zu diesen Entitäten mehr durchgeführt worden.

4 Diskussion

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 g benötigen eigene Referenzwerte für die globalen Gerinnungsparameter, da ihr Hämostasesystem noch nicht voll ausgereift ist. Durch diese Unreife des Hämostasesystems von Frühgeborenen ergibt sich im Vergleich zu den Referenzwerten bei Erwachsenen eine niedrigere Konzentration von AT-III und Fibrinogen sowie eine Verlängerung der aPTT und TPZ.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigten erwartungsgemäß eine reifeassoziierte Veränderung der Gerinnungsparameter, wobei das Gestationsalter mehr als das Geburtsgewicht korrelierte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen mit Studien verglichen werden, die ähnliche Patienten untersucht haben: entweder Frühgeborene (Mitsiakos 2010, Andrew 1988, Cade 1969, Van den Berg 1989) oder VLBW-Neugeborene (Aronis 1998) bzw. VLBW-Frühgeborene (Nako 1997, Brangenberg 1997). Abweichend davon wurden bei der Studie von Reverdiau-Moalic Feten (19 - 38 SSW) untersucht. Inwiefern die Laborparameter mit der letzten Studie überhaupt vergleichbar sind, bleibt dahingestellt, da es sich hierbei um intrauterine Blutentnahmen handelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine Patienten mit vollständigen Datensätzen ausgeschlossen. Das bedeutet, dass die hierbei erhobenen Daten alle Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g einschließen. Im Gegensatz dazu wurden bei einigen Studien Kinder mit schwerer Krankheit wie Sepsis (Mitsiakos 2010, Van den Berg 1989) oder mit kongenitale Malformationen (Brangenberg 1997, Van den Berg 1989) ausgeschlossen oder es wurden von vornherein lediglich gesunde Patienten eingeschlossen (Reverdiau-Moalic 1996, Andrew 1988).

Die große Fallzahl erlaubte es aber, Untergruppen zu erstellen und diese zu vergleichen. Die bisherigen Studien weisen jeweils geringere Fallzahlen auf und weisen methodische Unterschiede zu vorliegenden Untersuchung auf, daher können die erhobenen Daten nur zum Teil mit aktuellen Studien verglichen werden. Hinzu kommt, dass bei manchen Studien nicht vergleich- oder konvertierbare Einheiten für die TPZ gewählt wurden, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zusätzlich einschränkt. Allerdings ist der Zeitpunkt der Blutentnahmen mit sechs Stunden nach

der Geburt (Mitsiakos 2010, Nako 1997, Van den Berg 1989) bis spätestens 24 Stunden (Andrew 1988, Brangenberg 1997, Cade 1969) ähnlich gewählt.

Antithrombin III

Die Konzentration von AT-III nimmt in Übereinstimmung mit früheren Daten (Reverdiau-Moalic) mit steigendem Gestationsalter zu. Im Vergleich mit publizierten Studien besteht eine hohe Übereinstimmung dieses Gerinnungsparameters in Bezug auf Mittelwerte (Mitsiakos 2010, Nako 1997) bzw. Medianwerte (Andrew 1988, Brangenburg 1997, Van den Berg 1989). Die aktuell erhaltenen Daten bestätigen die Beobachtung, dass die AT III-Konzentration bei Vorliegen eines RDS signifikant niedriger sind (Van den Berg 1989).

aPTT

Die gegenwärtig gemessenen aPTT-Werte liegen zum Teil deutlich unter bisher bekannten Werten (Reverdiau-Moalic 1996, Cade 1969). Veränderungen der Messtechnik in den letzten 30 Jahren könnten diesen Unterschied wenigstens zum Teil erklären. Die Daten von vier weiteren Studien stimmen weitestgehend mit den erhaltenen aPTT-Werten überein (Mitsiakos 2010, Andrew 1988, Aronis 1998, Brangenberg 1997).

Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration in dieser Studienpopulation weicht stark von den bereits publizierten Daten ab. Während hierbei die Ergebnisse umgekehrt mit dem Gestationsalter korrelieren, steigt die Fibrinogenkonzentration in anderen Studien mit zunehmender Reife an (Reverdiau-Moalic 1996) oder liegt generell höher (Andrew 1988, Aronis 1998, Cade 1969). Da Fibrinogen zu den Akute-Phase-Proteinen zählt und folgerichtig mit dem CrP korreliert ($p < 0,0001$), könnten die höheren Werte durch einen höheren Anteil von Kindern mit Infektion verursacht sein. Zumindest für einige Studien kann das ausgeschlossen werden, da schwere Krankheiten ein Ausschlusskriterium waren (Mitsiakos 2010, Andrew 1988, Van den Berg 1989).

TPZ

Die vorliegende Messung der TPZ ist aufgrund der Maßeinheit lediglich mit den von Brangenberg et al. gemessenen Konzentrationen vergleichbar (1997). Hierbei zeigt

sich eine starke Korrelation der Werte, was sicherlich auf das gleich gewählte Patientenkollektiv zurückzuführen ist.

In zwei weiteren Studien findet man eine reifeassoziierte Reduktion der TPZ (kürzere Thromboplastinzeit [s]; Reverdiau-Moalic 1996, Cade 1969), die zumindest als Trend den vorliegenden Ergebnissen, angegeben als höhere TPZ (%), entspricht.

RDS

Der geburtsnahe Zeitraum der Blutentnahmen konnte genutzt werden um genauere Untersuchungen zum RDS durchzuführen, da das Atemnotsyndrom bereits in den ersten Lebensstunden vorliegen kann. Hierbei war es von größtem Interesse zu berechnen, inwiefern die einzelnen Gerinnungsparameter mit einer gewissen Genauigkeit das Auftreten des Atemnotsyndroms voraussagen könnten. Der Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und RDS ist bereits seit langem bekannt, ebenso der Einfluss niedriger AT III Konzentrationen auf die Entstehung der Krankheit.

Die Studie von Aronis et al. untersuchte u.a. die Unterschiede bei den Gerinnungswerten zwischen gesunden und an RDS erkrankten Neugeborenen. Hierbei steigt im Falle des Atemnotsyndroms der aPTT-Wert signifikant an, was mit den erhobenen Ergebnissen dieser Studie übereinstimmt. Ebenso zeigen die gemessenen Werte von van den Berg et al. einen statischen Zusammenhang zwischen niedrigen AT-III Konzentrationen und dem Auftreten des RDS. In dieser Studie wurde ähnlich wie bei der vorliegenden Arbeit ein Grenzwert ermittelt, der die Entstehung eines Atemnotsyndroms sehr wahrscheinlich voraussagen kann. Aufgrund unterschiedlich gewählter Einheiten sind die Werte jedoch nicht vergleichbar.

Inwiefern eine Substitution von AT-III beim RDS des Frühgeborenen sinnvoll sein könnte, ist im Review von Bassler et al. zusammengetragen worden. Die Untersuchungen vorangegangener Studien belegen nicht nur keinen Nutzen für die AT-III-Gabe, sie weisen auf mögliche Nebenwirkungen wie verlängerten Bedarf von mechanische Ventilation sowie Sauerstoffsupplementierung hin. In der Schlussfolgerung dieser Literaturübersicht sprechen sich die Autoren gegen einen routinemäßigen Einsatz von AT-III aus.

Neue Studien

Nach Beendigung der statistischen Auswertung sind weitere relevante Studien mit Untersuchungen zur Gerinnung von Neonaten veröffentlicht worden, welche nachfolgend dargestellt und mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden sollen.

Poralla et al, 2012

In der vorliegenden Studie sind die Gerinnungsparameter (u.a. AT III und Fibrinogen) von 132 ELBW-Frühgeborenen in Zusammenhang mit der Entwicklung einer intraventrikulären Hämorrhagie untersucht worden. Hierbei zeigte sich eine signifikant erniedrigte Serumkonzentration von Antithrombin III bei Vorliegen einer IVH, wohingegen keine statistische Relevanz für die Fibrinogenkonzentration festgestellt werden konnte. Damit ist dieses Ergebnis vergleichbar mit dem der vorliegenden Studie.

Revel-Vilk, 2012

Hierbei ist die neonatale Hämostasis von Frühgeborenen im Vergleich zu Neugeborenen bzw. Kindern und Erwachsenen untersucht worden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den Konzentrationen für Fibrinogen, dafür verminderte AT-III-Level bei Frühgeborenen und eine Steigerung der Konzentrationen von aPTT und TPZ im Laufe des Alters. Ferner ist berechnet worden, in welchem Lebensalter eine Angleichung der Werte an die des Erwachsenenalters erreicht werden (3 Monate für AT III und jeweils 16 Jahre bei aPTT und TPZ).

Neary et al, 2013

Für ELBW-Frühgeborene sind Referenzwerte u.a. für aPTT, TPZ und Fibrinogen für den ersten Lebenstag erstellt worden. Die Medianwerte sowie die Spannweite sind ähnlich wie bei der vorliegenden Untersuchung für aPTT und Fibrinogen, aufgrund unterschiedlicher Einheiten jedoch bei der TPZ nicht vergleichbar.

Christensen et al, 2014

Bei 168 Frühgeborenen unter der 34. SSW wurden die globalen Gerinnungsparameter (u.a. AT III, TPZ und Fibrinogen) untersucht und Referenzwerte erstellt. Genauso wie in der aktuellen Studie erfolgte eine Unterteilung

nach Gestationsalter in 2 Subpopulation, allerdings resultierten hieraus unterschiedliche Gruppengrößen mit deutlich weniger Frühgeborenen in der Gruppe kleiner 28 SSW. Die Untersuchung von Christensen et al zeigten übereinstimmen mit der hier vorgestellten Studie keine signifikante Veränderung der Serumkonzentration für Fibrinogen in den Subpopulationen, die erhobenen Daten sind ansonsten sehr ähnlich, allerdings weichen die Werte für die aPTT in der Gruppe von 28 - 34 SSW deutlich von der vorliegenden Untersuchung ab.

Ausblick

Bei der Durchführung weiterer Studien sollte gegebenenfalls ein prospektives Studiendesign gewählt werden, welches die Erfassung aller relevanten Daten im Vorfeld sichert und somit gewährleistet, dass eventuell weitere wichtige Einflussfaktoren erfasst werden. So könnte es durchaus von Bedeutung sein, in welchem zeitlichen Zusammenhang die Blutentnahme zu einer möglichen Vitamin K-Gabe steht.

Die Gerinnungswerte sind in einem einzigen Krankenhaus erhoben worden, was reproduzierbare Messbedingungen gewährleistet. Der hohe Anteil Risikoschwangerer und extrem untergewichtiger Frühgeborener in einem universitären Perinatalzentrum Level 1 könnte aber auch zur Selektion eines bestimmten Patientenkollektivs führen. Daher sollten zukünftige Studien multizentrische Daten erheben, um einen umfassenderen Überblick über die gewonnenen Zusammenhänge zu erhalten.

5 Literaturverzeichnis

Afshari A, Wetterslev J, Brok J, et al. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;3:1-93.

Al-Mondhiry H, Ehmann WC. Congenital afibrinogenemia. *Am J Hematol* 1994;46(4):343-347.

Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the Human Coagulation System in the Full-Term Infant. *Blood* 1987;70(1):165-172.

Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the Human Coagulation System in the Healthy Premature Infant. *Blood* 1988;72(5):1651-1657.

Aronis S, Platokouki H, Photopoulos S, et al. Indications of Coagulation and/or Fibrinolytic System Activation in Healthy and Sick Very-Low-Birth-Weight Neonates. *Biol Neonat* 1998;74:337-344.

Bassler D, Millar D, Schmidt B. Antithrombin for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;4:1-17.

Bernet-Buettiker V, Waldvogel K, Cannizzaro V, et al. Antithrombin activity in children with chylothorax. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006;29:406-409.

Beshlawy AE, Alaraby I, Hussein HA, et al. Study of protein C, protein S, and antithrombin III in newborns with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(1):52-59.

Beverley DW, Chance GW, Inwood MJ, et al. *Archives of Disease in Childhood* 1984;59:444-448.

Brangenberg R, Bodensohn M, Bürger U. Antithrombin-III Substitution in Preterm Infants- Effect on Intracranial Hemorrhage and Coagulation Parameters. *Biol Neonate* 1997;72:76-83.

Brus F, Van Oeveren W, Okken A, et al. Activation of the Plasma Clotting, Fibrinolytic, and Kinin-Kallikrein System in Preterm Infants with Severe Idiopathic Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Research* 1994;36(5):647-653.

Bührer C, Grimmer I, Metze B, et al. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score and neurodevelopmental impairment at one year corrected age in very low birth weight infants. *Intensive Care Med* 2000;26:325-329.

Cade JF, Hirsh J, Martin M. Placental Barrier to Coagulation Factors: Its Relevance to the Coagulation Defect at Birth and to Haemorrhage in the Newborn. *British Medical Journal* 1969;2:281-283.

Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Reference intervals for common coagulation test of preterm infants (CME). *Transfusion*. 2014;54(3):627-32.

Clyman RI, Chorne N. Patent Ductus Arteriosus: Evidence For and Against Treatment. *J Pediatr* 2007;150(3):216-219.

Cockburn F, Cooke RWI, Gamsu HR, et al. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The Lancet* 1993;342:193-198.

Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, et al. Determination of Genetic Predisposition to Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics* 2009;123(4):1116-1123.

Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in Periventricular Leukomalacia. *Arch Neurol* 2008;65(10):1291-1295.

Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006;6:294-300.

Ersoy B, Nehir H, Altinoz S, et al. Prognostic Value of Initial Antithrombin Levels in Neonatal Sepsis. *Indian Pediatrics* 2007;44:581-584.

Fulia F, Cordaro S, Meo P, et al. Can the administration of antithrombin III decrease the risk of cerebral hemorrhage in premature infants? *Biol Neonate* 2003;83(1):1-5.

Gibson B. Neonatal haemostasis. *Archives of Disease in Childhood* 1989;64:503-6.

Gursoy T, Tekinalp G, Yurdakok M, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity, thrombin-antithrombin complex and D-dimer levels in preterm neonates with early respiratory distress syndrome. *Am J. Hematol.* 2008;83:50-53..

Harper PL, Hermans JM, Carrell RW. Recombinant natural anticoagulants. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1992;85:407-411.

Ignjatovic V, Ilhan A, Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(2):110-117.

Jandeck C. Neue therapeutische Ansätze in der Behandlung der Frühgeborenenretinopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009;226:914-920.

Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:153-161.

Lane DA, Kunz G, Olds RJ et al. Molecular genetics of antithrombin deficiency. *Blood Reviews* 1996;10(2):59-74.

McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis, Management and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol.* 2008;35(4):777-794.

Mitsiakos G, Giougi E, Chatziioannidis I, et al. Haemostatic profile of healthy premature small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2010;126(2):103-106.

Mitsiakos G, Papaioannou G, Papadakis E, et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2009;124:288–291.

Nako Y, Ohki Y, Harigaya T, et al. Plasma thrombomodulin level in very low birthweight infants at birth. *Acta Paediatr* 1997;86:1105-1109.

Neary E, Okafor I, Al-Awaysheh F, et al. Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. *Neonatology.* 2013;104(3):222-7.

Niessen RWLM, Lamping RJ, Peters M, et al. Fetal and Neonatal Development of Antithrombin III Plasma Activity and Liver Messenger RNA Levels in Sheep. *Pediatric Research* 1996;39(4):685-691.

Patnaik MM, Moll S. Inherited Antithrombin deficiency. *Haemophilia* 2008;14:1229-1239.

Peters M, Ten Cate JW, Breederveld C, et al. Low Antithrombin III Levels in Neonates with Idiopathic Respiratory Distress Syndrome: Poor Prognosis. *Pediatric Research* 1984;18(3):273-276.

Poralla C, Traut C, Hertfelder HJ, et al. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation. *J Perinatol*. 2012;32(11):869-73.

Revel-Vilk S et al. The conundrum of neonatal coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;450-454.

Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, et al. Evolution of Blood Coagulation Activators and Inhibitors in the Healthy Human Fetus. *Blood* 1996;88(3):900-906.

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Sys Rev* 2006;3.

Schmidt B, Gillie P, Mitchell L, et al. A placebo-controlled randomized trial of antithrombin therapy in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):470-6.

Schneider DJ, Moore JW. Patent Ductus Arteriosus. *Circulation* 2006;114:1973-1882.

Schwarz EC, Grauel EL, Wauer RR. Kein Anstieg der Inzidenz, Therapie- und Erblindungsrate der Retinopathia praematurorum in einem universitärem Perinatalzentrum Level 1 - eine prospektive Beobachtungsstudie von 1978-2007. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228(3):208-19.

Shaw PH, Reynolds S, Gunawardena S, et al. The Prevalence of Bleeding Disorders Among Healthy Pediatric Patients With Abnormal Preprocedural Coagulation Studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(2):135-141.

Thomas L. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt am Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft, 2008;7:795-800,817-821,840-846,852,864-870.

Van den Berg W, Breederveld C, Ten Cate JW, et al. Low antithrombin III: accurate predictor of idiopathic respiratory distress syndrome in premature neonates. *Eur J Pediatr* 1989;148:455-458.

Vu D, Bolton-Maggs PHB, Parr JR, et al. Congenital afibrinogenemia: identification and expression of a missense mutation in FGB impairing fibrinogen secretion. *Blood* 2003; 102:4413-4415.

Walker ID, Davidson JF, Colvin BT. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. J Clin Pathol 1990;43:703-709.

Wauer RR. Surfactant in der Neonatologie: Prävention und Therapie des neonatalen Atemnotsyndroms mit Surfactant. Auf einen Blick, Ligatur 2010, Verlag für Klinik und Praxis, Stuttgart.

http://neonatologie.charite.de/ueber_uns/geschichte/ am 15.04.2011 um 11:06 Uhr.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rekrutierung der Patienten (* September 2003-Dezember 2003)

Abbildungen 2: Regressionsgraphiken für die Gerinnungsparameter

Abb. 2.1: AT III zum Gestationsalter

Abb. 2.2: aPTT zum Gestationsalter

Abb. 2.3: Fibrinogen zum Gestationsalter

Abb. 2.4: TPZ zum Gestationsalter

Abbildungen 3: Globale Gerinnungswerte Frühgeborener ≤ 28 SSW und > 28 SSW

Abb. 3.1: AT-III in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $< 0,0001$)

Abb. 3.2: aPTT in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $< 0,05$)

Abb. 3.3: Fibrinogen in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $> 0,05$)

Abb. 3.4: TPZ in Gestationsaltersgruppen (p-Wert $< 0,05$)

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der globalen Gerinnungswerte Frühgeborener

Tabelle 2a: Beschreibung der untersuchten Population: Demographische Daten und Geburt

Tabelle 2b: Beschreibung der untersuchten Population

Tabelle 2c: Globale Gerinnungsparameter

Tabelle 3: Korrelation der globalen Gerinnungsparameter mit demographischen Daten und Morbiditäten

Tabelle 3a: p-Werte für kategoriale Daten

Tabelle 3b: p-Werte für metrische Daten

Tabellen 4: Perzentilentabellen für die Gerinnungsparameter

Tabelle 4a: Perzentilen für die globalen Gerinnungsparameter bei Frühgeborenen < 28 SSW (n=124)

Tabelle 4b: Perzentilen für die globalen Gerinnungsparameter bei Frühgeborenen 28 - 37 SSW (n=124; Fibrinogen n=123)

Tabelle 5: Korrelation der Gerinnungsparameter mit dem RDS unter Ausschluss von jeweils zwei der genannten Einflussfaktoren (p-Werte)

Tabelle 6: Grenzwerte („cut-off“) für die Gerinnungsparameter zur Vorhersage eines RDS

Tabelle 7: p-Werte für die Korrelation von Grenzwert und RDS

8 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

9 Danksagung

Mein Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die inhaltliche und organisatorische Betreuung sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts gilt meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. Florian Guthmann (ehemals Oberarzt in der Neonatologie am Universitätsklinikum Charité, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, jetzt Chefarzt Neonatologie Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult in Hannover).

Des Weiteren möchte ich mich bei Herr PD Dr. sc. nat. Schmalisch für die Beratung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Auch bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die fortwährende Motivation und Unterstützung während der Fertigstellung meiner Arbeit.

Und nicht zuletzt möchte ich mich recht herzlich bei den Mitarbeitern der Neonatologie sowie der Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Charité Campus Mitte für die freundliche Unterstützung und die Bereitstellung von Recherchematerial bedanken. Weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des Zentrallabors Charité Campus Mitte und Virchow Klinikum und des Archivs für die zur Verfügung gestellten Materialien für meine statistische Auswertung.

10 Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mehrak Yoosefi Moridani, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Normalwerte der globalen Gerinnungsparameter für Frühgeborene < 1500 g bei Geburt" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

27.08.2014

M. Yoosefi