

Aus dem Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

DAS ANTITHROMBIN (III)

REFERENZWERTERSTELLUNG FÜR DAS KINDESALTER

BEDEUTUNG FÜR DIE DIC
1992 VERSUS 2007

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Panzer-Heinig
aus Hagen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E. Köttgen

2. Prof. Dr. med. G. Siegert

3. Prof. Dr. med. H. Mau

Datum der Promotion: 18. September 2009

Zusammenfassung

Antithrombin (III)-Referenzwerte im Kindesalter

In der vorliegenden Arbeit werden Referenzwerte für die Antithrombin-Aktivität im Kindesalter vorgestellt. Dazu wurden die Daten von insgesamt 1228 Kindern zwischen der Geburt und einem Alter von 16 Jahren ausgewertet.

Die Antithrombin-Aktivitäten steigen im ersten Lebensmonat von knapp 64 % in der ersten auf knapp 74 % in der vierten Lebenswoche. Dieser Anstieg setzt sich in den folgenden Monaten fort, bis mit etwa fünf Monaten Erwachsenenwerte erreicht sind. Danach steigen die Werte weiter an und erreichen am Ende des ersten Lebensjahres mit ca. 110 % ein Maximum. Im weiteren Kindesalter sinken die AT-Aktivitäten dann ganz langsam ab, erreichen aber erst nach dem 15. Lebensjahr das Erwachsenen-niveau.

Ein Vergleich mit der Literatur zeigt, dass bisher noch keine Daten an ausreichend großen Probandenzahlen kontinuierlich von der Neugeborenenperiode über das *ganze* erste Lebensjahr *und* die folgenden Jahre zusammengestellt wurden, mit deren Hilfe aussagekräftige Referenzwerte für das ganze Kindesalter und vor allem für das gesamte erste Lebensjahr angegeben werden konnten.

Bedeutung des Antithrombin (III) für die DIC – 1992 versus 2007

Viele bis 1992 veröffentlichte Arbeiten befassten sich mit der Antithrombin-Substitution bei Patienten mit DIC. Der erwartete Nutzen für die in der Regel schwerkranken Patienten deutete sich an, jedoch fehlten größere prospektive placebokontrollierte Studien, die diese Erwartung untermauern konnten.

In den 90er Jahren folgten dann einige solcher Studien, durch die zwar belegt werden konnte, dass die Patienten in bestimmten Bereichen von einer AT-Substitution profitierten; die erhoffte signifikante Senkung der Mortalität bei den mit Antithrombin behandelten Patienten ließ sich mit ihrer Hilfe aber auch nicht nachweisen.

Es wurde vermutet, dass dies an der jeweils relativ geringen Probandenzahl gelegen haben könnte.

Die von 1997 bis 2001 durchgeführte KyberSept-Studie, eine große internationale Multi-center-Studie an über 2300 Patienten mit Sepsis, konnte diese Erwartung jedoch auch

nicht bestätigen. Nach Abschluss dieser Studie ist man also in Bezug auf Empfehlungen zur Antithrombin-Substitution bei erworbenem AT-Mangel im Grunde nicht weiter als im Jahre 1992.

Der Vergleich meiner 1992 und erneut 2007 durchgeführten Umfrage an deutschen Kinderkliniken zur Therapie der DIC mit oder ohne Antithrombin-Substitution bestätigt das Fehlen einer einheitlichen Vorgehensweise.

Der Anteil der Befragten, die bei manifester DIC *immer* Antithrombin geben würden, ging nach Ablauf von 15 Jahren (und nach Veröffentlichung der KyberSept-Studie) deutlich zurück, aber fast die Hälfte der Befragten wollte sich nicht festlegen und *gelegentlich* doch mit Antithrombin behandeln.

Keine einzige der möglichen Antithrombin-Heparin-Kombinationen wurde 2007 von allen Befragten ausgeschlossen, auch dies zeigt die weiterhin bestehende therapeutische Unsicherheit.

So müssen die Ergebnisse weiterer sorgfältig durchgeführter prospektiver Studien abgewartet werden, bis wissenschaftlich begründete Therapierichtlinien im Sinne einer evidenzbasierten Medizin die Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung erleichtern.

Abstract

Antithrombin (III) reference values in childhood

In this work, reference values for Antithrombin activity in childhood are presented.

For this purpose the data of a total number of 1228 children from time of birth to age 16 were evaluated.

In the first month of life the Antithrombin-activity increases from about 64 % in the first to about 74 % in the fourth week.

This increase continues in the following months until adult values are reached at an age of about 5 months.

In the following months, the values exceed those of healthy adults and reach a maximum of about 110 % by the end of the first year of life.

In the following years of childhood, Antithrombin-activity decreases very slowly but adult

level is not reached before the age of 15.

Literature research shows that a sufficient number of Antithrombin values needed to create sound reference values for the entire duration of childhood and especially the first year of life has not yet been collected.

Relevance of Antithrombin (III) for DIC – 1992 versus 2007

Several studies published before 1992 deal with Antithrombin substitution in patients with DIC.

Although there were hints suggesting a benefit, prospective randomized placebo-controlled trials with a sound study technology and enough patients enrolled to substantiate this expectation cannot be found in literature.

In the last decade of the 20th century, a number of such trials were performed which suggested once more that there was benefit of an Antithrombin substitution in some respect; yet again the expected statistically significant decrease in mortality could not be proved.

This might have been due to the relatively small number of patients enrolled in each of these studies.

However, even a large international phase 3 clinical trial (KyberSept trial) of high-dose Antithrombin-substitution in sepsis which enrolled more than 2300 adult patients (performed 1997-2001) also failed to confirm this expectation.

After completion of this multicenter phase 3 trial the recommendations regarding Antithrombin-substitution in acquired AT deficiency seem to be as little evidence based as in 1992.

By comparing two inquiries I carried through at German children's hospitals 1992 and again 2007 concerning therapeutic regimens in DIC, this lack of standard guidelines was confirmed.

During this period of 15 years, the percentage of pediatricians who would *always* give Antithrombin in overt DIC clearly decreased, but nearly half of all did not tie themselves down in 2007 and would substitute AT *occasionally*.

None of the AT-Heparin-combinations available was excluded by any of the pediatricians interviewed in 2007, thus showing the great amount of therapeutic uncertainty.

It is – at least theoretically – evident that Antithrombin substitution in the treatment of DIC as a complication of severe diseases and especially sepsis is useful and beneficial. However, more sound prospective trials with exactly defined inclusion criteria and study results are needed to transfer this theoretically and pathophysiologically logical expectation to a treatment recommendation which might then find its place in guidelines according to evidence based medicine.

Schlagwörter:

Antithrombin (III), Referenzwerte, Kinder, Neugeborene, DIC, Sepsis

Keywords:

Antithrombin (III), reference values, children, newborn infants, DIC, sepsis

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract	4
Abkürzungsverzeichnis	12
Vorwort	14
1 Einleitung	15
2 Das Antithrombin (III) – 1992	16
2.1 Geschichte	16
2.2 Aufbau und Eigenschaften	17
2.3 Bildung und Umsatz	18
2.4 Bestimmungsmöglichkeiten, Konzentration und Aktivität	18
2.4.1 Vorteile der Aktivitätsbestimmung	19
3 Das Antithrombin - 2007	20
3.1 Geschichte - Namensänderung	20
3.2 Eigenschaften	20
4 Antithrombin-Referenzwerterstellung bei Kindern	22
4.1 Allgemeine Überlegungen zur Erstellung von Referenzwerten	22
4.1.1 Terminologie	23
4.1.2 Referenzindividuen	23

4.1.3	Präanalytische und analytische Betrachtungen	24
4.1.4	Statistische Methoden	25
4.2	Eigene Vorgehensweise, Material und Methoden	26
4.2.1	Referenzindividuen	26
4.2.2	Präanalytik	27
4.2.3	Analysemethode	27
4.3	Eigene Ergebnisse	28
4.3.1	Definition der Altersangaben	28
4.3.2	Überblick	29
4.3.3	Deskriptive Datenanalyse	32
4.3.3.1	Neugeborene	36
4.3.3.2	Säuglinge	38
4.3.3.3	Kinder nach dem 1. Lebensjahr	40
4.3.4	Regressionsanalyse	42
4.3.4.1	Bereich 0 – 365 Tage	42
4.3.4.2	Bereich 1 – 15 Jahre	45
4.3.5	Antithrombin-Referenzwerte	47
5	Antithrombin (III)-Referenzwerte bei Kindern	
	- Literatur-Übersicht 1992	49
5.1	Neugeborene	49
5.2	Säuglinge	51
5.3	Kinder nach dem 1. Lebensjahr	52
6	Antithrombin-Referenzwerte bei Kindern	
	- Literatur-Übersicht 2007	53
6.1	Neugeborene	53

6.2 Säuglinge	53
6.3 Kinder nach dem 1. Lebensjahr	54
7 Vergleichende Darstellung der Ergebnisse aus Kapitel 4, 5 und 6.....	55
7.1 Untersuchungen bei Neugeborenen	56
7.2 Untersuchungen bei Säuglingen	57
7.3 Untersuchungen bei Kindern nach dem 1. Lebensjahr	58
8 Antithrombin (III) und DIC - 1992	59
8.1 Definition der DIC und pathophysiologische Betrachtungen	59
8.2 Diagnose der DIC	60
8.2.1 AT (III) und Diagnose der DIC	64
8.3 Therapie der DIC	64
8.3.1 Therapie der DIC bei Kindern	65
8.3.1.1 AT (III) und Therapie der DIC bei Kindern	66
8.3.2 Therapie der DIC bei Erwachsenen	68
8.3.2.1 AT (III) und Therapie der DIC bei Erwachsenen	69
9 Antithrombin und DIC - 2007	71
9.1 Definition der DIC und pathophysiologische Betrachtungen	71
9.2 Diagnose der DIC	73
9.2.1 Antithrombin und Diagnose der DIC	78
9.2.2 Antithrombin und Prognose der DIC	78
9.3 Therapie der DIC	80

9.3.1	Therapie der DIC bei Kindern	81
9.3.2	Therapie der DIC bei Erwachsenen	82
9.3.2.1	Therapie mit TFPI und aktiviertem Protein C	82
9.3.2.2	Therapie mit Antithrombin	83
10	Fragebogenaktion 1992 versus 2007	89
11	Diskussion	97
11.1	Antithrombin-Referenzwerte im Kindesalter	97
11.1.1	Einteilung der Altersgruppen	97
11.1.2	Eigene Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur	98
11.1.3	Ergebnisse der Referenzwertanalyse	100
11.2	Bedeutung des Antithrombin (III) für die DIC – 1992 versus 2007	101
11.2.1	1992	101
11.2.2	2007	103
11.2.2.1	Studien zur Antithrombin-Therapie	103
11.2.2.2	Umfrage-Ergebnisse	104
11.2.2.3	Fazit	104
Danksagung		105
Literaturverzeichnis		106
Lebenslauf		121
Eidesstattliche Erklärung		123

Für Wolf

TAKK FOR ALT

Abkürzungsverzeichnis

ANS	Atemnotsyndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CI	Konfidenzintervall
DIC	disseminated intravascular coagulation
FDP	fibrin(ogen) degradation products
FFP	fresh frozen plasma
GAG	Glykosaminoglykane
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
ISTH	International Society of Thrombosis and Hemostasis
JAAM	Japanese Association for Acute Medicine
JMHW	Japanese Ministry of Health and Welfare
KS-Test	Kolmogorow-Smirnow-Test
KYBERSEPT	Kybernin in sepsis trial
NCCLS	The National Committee for Clinical Laboratory Standards
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
OPTIMIST	optimized phase 3 Tifacogin in multicenter international sepsis trial
PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor
PROWESS	Protein C worldwide evaluation in severe sepsis
PT	prothrombin time
QoL	Quality of Life

SD	standard deviation / Standardabweichung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
TAT-Komplexe	Thrombin-Antithrombin-Komplexe
TF	tissue factor / Gewebsthromboplastin
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TNF α	tumor necrosis factor α
TPZ	Thromboplastinzeit
VLBWI	very low birth weight infants

Vorwort

Die Idee zu dieser Arbeit entstand Anfang der 90er Jahre, als ich als junge Oberärztin an einer Berliner Kinderklinik unter anderem für die Intensivstation zuständig war.

Bei der Behandlung von schwerkranken Kindern mit erworbenen Gerinnungsstörungen fiel mir auf, dass unser Labor für die Gerinnungsparameter keine altersbezogenen Referenzwerte für Kinder angab.

Das Thema interessierte mich, und ich beschloss, für das Antithrombin (III), dessen therapeutische Anwendung sich in unserer Klinik gerade immer mehr durchsetzte, selbst Referenzwerte zu erstellen.

Über einen Zeitraum von ca. zwölf Monaten stellte ich insgesamt 1228 Werte zusammen, die eine gute Aussage über den Verlauf der Antithrombin-Aktivitäten im Kindesalter ermöglichten.

Aus privaten Gründen stellte ich diese Arbeit jedoch zunächst nicht fertig.

Erst über 15 Jahre später wurde ich durch meine eigenen – mittlerweile längst erwachsenen – Kinder wieder daran erinnert.

Beide studieren inzwischen selbst Medizin und ermunterten mich, die Arbeit wieder hervorzuholen und endgültig fertigzustellen.

1 Einleitung

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG oder gebräuchlicher DIC für „disseminated intravascular coagulation“) ist in der Erwachsenen- wie auch in der pädiatrischen Intensivmedizin eine gefürchtete Komplikation bei einer Vielzahl von schweren Grunderkrankungen.

Sowohl für die möglichst frühzeitige Diagnosestellung, aber mehr noch für die Therapie dieser gravierenden erworbenen Gerinnungsstörung hat das Antithrombin, der wichtigste physiologische Inhibitor des plasmatischen Gerinnungssystems, eine zunehmende Bedeutung erlangt.

Um die im Rahmen der Diagnostik erhaltenen Werte richtig interpretieren zu können, muss es aber verlässliche, für die Pädiatrie altersbezogene, Referenzwerte geben, die es erst möglich machen, die Ergebnisse als noch normal oder bereits erniedrigt einzuordnen.

Auch das Ausmaß des bestehenden Defizits und damit die gegebenenfalls erforderliche Substitutionsdosis sind ohne solche Referenzwerte nicht sicher zu bestimmen.

Schon Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts war bekannt, dass die physiologischen Antithrombin-Aktivitäten von Neugeborenen und jungen Säuglingen niedriger sind als die von gesunden Erwachsenen. Die dazu veröffentlichten Arbeiten stellten jedoch die Daten von zum Teil nur sehr wenigen Kindern vor, die außerdem zu ganz unterschiedlichen Altersgruppen zusammengefasst waren. Zudem wurde nicht immer die Antithrombin-Aktivität, sondern in einzelnen Arbeiten nur die Antithrombin-Konzentration bestimmt. Die Ergebnisse waren dadurch nur schwer zu vergleichen und für die klinisch-praktische Arbeit nur mit Einschränkung zu gebrauchen.

Aus diesem Grund führte ich eine Referenzwerterstellung für die Antithrombin-Aktivität im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter mit Hilfe der Daten von insgesamt 1228 Kindern durch (Kapitel 4), die mit den bis 1992 (Kapitel 5) bzw. bis 2007 (Kapitel 6) von anderen Autoren veröffentlichten Untersuchungen verglichen werden (Kapitel 7).

Über die pathophysiologischen Grundlagen, die Diagnostik und vor allem die Therapie der DIC ist in den letzten Jahrzehnten eine Fülle von Literatur erschienen. Viele dieser Arbeiten beschäftigen sich auch mit dem Antithrombin, dessen Rolle in allen drei

Bereichen fast so komplex erscheint wie das Syndrom selbst.

Welchen Stellenwert hatte die Antithrombin-Substitution bei einer DIC 1992, und wie hat sich das therapeutische Vorgehen bis 2007 geändert?

Um diese Frage zu beantworten, wird im Kapitel 8 (1992) und Kapitel 9 (2007) dieser Arbeit versucht, anhand einer Aufarbeitung der diesbezüglichen Literatur den jeweiligen Stand der Therapieempfehlungen bei beginnender oder schon manifester DIC darzustellen, speziell im Hinblick auf eine Substitution von Antithrombin-Konzentraten.

Die Informationen, die ich mit Hilfe einer im Abstand von 15 Jahren wiederholten Umfrage an deutschen Kinderkliniken erhalten habe, sollen einen Überblick über das therapeutische Vorgehen in der klinischen Pädiatrie im Jahr 2007 verglichen mit dem im Jahr 1992 geben (Kapitel 10).

» **Anmerkung zur Nomenklatur** «

In den 2007 entstandenen Kapiteln dieser Arbeit wird ausschließlich die seit 1993 empfohlene Bezeichnung „Antithrombin“ benutzt.

Da in der Literatur vor 1993 durchgehend der Begriff „Antithrombin III“ üblich war, habe ich mich entschlossen, im Anfang der 90er Jahre entstandenen ersten Teil meiner Arbeit den Zusatz „III“ nicht zu streichen, sondern ihn jeweils in Klammern zu setzen.

2 Das Antithrombin (III) – 1992

2.1 Geschichte

Die Überlegung, dass es zur Erhaltung des hämostatischen Gleichgewichtes neben gerinnungsfördernden Faktoren auch solche geben muss, die die Gerinnung hemmen, tauchte schon im 19. Jahrhundert auf.

So beobachtete 1845 A. Buchanan [24] eine verzögerte Blutgerinnung im Normalblut durch Zusatz von Serum. Ebenfalls auf der Suche nach Inhibitoren der Gerinnung beschrieb 1890 Alexander Schmidt ein sogenanntes „Cytoglobin“, welches für die Erhaltung „des flüssigen Zustandes des Blutes“ notwendig sei und die Gerinnung (von Pferdeplasma) verhindere [92]. Einige Jahre später prägte P. Morawitz in seiner 1905

erschienenen Arbeit über „Die Chemie der Blutgerinnung“ den Begriff „Antithrombin“ [75], und dieses Protein wurde für ein „Serumalbumin“ gehalten [64].

1938 wies Quick nach, dass Albumin oder ein mit der Albumin-Fraktion eng verbundener Bestandteil des Blutes für die Antithrombin-Wirkung verantwortlich ist [83], und sieben Jahre später wurde die Adsorption von Thrombin an Fibrin erkannt [96]. Eine Nomenklatur mit Hilfe eines römischen Nummerierungssystems für die bis dahin bekannten sechs Antithrombin-Aktivitäten im Blut schlugen Fell et al. 1954 vor [34]. Mit Antithrombin I wurde die Adsorptionskraft des Fibrins bezeichnet. Zwei 1943 von Astrup und Darling [7] beschriebene, unterschiedlich schnell wirkende Antithrombine erhielten die Nummern II und III. Bereits 1956 wurde jedoch vermutet [66] und im folgenden Jahrzehnt dann auch bestätigt [1, 45], dass AT III Heparin bindet und dann, deutlich schneller, als AT II fungiert. Das Antithrombin IV entsteht als Reaktionsprodukt bei der Prothrombinaktivierung, und das AT V wurde als Hemmkörper der Gamma-Globulin-Fraktion bei Patienten mit z. B. Lupus erythematoses oder Myelomen gefunden. Als Antithrombin VI wirken Fibrinolyseprodukte, und zwar vor allem die Fragmente Y und X im Rahmen einer reaktiven Hyperfibrinolyse oder fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase oder Urokinase.

Diese Nomenklatur ist heute nur noch von historischem Interesse (siehe 3.1).

2.2 Aufbau und Eigenschaften

Das Antithrombin (III) ist ein α_2 -Globulin; seine Peptidkette besteht aus 432 Aminosäuren, enthält vier Kohlenhydratseitenketten und wird durch drei Disulfidbrücken stabilisiert. Das Molekulargewicht beträgt etwa 58.000 Dalton.

Der AT-Genlocus ist auf dem langen Arm des Chromosoms 1 lokalisiert (1q23-25) [23].

Im Plasma gibt es zwei Isoformen. 90 % des zirkulierenden Antithrombin (III) ist α AT, 10 % ist β AT. Die beiden Formen haben eine unterschiedliche Glykosylierung, und die Heparinbindungs-Affinität der β -Isoform ist deutlich höher [81].

Als Serin-Protease-Inhibitor hemmt Antithrombin (III) viele Komponenten des extrinsischen und intrinsischen Gerinnungssystems sowie der gemeinsamen Endstrecke. Am stärksten ist seine Wirkung auf Thrombin und Faktor Xa.

Es ist der bedeutendste physiologische Gerinnungshemmstoff und unter normalen

Bedingungen verantwortlich für mehr als die Hälfte der Antithrombin-Aktivität des Plasmas.

Die Enzym-Inhibitor-Komplexe werden durch das retikuloendotheliale System eliminiert.

Die Affinität des Antithrombin (III) zum Thrombin ist viel höher als die des Fibrinogens zum Thrombin, d. h. das Thrombin wird durch das AT (III) gehemmt, bevor es Fibrinogen zu Fibrin umwandeln kann.

Durch Heparin wird die AT (III)-Wirkung stark beschleunigt, seine Kapazität jedoch nicht erhöht.

Bei Antithrombin (III)-Mangel wirkt Heparin kaum gerinnungshemmend.

2.3 Bildung und Umsatz

Bildungsort des Antithrombin (III) ist die Leber, seine Halbwertszeit beträgt physiologischerweise ca. 2 ½ Tage und ist unter pathologischen Bedingungen, insbesondere bei der DIC, bis auf wenige Stunden verkürzt [21].

Auch bei reifen Neugeborenen scheint die Halbwertszeit deutlich kürzer zu sein [94].

2.4 Bestimmungsmöglichkeiten, Konzentration und Aktivität

Mit Hilfe von immunologischen Methoden (Mancini-Platten, Laurell-Elektrophorese, Laser-Nephelometrie,) kann die *Konzentration* des Antithrombin (III) im Plasma bestimmt werden. Über die intakte Funktion des Inhibitors kann auf diese Weise keine Aussage gemacht werden, d. h. auch funktionsunfähige Moleküle werden gemessen. Für die genaue Differenzierung von Funktionsstörungen ist die immunologische Bestimmung zusätzlich zur funktionellen jedoch wichtig.

Die funktionelle Bestimmung der Antithrombin (III)-*Aktivität* kann amidolytisch oder mit gerinnungsphysiologischen Methoden erfolgen.

Die Methode der Wahl ist die Messung mit chromogenen Peptidsubstraten (amidolytische Methode).

Die Bestimmung der Antithrombin (III)-Aktivität erfolgt indirekt mittels Inhibition von Thrombin oder Faktor Xa. Dazu wird das Zitratplasma mit einem Überschuss von Thrombin oder Faktor Xa und Heparin inkubiert. Das Antithrombin (III) aus der Probe

hemmt einen äquivalenten Teil des jeweils zugesetzten Enzyms, und die verbleibende, nicht inaktivierte Restmenge wird mittels Spaltung eines chromogenen Substrats bestimmt. Die gemessene Absorptionsänderung ist umgekehrt proportional der anfangs in der Probe vorhandenen Antithrombin (III)-Aktivität.

Die amidolytische Methode mit Hilfe von humanem Thrombin wird geringgradig durch den Heparin-Cofaktor II mitbeeinflusst. Dies ist bei Verwendung von Faktor Xa oder bovinem Thrombin nicht der Fall. Allerdings muss das Antithrombin (III) um ein Drittel seines Ausgangswertes vermindert sein, bevor Heparin-Cofaktor II in der Thrombinhemmung gleichfalls wirksam wird [110].

Die gerinnungsphysiologischen Methoden sind im Vergleich zu den amidolytischen schlecht standardisierbar und störanfälliger, Fibrinogenspaltprodukte etwa können die Gerinnungsbildung beeinflussen. Auch bei diesen hemmt das Antithrombin (III) des Patientenplasmas unter Zugabe von Heparin konzentrationsabhängig den Thrombinüberschuss im Reagenz. Der übriggebliebene Thrombinrest verwandelt nach Zugabe zu einer Fibrinogenlösung das Fibrinogen in Fibrin. Je kürzer die Gerinnungszeit, umso größer war der Thrombinrest, d. h. umso niedriger war die Antithrombin (III)-Aktivität im Patientenplasma.

Bei allen Bestimmungsmethoden sollte die Auswertung in Prozent der Norm, d. h. der Referenzwerte gesunder Erwachsener, erfolgen; die Aktivität kann auch in IE (Inhibitor-Einheiten) angegeben werden, wobei 100 % Aktivität eines Referenzplasmas 1 IE/ml entsprechen.

2.4.1 Vorteile der Aktivitätsbestimmung

Für den klinischen Gebrauch ist die Bestimmung des Antithrombin (III) auf der Basis der Aktivitätsmessung die relevantere Methode.

Da der thrombinbedingte Verbrauch der Antithrombin (III)-Aktivität mit immunologischen Methoden nicht erfasst wird, ist der alleinige Einsatz einer immunologischen Methode in der Routinediagnostik nicht sinnvoll.

Die heute zunehmend übliche und auch von uns verwendete Aktivitätsbestimmung mit Hilfe einer amidolytischen Methode ist auch mit Analyseautomaten möglich.

Sie liefert aus geringen Plasmamengen schnell und zuverlässig Ergebnisse, und im

Falle einer DIC hat die tatsächlich vorhandene Antithrombin (III)-Aktivität eine große Bedeutung für Prognose und Therapie.

3 Das Antithrombin - 2007

3.1 Geschichte - Namensänderung

1993 empfahl die ISTH, den – historischen – Zusatz »III« wegzulassen und den Namen auf „Antithrombin“ (AT) zu vereinfachen.

Dies erscheint logisch (siehe Ausführungen zur Nomenklatur unter 2.1).

Allerdings wird die alte Bezeichnung „Antithrombin III“ auch in der neueren Literatur noch häufig benutzt.

3.2 Eigenschaften

In den letzten Jahren sind neben der lange bekannten antikoagulatorischen Wirkung des Antithrombins seine anti-inflammatorischen Wirkungen immer mehr in den Vordergrund gerückt.

In diesem Zusammenhang steht die sogenannte „Mikrovaskulatur“ zunehmend im Fokus als System, zu dem das Blut und die mit ihm in Kontakt stehenden vaskulären Strukturen gehören, insbesondere auch die mononukleären Zellen und das Endothel.

Einige der anti-inflammatorischen Wirkungen des Antithrombins resultieren direkt aus seinen antikoagulatorischen Wirkungen.

Aktivierte Gerinnungsenzyme wie Faktor Xa und vor allem Thrombin tragen zur generalisierten Entzündungsreaktion bei, z. B. durch die Stimulierung der Produktion von pro-inflammatorischen Mediatoren, der Adhäsion von Monozyten und Neutrophilen oder der Wirkung als chemotaktischer Faktor für polymorphkernige Leukozyten [54, 67, 84, 98]. Dies alles wird durch ihre AT-bedingte Hemmung reduziert.

Eine Reihe von Arbeiten hat jedoch gezeigt, dass Antithrombin anti-inflammatorische Wirkungen hat, die unabhängig von seinen Effekten auf die Blutgerinnung sind.

Antithrombin, das an endotheliale Oberflächen gebunden ist, stimuliert Endothelzellen, ihre Prostazyklin-Synthese zu steigern [122]. Prostazyklin hemmt die Thrombozyten-

Aggregation sowie die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen über einen cAMP-abhängigen Prozess. Dies hemmt die Aktivierung von neutrophilen Zellen und reduziert dadurch die neutrophile Degranulation ebenso wie die Freisetzung von Elastase und toxischen Sauerstoff-Radikalen [49, 111, 122].

Weitere experimentelle Daten erhärten die Vermutung, dass Antithrombin auch unabhängig von der Steigerung der Prostazyklin-Produktion zusätzliche anti-inflammatorische Eigenschaften besitzt. So scheint es mit Zellen über eine Bindung an Glykosaminoglykane (GAGs), unter anderem solche des Membran-Proteins Syndecan-4, zu interagieren [33, 53]. Dieser Rezeptor beeinflusst fokale Adhäsionsprozesse und ist an Chemotaxis und Zell-Migration beteiligt. Die Synthese und Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren wird dadurch offensichtlich reduziert und die Leukozyten-Aktivierung und ihre Interaktion mit der Gefäßwand moduliert. Zumindest theoretisch sollte dies einen positiven Effekt auf möglichen Gewebeschaden und Organversagen haben.

Die zur Zeit bekannten anti-inflammatorischen Wirkungen des Antithrombins lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Thrombin-Hemmung,

dadurch u. a. Verringerung der Synthese von Entzündungsmediatoren wie IL-6, IL-8, P-Selectin und Platelet-activating-factor,

- gesteigerte endotheliale Prostazyklin-Synthese,

dadurch u. a. verringerte Thrombozyten- und Neutrophilen-Aktivierung, herabgesetzte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen,

- Bindung an Syndecan-4 Rezeptor,

dadurch u. a. verringerte Neutrophilen-Chemotaxis, Zytokin-Produktion sowie Chemokin-Rezeptor-Expression.

Die von der Gerinnungshemmung unabhängigen anti-inflammatorischen Effekte des Antithrombins scheinen vor allem bei hohen AT-Plasma-Aktivitäten im Bereich von 150 % bis 200 % wirksam zu werden [111].

Antithrombin besitzt eine Heparin bindende und eine Serin bindende Domäne. Heparin und andere Glykosaminoglykane wie Heparansulfat und verwandte Proteoglykane sind

auf endothelialen Oberflächen exprimiert. Heparin hemmt die Bindung von Antithrombin an Heparansulfat auf endothelialen Oberflächen kompetitiv.

Daraus folgt, dass die anti-inflammatorischen Wirkungen des Antithrombins durch Heparin geblockt werden. Die Wirkung von Heparin auf die anti-inflammatorischen Effekte des AT ist also der auf seine antikoagulatorischen Effekte genau entgegengesetzt.

Eine gleichzeitige Heparin-Gabe lässt somit einen eventuellen negativen Einfluss auf die therapeutische Wirkung von Antithrombin zumindest vermuten.

4 Antithrombin-Referenzwerterstellung bei Kindern

4.1 Allgemeine Überlegungen zur Erstellung von Referenzwerten

Referenzwerte dienen dem Vergleich eines einzelnen klinisch-chemischen Messwertes einer Person mit entsprechenden Werten einer „gesunden“ Referenzgruppe.

Zur Erstellung von Referenzwerten gibt es Richtlinien, so zum Beispiel vom National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) [90] oder von der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) [102].

Diese Richtlinien befassen sich mit Empfehlungen zur Auswahl der Referenzindividuen, zu präanalytischen und analytischen Standards sowie zur statistischen Analyse der erhaltenen Referenzwerte.

Das Referenzwert-Konzept ist folgendermaßen strukturiert:

Referenz-Individuen bilden eine *Referenz-Population*, aus der eine *Referenz-Stichprobe* gezogen wird; bei ihr werden die *Referenz-Werte* bestimmt, deren graphische Darstellung die *Referenz-Verteilung* ergibt; aus ihr werden die *Referenz-Grenzen* ermittelt, zwischen denen sich das *Referenz-Intervall* befindet.

4.1.1 Terminologie

Als ich Anfang der 90er Jahre mit dieser Arbeit begann, wollte ich noch *Normal-* oder *Normwerte* für die Antithrombin-Aktivitäten im Kindesalter erstellen. Diese Begriffe werden heute nicht mehr angewandt, da sie unterschiedlich definiert werden und zu Missverständnissen führen können.

So kann die Bezeichnung „normal“ ganz verschiedene Bedeutungen haben, wie zum Beispiel „üblich“, „häufig“, „typisch“ oder „gewöhnlich“.

In der Statistik und Labormedizin werden Werte oft als „normal“ bezeichnet, wenn ihre Verteilung der Gaußschen „Normalverteilung“ entspricht. Eine solche Normalverteilung muss aber bei klinisch-chemischen Messwerten absolut nicht immer vorliegen. In einem solchen Fall kann der Gebrauch des Wortes „normal“ also zu der falschen Annahme führen, dass eine symmetrische, glockenförmige Verteilung vorliegt.

Umgangssprachlich wird mit dem Begriff „normal“ nicht nur körperlich gesund, sondern vor allem auch geistig gesund verbunden, also das Gegenteil von „geistesgestört“.

Es liegt auf der Hand, dass derartige Mehrdeutigkeiten nicht nur zu Verwirrung führen können, sondern dass vor allem auch die Verknüpfung von Normalwerten als Werten von „normalen“ Menschen nicht mehr zeitgemäß ist.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist aber, dass durch das Referenzwert-Konzept die Vergleichsgruppe spezifisch eingeengt werden kann.

Um möglichst gut zutreffende Bezugswerte beim Vergleich mit den Werten des Patienten zu erhalten, ist es sinnvoll, die Referenzbereiche möglichst homogener Subpopulationen zu ermitteln, die hinsichtlich verschiedener Einflussgrößen wie z. B. Alter, Geschlecht, besonderer Lebensgewohnheiten ausgewählt wurden.

4.1.2 Referenzindividuen

In einschlägigen Empfehlungen zur Erstellung von Referenzwerten nehmen die Vorschläge zur Auswahl der Referenzindividuen einen großen Platz ein.

Diese Auswahl kann nach zwei Methoden erfolgen:

Induktive Methode (prospektive Ermittlung)

Selbstverständlich sollte es sich um möglichst gesunde Personen handeln, wobei klar ist, dass Gesundheit ein relativer Zustand ohne allgemein gültige Universal-Definition

ist. Zumindest sollten keine schweren Erkrankungen von Nieren, Herz, Lunge oder Leber vorliegen.

Beispiele für Ausschlusskriterien sind weiterhin Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch, Tabakkonsum, Schwangerschaft, Laktation, chronische Krankheiten oder medikamentöse Dauertherapie, um nur einige zu nennen.

Ob es jedoch sinnvoll ist, als „Goldstandard“ ausschließlich junge, gesunde Menschen auszuwählen, wenn doch die Patienten, deren Werte mit denen dieser „Ideal“-Referenzindividuen verglichen werden, oft eher älter und nicht nur akut sondern vielleicht auch chronisch krank sind, wird durchaus kontrovers diskutiert.

Im Bereich der Pädiatrie ergeben sich bei der Rekrutierung von Referenzindividuen zusätzlich Probleme anderer Art.

Zwangsläufig scheiden bestimmte Personengruppen aus, die ansonsten für die induktive Methode gerne gewählt werden, wie gesundes Klinikpersonal, Blutspender oder Rekruten. Aber welche gesunden Kinder könnten vom ersten Lebenstag an in ausreichend großer Zahl als Referenzpopulation zur Verfügung stehen?

Aus logistischen Gründen wird bei der Erstellung von Referenzwerten für das Kindesalter eher die sogenannte

Deduktive Methode (retrospektive Ermittlung)

benutzt. Als Basis „material“ dienen zunächst unselektierte Patienten mit ihren Daten und Befunden. Aus dieser Population werden durch einen detaillierten Katalog von Ausschlusskriterien diejenigen Personen eliminiert, bei denen eine Erkrankung festgestellt wurde, die die entsprechende Kenngröße beeinflussen könnte. So wird das übrigbleibende Kollektiv der Personen ermittelt, die als Referenzindividuen für die jeweiligen Referenzwerte in Frage kommen. Dies gilt aus ethischen Gründen besonders für Neugeborene.

4.1.3 Präanalytische und analytische Betrachtungen

Es ist selbstverständlich, dass insbesondere für Referenzwerterstellungen alle präanalytischen und analytischen Variablen berücksichtigt werden müssen, durch die Testergebnisse beeinflusst werden könnten.

Gerade die Labordiagnostik des Hämostasesystems gehört sicher zu den präanalytisch und analytisch besonders anspruchsvollen und von vielen Störfaktoren beeinflussbaren

Gebieten der Labormedizin. Kurz zusammengefasst sollten u. a. folgende Punkte beachtet werden:

- » Probenmaterial: venöses Zitratblut 1:10 (1 Teil 0,11 molare Natriumzitratlösung + 9 Teile Blut)
- » möglichst kurze und geringe Stauung der Vene
- » Gerinnungsprobe möglichst als zweites Gefäß füllen
- » Probe sofort sorgfältig mischen, Gefäß nicht schütteln, sondern fünfmal kippen
- » Transport und Lagerung bei Raumtemperatur, nicht kühlen
- » Analyse maximal vier Stunden nach Blutentnahme

4.1.4 Statistische Methoden

Die Referenzverteilung ist die Verteilung aller vorliegenden Referenzwerte für die jeweilige Kenngröße.

Aus dieser Referenzverteilung werden die Referenzgrenzen gewonnen.

Das Referenzintervall ist das Intervall zwischen zwei Referenzgrenzen mit Einschluss der Grenzen.

Nach Übereinkunft wird das Referenzintervall so gewählt, dass es die mittleren 95 % der Analyseergebnisse der Referenzindividuen erfasst, d. h. über der oberen und unter der unteren Grenze liegen jeweils 2,5 % der Werte.

Es gibt zwei generelle statistische Methoden, um die Referenzgrenzen festzulegen: die nichtparametrische (oder verteilungsfreie) und die parametrische Methode.

Die nichtparametrische Methode stellt keine speziellen Anforderungen an die mathematische Verteilungsform der erhaltenen Referenzwerte. Sie ist einfacher und hängt nur von der Reihenfolge der erhaltenen Werte nach ihrer Größe ab.

Die parametrische Methode setzt dagegen voraus, dass die erhaltenen Werte einer Gaußschen Normalverteilung folgen. Nur in diesem Fall ist die Angabe des arithmetischen Mittelwertes \bar{x} und der Standardabweichungen SD möglich und sinnvoll, und der 95 %-Bereich entspricht dann dem $\bar{x} \pm 2$ SD-Bereich (genaugenommen sind dies dann 95,5 %).

Bei komplexer Verteilung dagegen wird der Bereich von der 2,5. Perzentile bis zur 97,5. Perzentile angegeben und statt des arithmetischen Mittelwertes der Median, d. h. die 50. Perzentile.

Je nachdem, welches mathematische Verfahren angewandt wird, unterscheiden sich

die errechneten Referenzintervalle zum Teil erheblich. Dies verdeutlichte Reed am Beispiel der Haptoglobin-Konzentration. - Bei ein und derselben Referenz-Stichprobe lagen die unteren und oberen Referenzintervalls-Grenzen je nach statistischer Methode bei 2 und 188 mg/dl bis hin zu 28 und 258 mg/dl [86].

4.2 Eigene Vorgehensweise, Material und Methoden

4.2.1 Referenzindividuen

1991 und 1992 wurden über einen Zeitraum von ca. zwölf Monaten Antithrombin-Aktivitäten von stationär aufgenommenen Patienten einer großen Berliner Kinderklinik für die Referenzwerterstellung begutachtet.

Als Referenzindividuen wurden nur die Kinder ausgewählt, bei denen keines der im Folgenden beschriebenen Ausschlusskriterien zutraf.

Dies waren 783 Säuglinge, davon 221 Neugeborene und 445 Kinder zwischen einem und 16 Jahren.

Es handelte sich ausschließlich um Kinder vor elektiven operativen Eingriffen (z. B. Herniotomie, Tonsillektomie, Adenotomie) oder solche mit leichteren internistischen Erkrankungen.

Für die Referenzwerterstellung ausgeschlossen wurden Proben von sämtlichen Kindern, bei denen der Verdacht auf eine Beeinflussung ihres hämostatischen Gleichgewichtes und speziell ihrer Antithrombin-Aktivitäten bestand, d. h. mit

- Verdacht auf Synthesestörung (z. B. jegliche Form von Erkrankungen mit Leberbeteiligung),
- Verdacht auf erhöhten Verlust (z. B. Nierenerkrankungen, schwere Darm-erkrankungen, Verbrennungen),
- Verdacht auf erhöhten Umsatz oder Verbrauch (z. B. Verdacht auf Sepsis, ANS).

Nicht als Referenzindividuen zugelassen wurden ferner sämtliche Kinder mit chronischen Grunderkrankungen unabhängig davon, welches Organsystem primär betroffen war, Kinder mit einer Dauermedikation, Kinder mit Anämien, Hypoproteinämien oder auffälligen Werten bei den gleichzeitig bestimmten globalen Gerinnungstests TPZ und/oder aPTT, der TZ oder dem Fibrinogen (siehe 4.1.2).

4.2.2 Präanalytik

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Kindern durch Punktion einer peripheren Vene und anschließendes Abtropfenlassen; zur Gerinnungshemmung wurde Natriumzitrat (0,11 mol/l) verwendet, das Mischungsverhältnis war 1:10 (1 Teil Zitratlösung + 9 Teile Blut). Das Zitratblut wurde innerhalb der nächsten 2 – 3 Stunden verarbeitet, tiefgefrorene Proben wurden nicht verwendet (siehe auch 4.1.3).

4.2.3 Analysemethode

Es wurde eine quantitative Bestimmung von funktionellem Antithrombin, d. h. eine Aktivitätsbestimmung, mit Hilfe eines automatischen Analysegerätes durchgeführt [79].

Grundlage des Verfahrens (siehe auch 2.4):

Das Antithrombin in der Zitrat-Plasmaprobe bildet mit Heparin einen Komplex, der schnell eine proportionale Menge von humanem Thrombin inaktiviert, das im Überschuss vorliegt. Die noch verbleibende Thrombinaktivität katalysiert die Hydrolyse des synthetischen Substrates α -N-Carbobenzoxy-L-Lysin-thiobenzylester (Z-Lys-SBzL). Das Hydrolyseprodukt, α -Benzylthiol (SBzL), reagiert weiter mit DTNB [5,5'-Dithiobis-(2-Nitrobenzoesäure)] zu einem Chromophor.

1. AT + Thrombin + Heparin
 \longrightarrow AT-Thrombin-Heparin-Komplex + verbleibendes Thrombin
2. Z - Lys - SBzL $\xrightarrow{\text{verbleibendes Thrombin}}$ Z - Lys + SBzL
3. SBzL + DTNB \longrightarrow TNB²⁻ (Chromophor)

Der Extinktionsanstieg bei 452 nm ist linear und umgekehrt proportional zur Konzentration an funktionellem Antithrombin.

Referenzbereich für Erwachsene: 70 – 120 %

(Der Referenzbereich wurde durch eine nichtparametrische Methode abgeleitet, die den 95 % - Bereich umfasst.)

Linearität: 0 – 150 %

Über den gesamten Untersuchungszeitraum galten im Labor der Klinik die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien [25].

4.3 Eigene Ergebnisse

4.3.1 Definition der Altersangaben

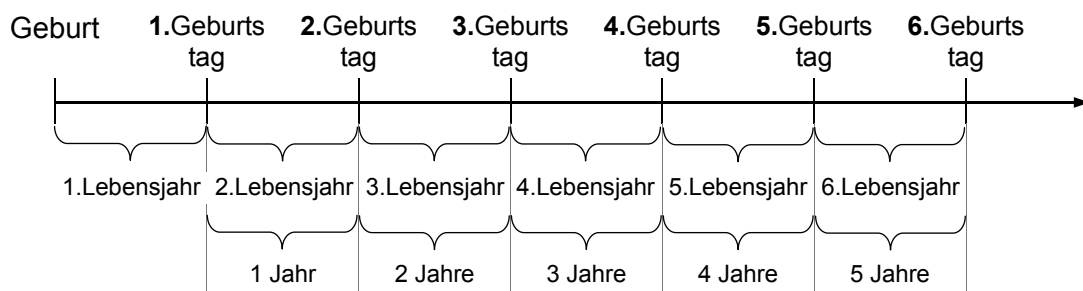
Um Missverständnissen vorzubeugen, möchte ich zu Beginn dieses Kapitels unterschiedliche, allgemein übliche Altersangaben speziell bei Kindern genau definieren, deren ungenauer Gebrauch gerade in der Pädiatrie erfahrungsgemäß häufig zu Verwirrung führt.

Hier einige Beispiele:

2 Jahre alt ist ein Kind, das seinen 2. Geburtstag hinter sich und seinen 3. Geburtstag noch vor sich hat. Dieses Kind ist gleichzeitig in seinem **3. Lebensjahr**.

Entsprechend ist ein Säugling zwar ein Kind im **1. Lebensjahr**, aber **noch nicht 1 Jahr** alt.

Die Altersgruppe **1 – 5 Jahre** umfasst also alle Kinder zwischen dem **1. und 6. Geburtstag**, und das sind die Kinder vom **2. – 6. Lebensjahr**:



Wenn also in später zitierten Arbeiten von Kindern die Rede ist, die „1 Monat – 1 Jahr“ alt sind, dann ist diese Angabe nicht korrekt oder zumindest ungenau, denn damit sind sicher *nicht* Kinder bis zum Ende des 2. Lebensjahres gemeint, wie man es bei der Altersangabe „1 Jahr“ korrekterweise erwarten würde, sondern vielmehr die Säuglinge nach dem 1. Lebensmonat bis zum Ende des 1. Lebensjahres, also bis zum 1. Geburtstag.

Erst die Altersgruppe der Kinder von „1 – 5 Jahren“ umfasst dann, wie oben genauer erläutert, auch die Kinder nach dem 1. Geburtstag, die 1 Jahr alt und damit im 2. Lebensjahr sind (siehe z. B. Abb. 4).

4.3.2 Überblick

Die Abbildungen 1 und 2 geben einen Überblick über die graphische Verteilung aller vorhandenen Referenzwerte (Punktwolke).

Auf Abbildung 2 ist durch die logarithmische Skalierung der Zeitachse der Verlauf im ersten Lebensjahr besser zu erkennen:

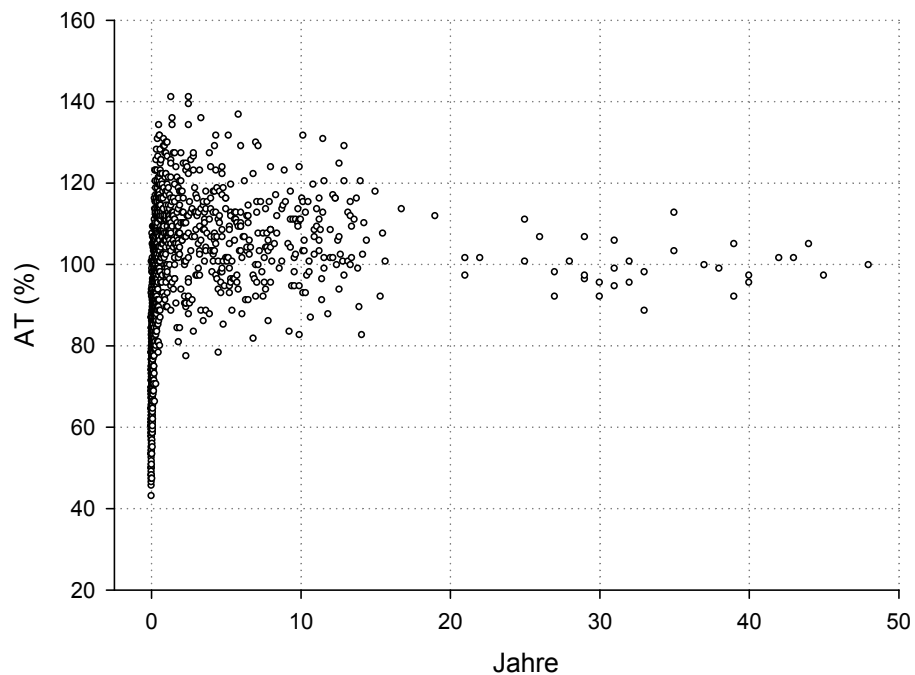


Abb. 1: Antithrombin - Gesamt mit linearer Zeitskala

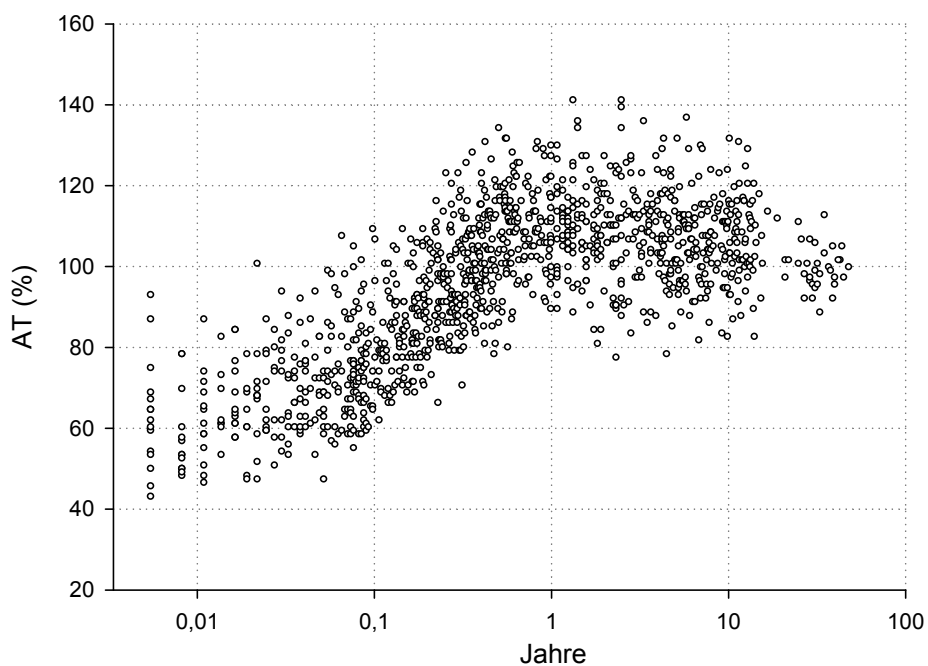


Abb. 2: Antithrombin - Gesamt mit logarithmischer Zeitskala (\log_{10})

Um den ungefähren Verlauf der Antithrombin-Werte noch besser abschätzen zu können, wurde aus der Punktwolke der gleitende Mittelwert gebildet:

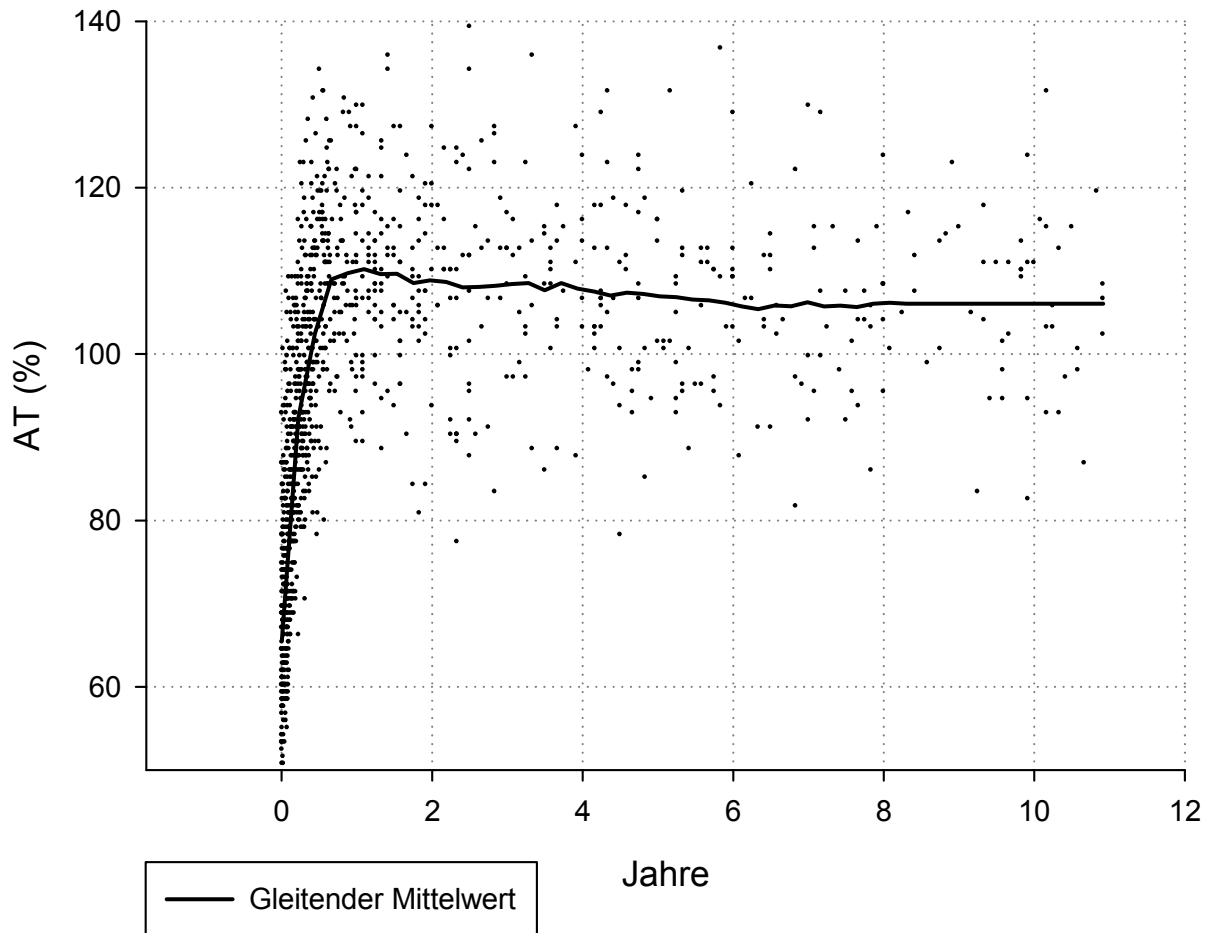


Abb. 3: Gleitender Mittelwert der AT-Aktivität im Kindesalter

Es zeigt sich, dass die AT-Aktivitäten am Ende des ersten Lebensjahres am höchsten sind und danach ganz langsam absinken. In der gesamten Kindheit liegt das Niveau aber noch leicht über den Erwachsenenwerten.

Dieser Verlauf deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Maureen Andrew von 1992 [6] und auch mit den neueren großen Arbeiten von Monagle [74] und Flanders [36], die beide 2006 veröffentlicht wurden, siehe Kapitel 6.

Um dies auch graphisch zu verdeutlichen, fasste ich die Altersgruppen für Abb. 5 in etwa so zusammen, wie in der Arbeit von Monagle dessen Werte mit denen von Maureen Andrew verglichen werden (obwohl das Zusammenfassen der Kinder von einem Monat bis zum ersten Geburtstag sicher nicht sinnvoll ist).

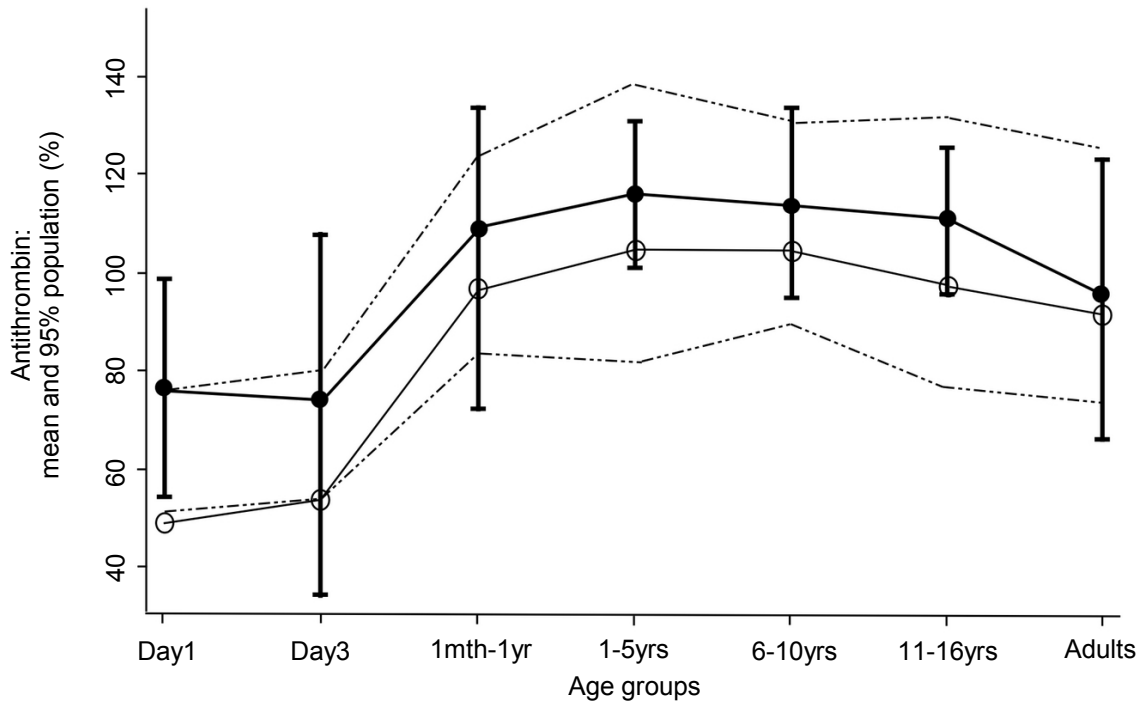


Abb. 4: Kopie aus Monagle [74]

» - · · · · - und ○ - ○ - ○ « Werte von Andrew

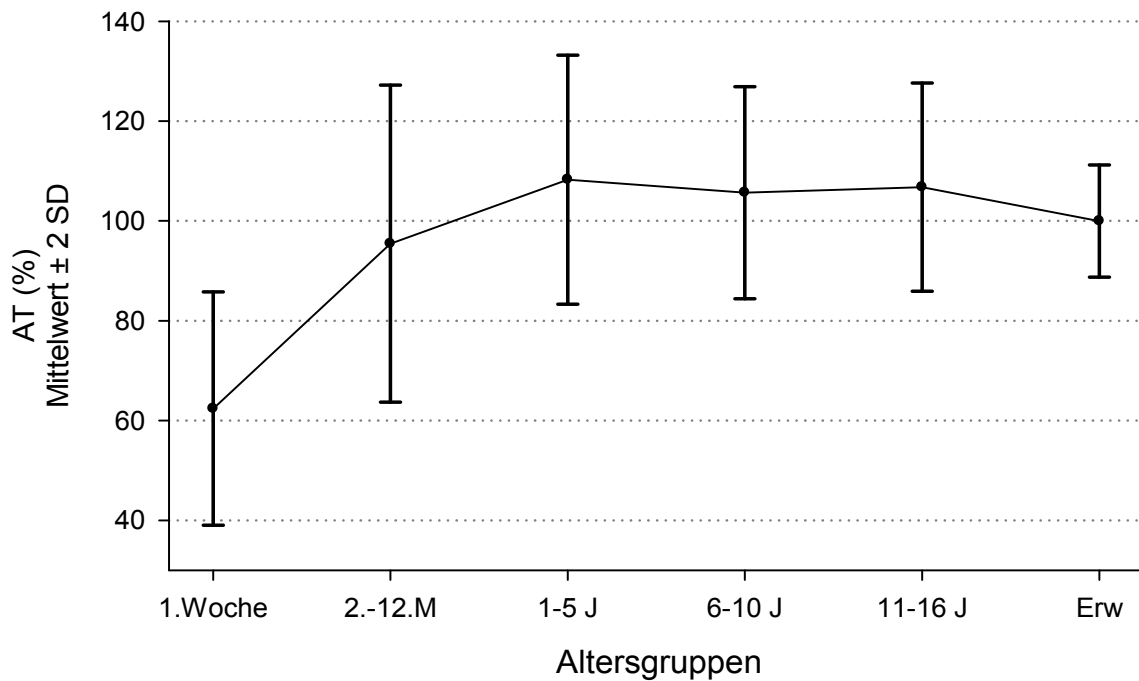


Abb. 5: Eigene Ergebnisse im Vergleich mit Monagle

4.3.3 Deskriptive Datenanalyse

- Prüfung auf Ausreißer

Als Ausreißer bezeichnet man einzelne Werte einer Datenmenge, die ungewöhnlich weit von allen anderen beobachteten Werten abweichen.

Basierend auf dem Interquartilsabstand:

Der Grenzwert für Ausreißer wurde aus dem Interquartilsabstand IQR [$x_{0.75} - x_{0.25}$] der Boxplots berechnet. Werte, die außerhalb des 1,5-fachen IQR liegen, wurden als Ausreißer angesehen und von der weiteren Berechnung ausgeschlossen:

$$x_{0.25} - 1.5 [x_{0.75} - x_{0.25}] < x_i < x_{0.75} + 1.5 [x_{0.75} - x_{0.25}]$$

Zur Veranschaulichung wird in folgender Graphik der Boxplot mit der theoretischen Normalverteilung $f(x) = \frac{e^{-x^2/2}}{\sqrt{2\pi}}$ ($\mu = 0, \sigma = 1$) verglichen:

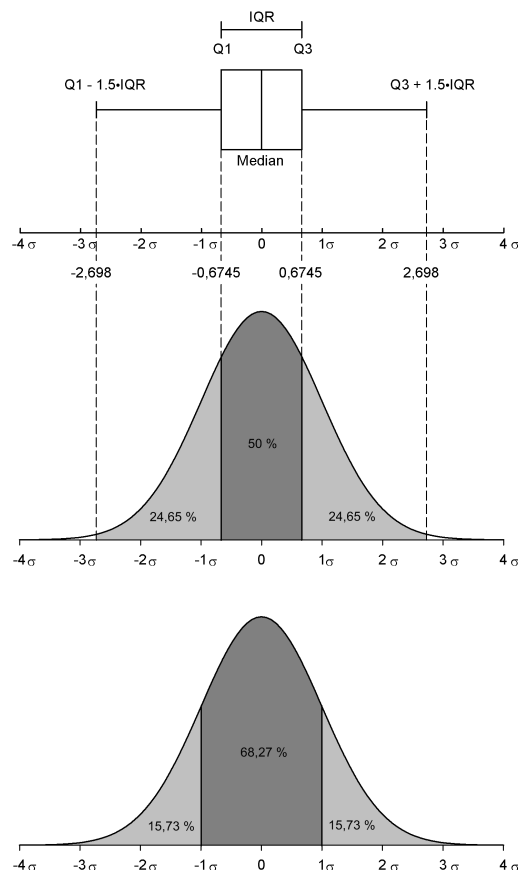


Abb. 6: Vergleich des Boxplot mit der Standardnormalverteilung ($\mu = 0, \sigma = 1$)
 Unter der Annahme einer Normalverteilung werden damit theoretisch 99,3 % aller Werte ($\sigma = 2,698$) erfasst bzw. 0,7 % ausgeschlossen.

- Prüfung der Referenzwert-Verteilung

Es wird geprüft, ob die Referenzwerte normalverteilt sind oder ob es sich um eine komplexe Verteilungsform handelt und mit einer nichtparametrischen Methode gearbeitet werden muss.

Der zur Prüfung auf Normalverteilung häufig verwendete KS-Test (*Kolmogorov-Smirnov*) ist heute eher von historischem Interesse [88] und wurde durch den Shapiro-Wilk-Test ersetzt, der die Messwerte an Rändern stärker gewichtet.

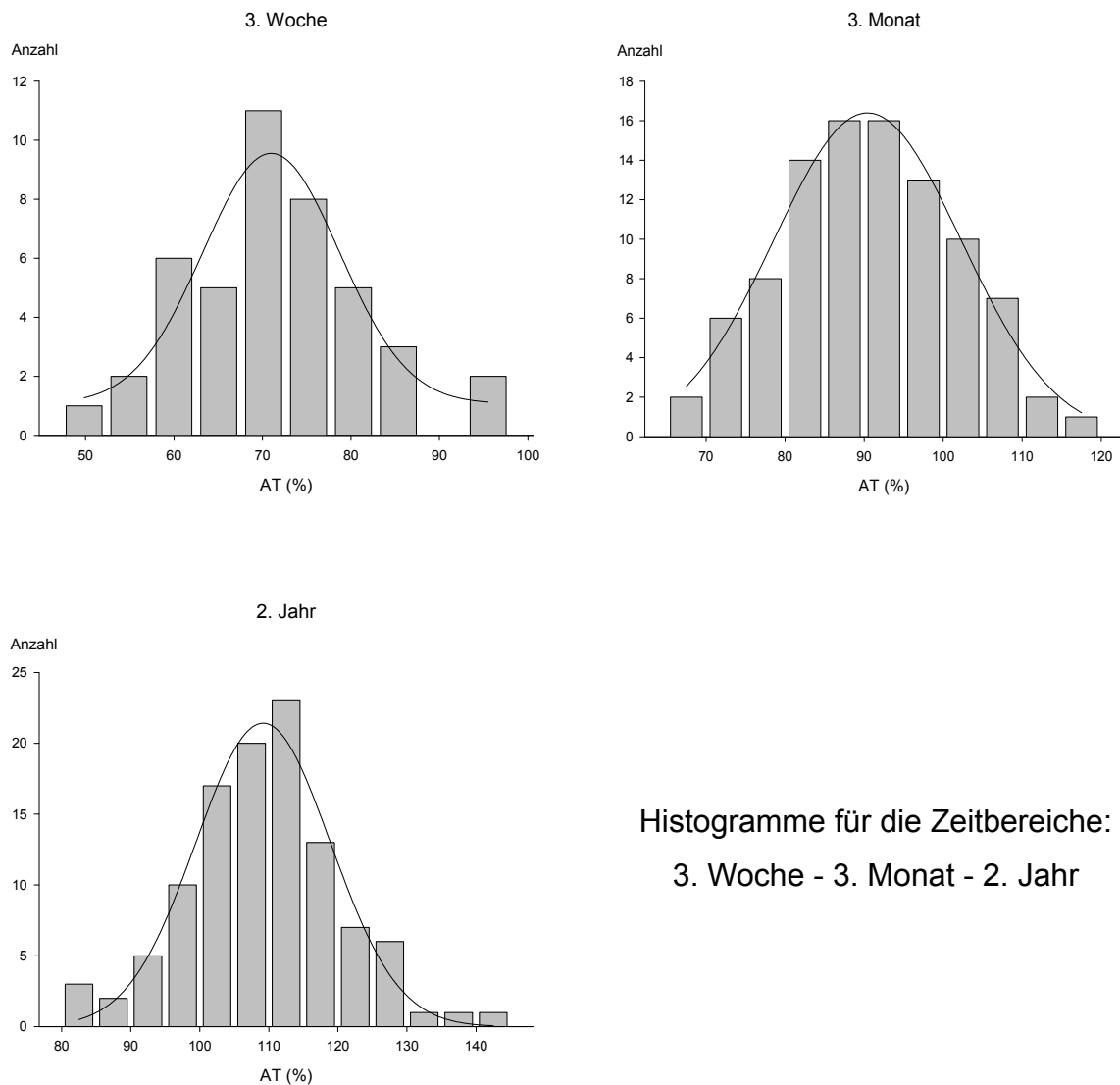
Exemplarisch wurden die Werte der 3. Woche, des 3. Monats und des 2. Jahres analysiert.

Für diese Zeitbereiche ergibt der Shapiro-Wilk-Test Werte von $P = 0,628$ (3. Woche) und $P = 0,771$ (3. Monat) sowie $P = 0,238$ (2. Jahr).

Da die P-Werte deutlich über dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ liegen, kann von einer Normalverteilung der Antithrombin-Werte ausgegangen werden.

Somit können die statistischen Kenngrößen arithmetischer Mittelwert \bar{x} bzw. Standardabweichung SD sinnvoll angewendet werden.

Dies kann durch die entsprechenden Histogramme mit eingezeichneter Normalverteilungsfunktion auch graphisch gut dargestellt werden:



Histogramme für die Zeitbereiche:
3. Woche - 3. Monat - 2. Jahr

Abb. 7: Histogramme einzelner Zeitbereiche mit eingezeichneter Normalverteilung

- Bestimmung der Konfidenzintervalle

Da anhand des Mittelwertes \bar{x} und der Standardabweichung SD der Mittelwert μ der Population bzw. die Standardabweichung σ der Population geschätzt wird, werden die Konfidenzintervalle (Vertrauensgrenzen) der Referenzgrenzen berechnet, um die Zuverlässigkeit der Messwerte beurteilen zu können.

Das Konfidenzintervall der Standardabweichung der Population lässt sich mit Hilfe der Chi-Quadrat-Verteilung berechnen. So ergibt sich das 90 % Konfidenzintervall der

Standardabweichung (Population) aus der Region unter χ^2 Verteilung innerhalb der $\chi^2_{0,05}$ und $\chi^2_{0,95}$ Grenzen:

$$\chi^2_{0,05} < \frac{(n-1)SD^2}{\sigma^2} < \chi^2_{0,95}$$

mit $(n-1)$ Messwerten, der Standardabweichung SD , der Standardabweichung (Population) σ und den Chi-Quadratwerten $\chi^2_{0,05}$, $\chi^2_{0,95}$ der entsprechenden 5 %- und 95 %-Wahrscheinlichkeit.

Da die Chi-Quadrat Verteilung für Werte $n > 30$ normalverteilt ist, kann über die Beziehung $\chi^2 = \frac{1}{2} \left(z_p + \sqrt{2(n-1)-1} \right)^2$ der χ^2 Wert aus der Normalverteilung ermittelt werden.

Auf Grund der vorliegenden Normalverteilung der Antithrombin-Werte werden die Konfidenzintervalle direkt aus folgender Gleichung ermittelt:

$$P\% = SD \pm z_p \frac{SD}{\sqrt{2n}}$$

mit $P\%$, dem gewählten Konfidenzintervall, der Standardabweichung SD der AT-Werte, der Anzahl n der Messwerte und z_p , dem z-Wert der gewählten Wahrscheinlichkeit (hier 1,65 entsprechend dem 90 % Konfidenzintervall).

Entsprechend der Empfehlung der IFCC wurde das 90 %-Konfidenzintervall bestimmt, d. h. in 90 von 100 Fällen liegt die wahre Referenzwertgrenze innerhalb des Konfidenzintervalls.

4.3.3.1 Neugeborene

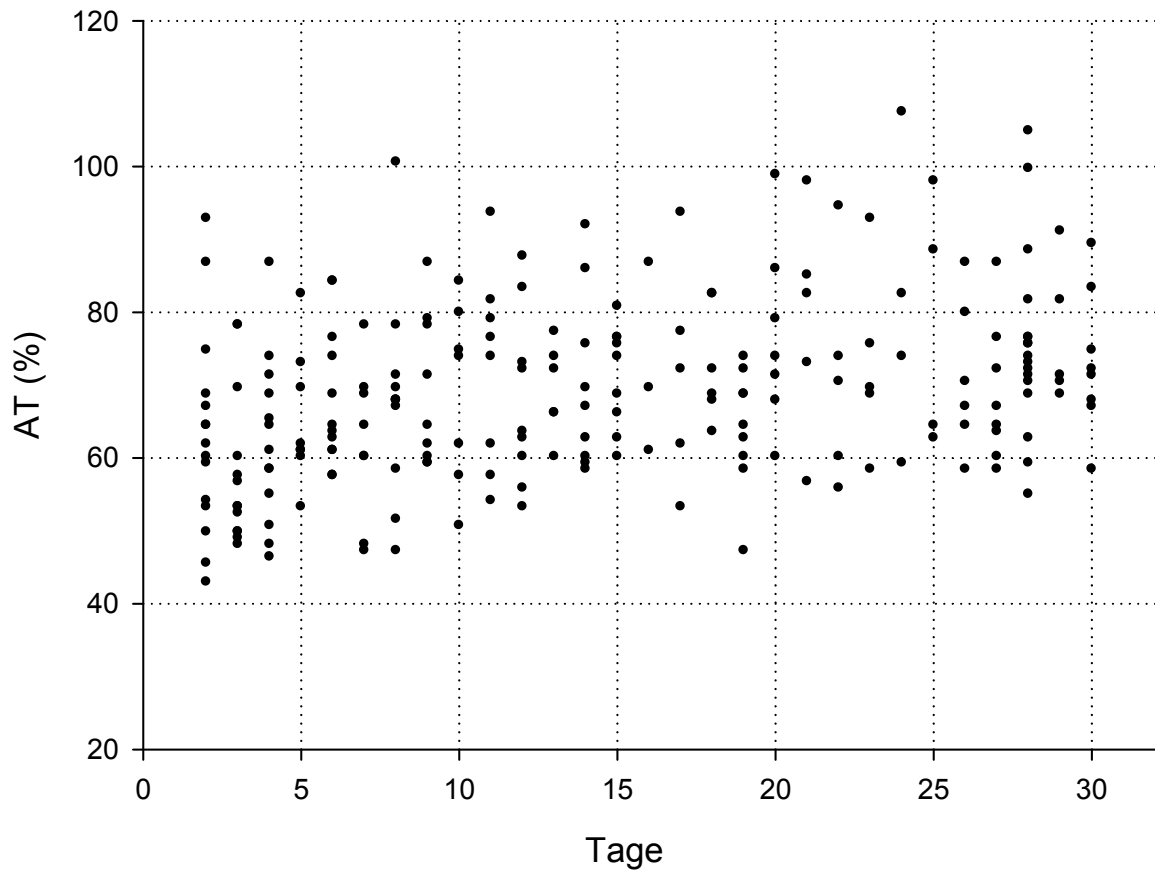


Abb. 8: Antithrombin-Aktivitäten bei Neugeborenen

Mit Hilfe von Boxplots lässt sich die Verteilung der in Abb. 8 als Punktwolke abgebildeten Daten übersichtlicher darstellen.

Die Antithrombin-Werte werden für die einzelnen Zeitabschnitte analysiert. Hierbei liegen 50 % der Daten (Interquartilsabstand IQR) innerhalb der Box. Der untere bzw. obere Querbalken des »Whisker« markiert die 10 %- bzw. die 90 %-Perzentile. Bei den unterhalb bzw. oberhalb dieser Perzentilen eingezeichneten Kreisen liegen die 5 %- bzw. 95 %-Perzentilen.

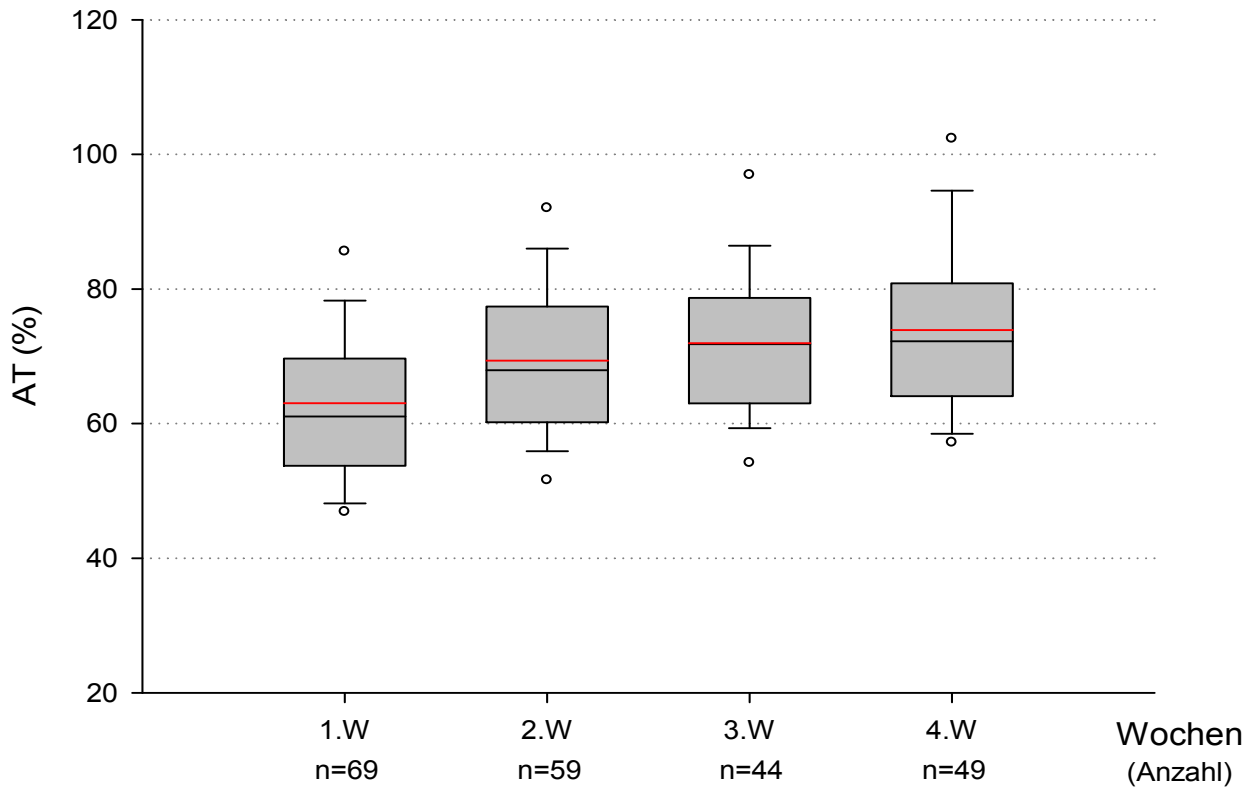


Abb. 9: Antithrombin bei Neugeborenen

Boxplots mit Median(—) und Mittelwert \bar{x} (—)

Tab. 1: AT (%) 1. Monat

	1.W	2.W	3.W	4.W
Median	61,1	67,9	71,8	72,2
Mittelw. \bar{x}	63,0	69,3	71,9	73,9
SD	11,3	11,5	11,3	13,0
IQR	15,7	16,9	15,0	16,1

Der Median der Interquartilsabstände IQR liegt bei 15,9, der Median der Standardabweichungen SD bei 11,4 und ist über die einzelnen Wochen fast konstant.

Die Werte haben eine leicht rechtsschiefe Verteilung oder positive Schiefe ($\bar{x} > \text{Median}$), auch zu erkennen an der asymmetrischen Lage der 90 % und 95 % Perzentilen.

4.3.3.2 Säuglinge

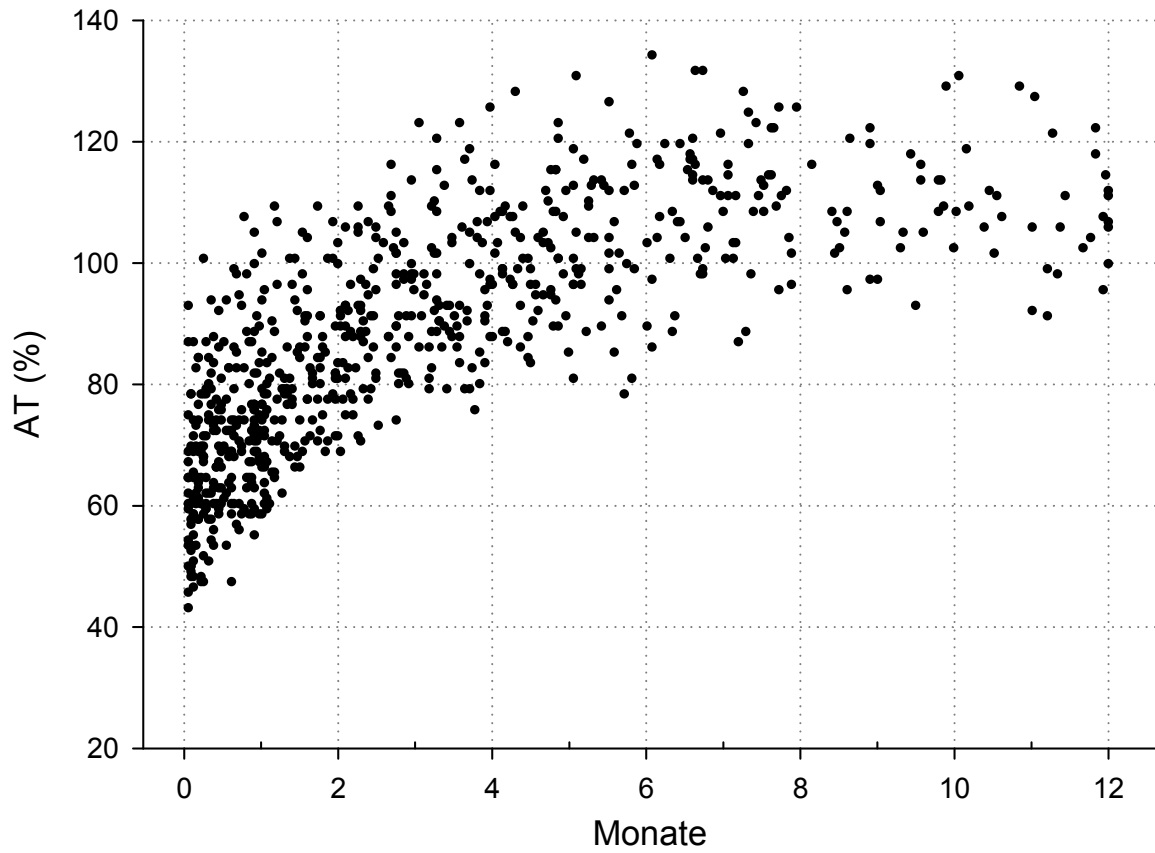


Abb. 10: Antithrombin-Aktivitäten bei Säuglingen

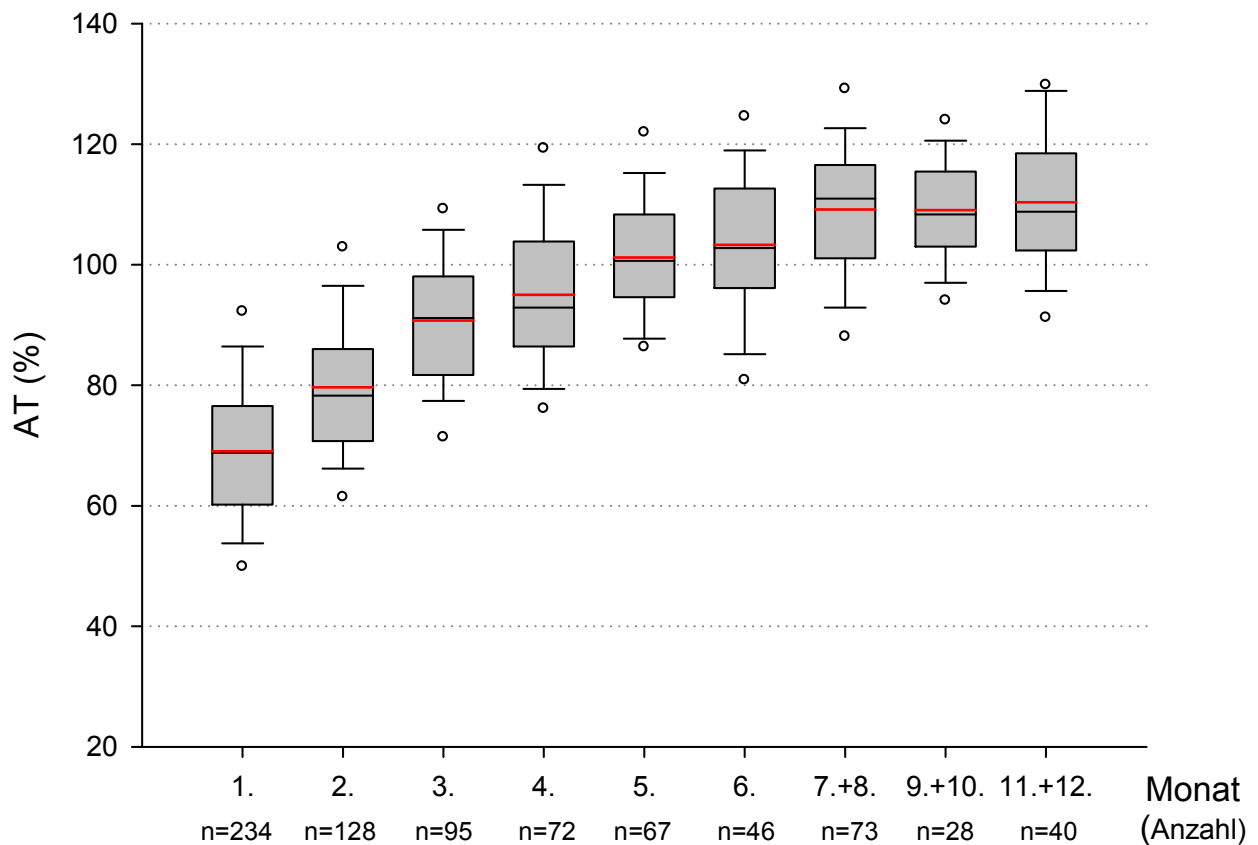


Abb. 11: Antithrombin bei Säuglingen

Boxplots mit Median(—) und Mittelwert \bar{x} (—)

Tab. 2: AT (%) 1. - 12. Monat

	1.M	2.M	3.M	4.M	5.M	6.M	7.+8.M	9.+10.M	11.+12.M
Median	68,8	78,3	91,2	92,9	100,6	102,8	110,9	108,4	108,8
Mittelw. \bar{x}	69,0	79,6	90,7	95,0	101,2	103,3	109,1	109,1	110,3
SD	12,0	11,7	10,9	12,6	10,1	12,2	11,4	8,3	11,3
IQR	16,3	15,1	16,1	16,7	13,5	16,3	15,0	11,2	15,9

Auch in diesem Zeitbereich liegt der Median der Interquartilsabstände IQR bei 15,9 und der Median der Standardabweichungen SD bei 11,4, die Streuung ist im Neugeborenen- und Säuglingsalter gleich.

Die leicht rechtsschiefe Verteilung bleibt erhalten, in sieben von neun Zeitbereichen liegt

der Mittelwert \bar{x} oberhalb des Medians, das heißt, die höheren Werte streuen stärker als die niedrigeren.

Die Streuung der Daten, d. h. der Interquartilsabstand IQR, ist in den einzelnen Monaten annähernd gleich groß, eine Ausnahme bildet der 5. Monat und die Zeitspanne 9.+10. Monat, hier steht nur eine etwas kleinere Anzahl von Werten zur Verfügung.

Wie man sieht, werden bis zum Ende des fünften Lebensmonats Erwachsenenwerte erreicht. In den folgenden Monaten steigen die Antithrombin-Aktivitäten weiter an und liegen am Ende des ersten Lebensjahres ca. 10 % über denen von gesunden Erwachsenen.

4.3.3.3 Kinder nach dem 1. Lebensjahr

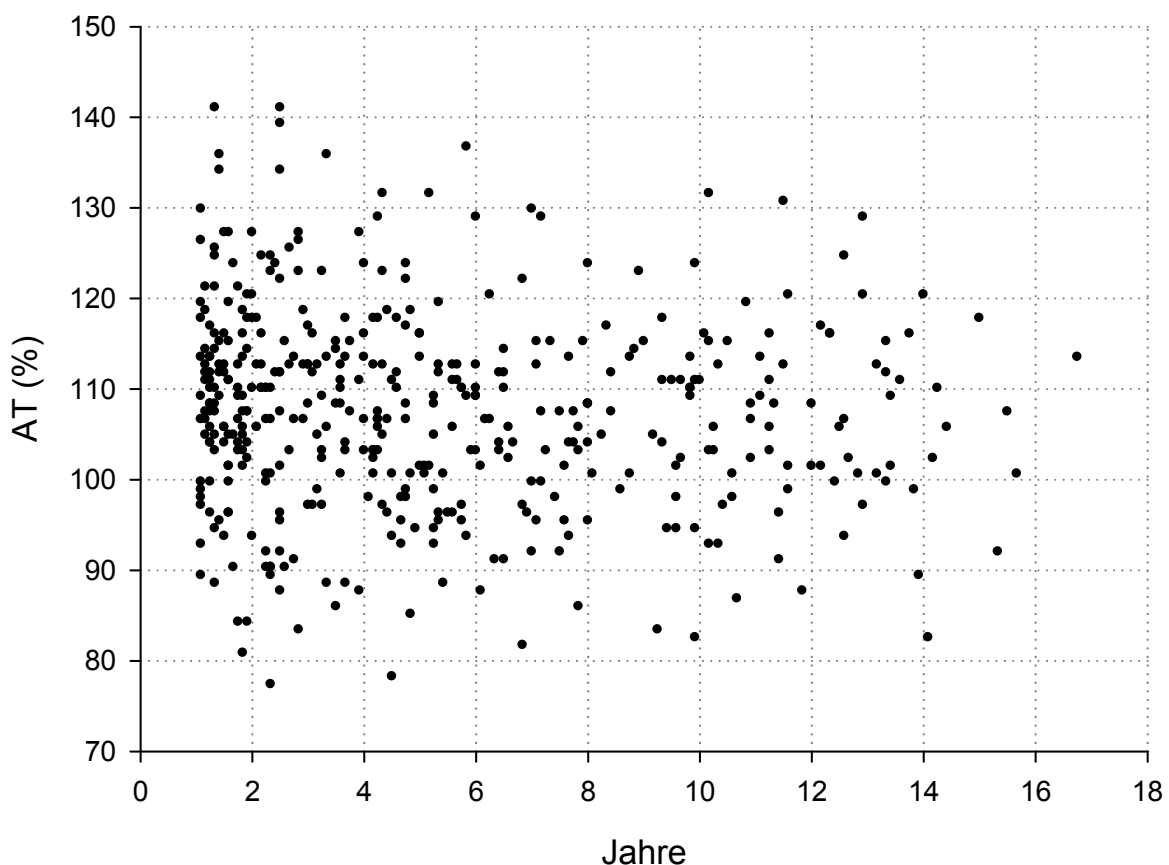


Abb. 12: Antithrombin-Aktivitäten bei Kindern nach dem 1. Lebensjahr

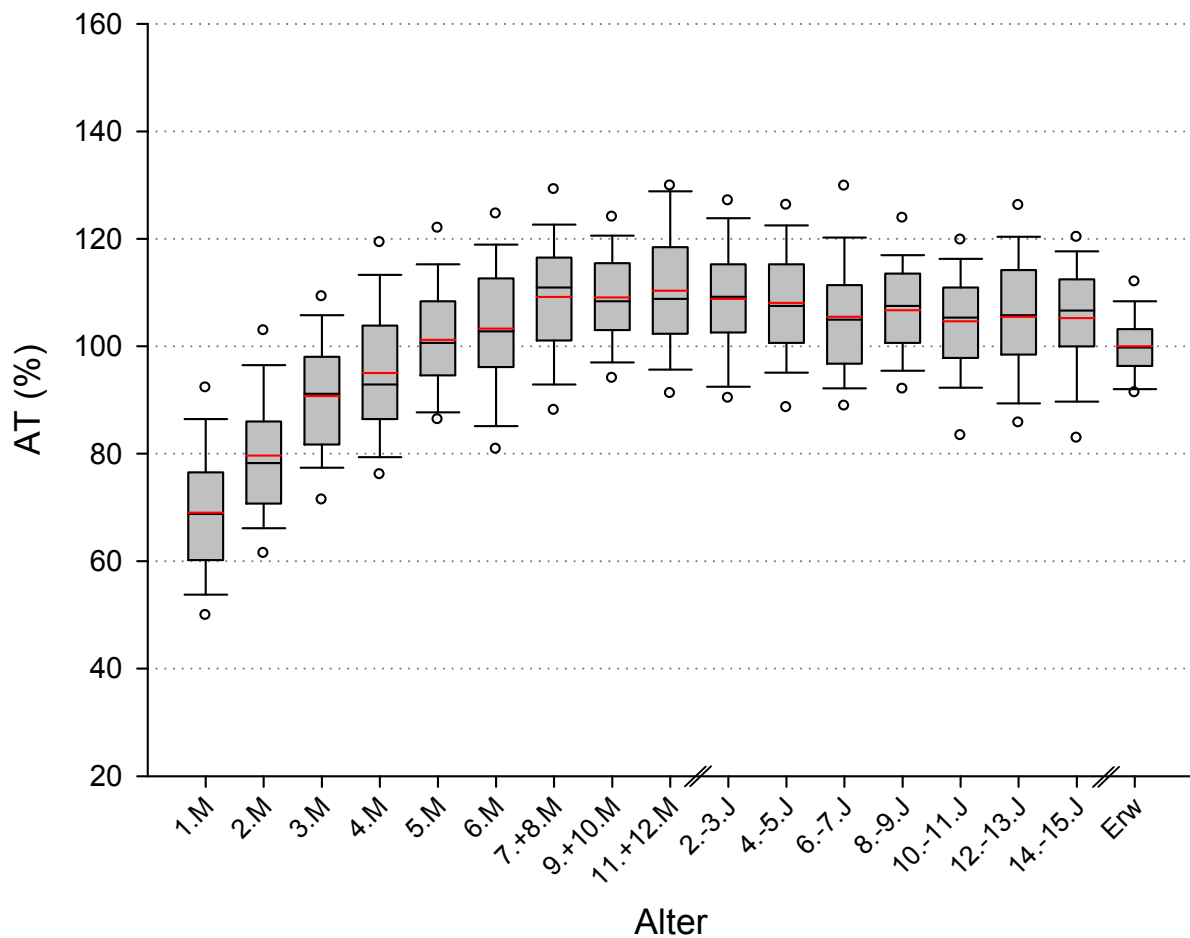


Abb. 13: Antithrombin über das gesamte Kindesalter

Boxplots mit Median(—) und Mittelwert \bar{x} (—)

Tab. 3: AT (%) Kinder nach dem 1. Lebensjahr

	2.-3. J	4.-5. J	6.-7. J	8.-9. J	10.-11. J	12.-13. J	14.-15. J
Median	109,2	107,5	104,9	107,5	105,8	106,6	106,6
Mittelw. \bar{x}	109,0	107,7	105,5	106,7	105,3	108,0	105,3
SD	11,9	10,8	10,9	9,2	10,6	10,7	9,9
IQR	14,0	14,6	14,1	12,9	12,9	15,3	12,0

Nach dem ersten Lebensjahr liegt der Median der Interquartilsabstände IQR bei 14,0 und der Median der Standardabweichungen SD bei 10,7, die Streuung ist also etwas

geringer als im ersten Lebensjahr.

Die Streuung der Daten (IQR) in den einzelnen Zeitabschnitten ist annähernd gleich groß.

Im Mittel über die Zeitintervalle ist die Schiefe der Verteilung nicht mehr vorhanden, das heißt, nach dem ersten Lebensjahr liegt eine ausgeglichene Verteilung vor – Mittelwert und Median unterscheiden sich nicht signifikant.

4.3.4 Regressionsanalyse

Mit Hilfe der nichtlinearen Regressionsanalyse wurde versucht, einen funktionalen Zusammenhang für den zeitlichen Verlauf der Antithrombin-Werte (Punktwolke) zu finden.

Zur besseren mathematischen Analyse wurde der Zeitbereich 0 – 15 Jahre in die beiden Bereiche 0 – 365 Tage und 1 – 15 Jahre unterteilt.

4.3.4.1 Bereich 0 – 365 Tage

Da die Antithrombin-Werte am Ende des ersten Lebensjahres ihr Maximum erreichen, wurde eine e-Funktion mit entsprechendem Verlauf gewählt:

$$f = y_0 + a \left(1 - e^{-bx} \right)$$

Hiermit wurde die Regressionsanalyse durchgeführt und für die Punktwolke ein Bestimmtheitsmaß von $R = 0,81$ bzw. $R^2 = 0,656$ berechnet. Die Annäherung kann somit als hinreichend genau angesehen werden.

Die dazugehörigen Koeffizienten lauten:

$$y_0 = 61,6, \quad a = 49, \quad b = 0,011$$

In die graphische Darstellung der erhaltenen Messwerte (Punktwolke) wurden nun die aus der Regressionsgleichung resultierenden 95 %-Prädiktionsintervalle eingezeichnet.

Man erkennt, dass die zweifachen Standardabweichungen SD um die 95 %-Prädiktionsintervalle verteilt sind, d. h. die gefundene Regressionsgleichung beschreibt mit guter Genauigkeit den zeitlichen Verlauf der Antithrombin-Aktivitäten:

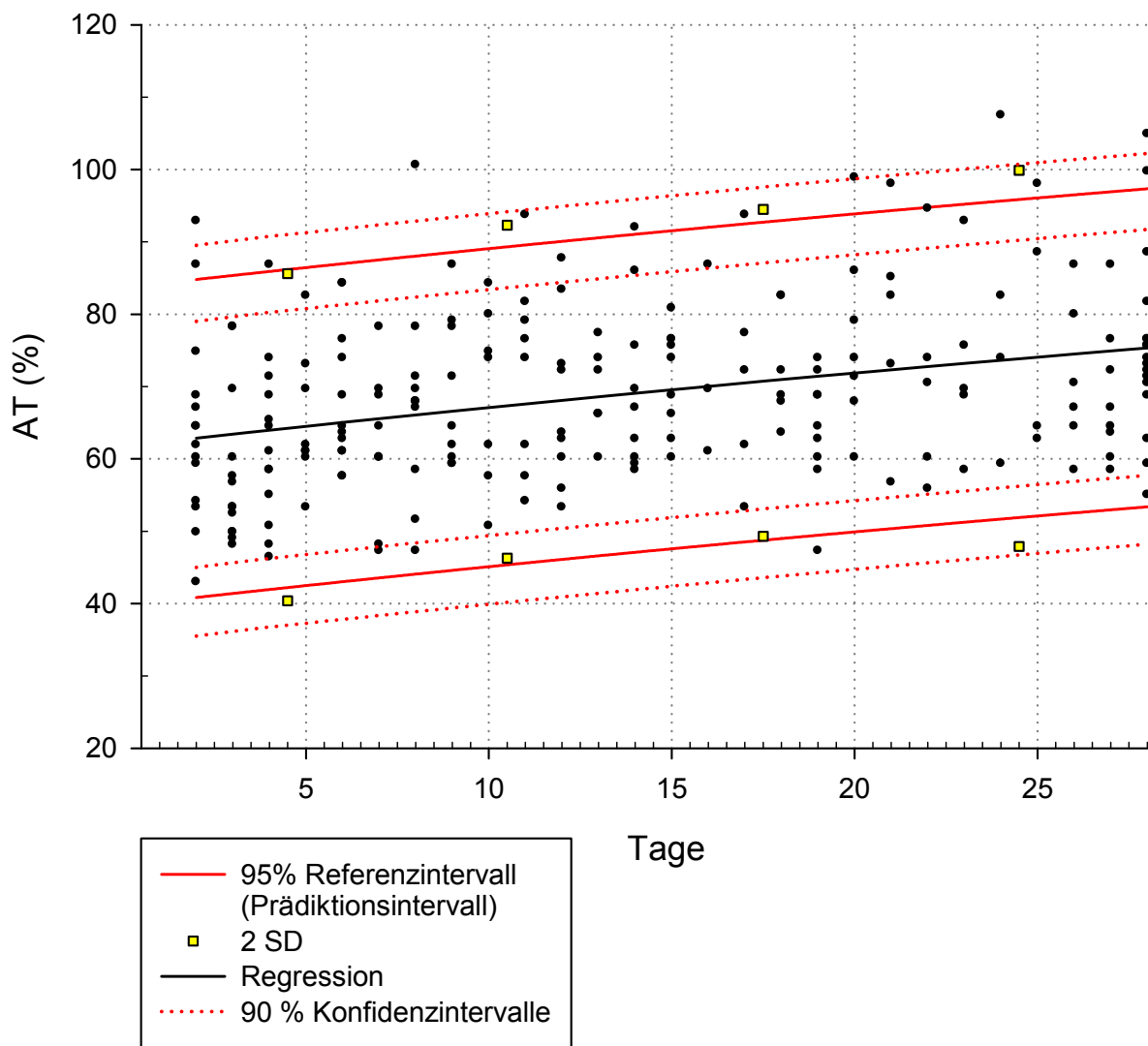


Abb. 14: Vergleich zwischen 2 SD der Messwerte und den 95 % Prädiktionsintervallen der Regressionsanalyse bei **Neugeborenen**

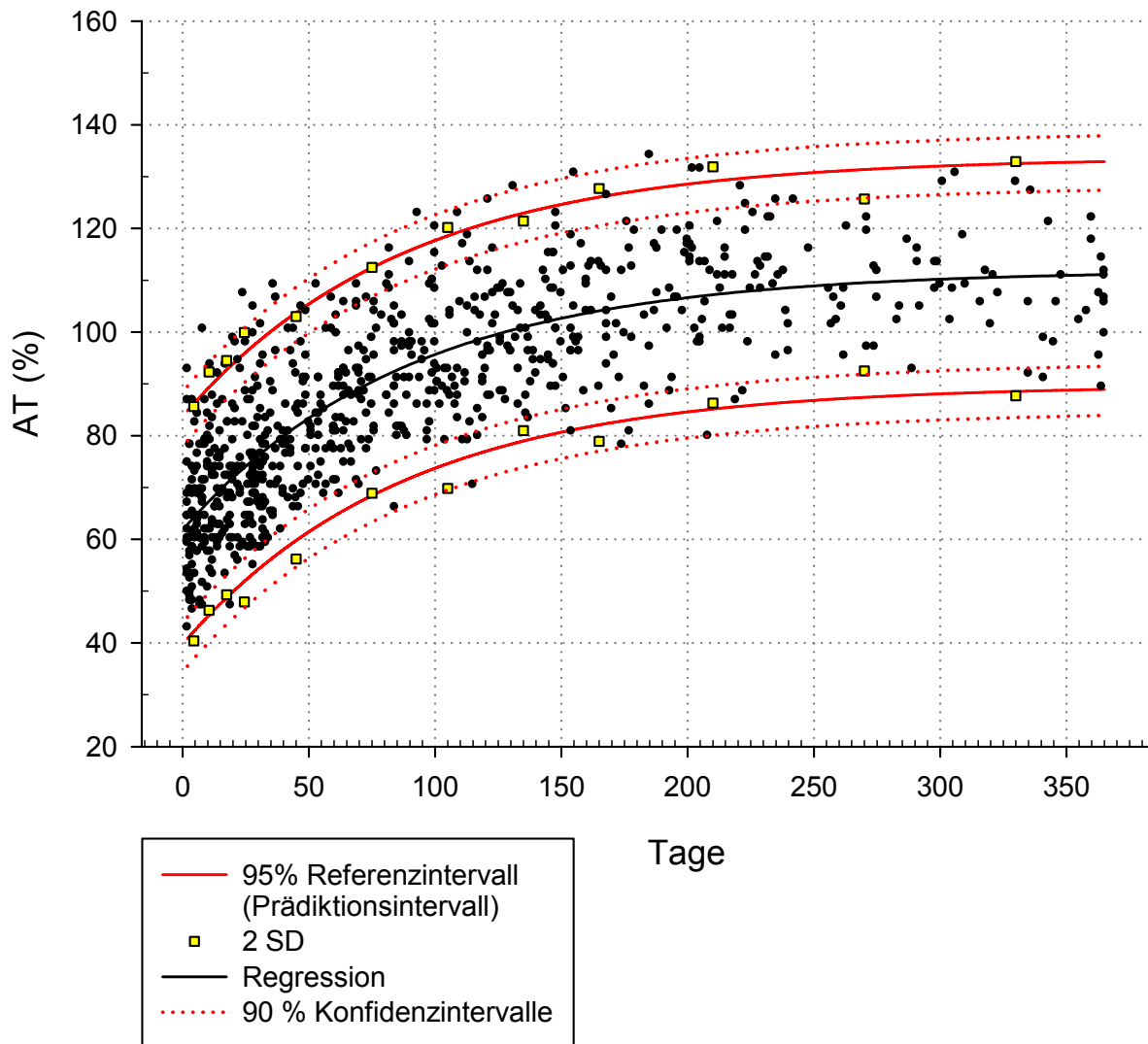


Abb. 15: Vergleich zwischen 2 SD der Messwerte und den 95 % Prädiktionsintervallen der Regressionsanalyse im gesamten **ersten Lebensjahr**

- Veränderung der Antithrombin-Werte im ersten Lebensjahr:

Differenziert man die Regressionsgleichung $f = y_0 + a(1 - e^{-bx})$ aus Abb.15 nach x , so erhält man die Steigung, das heißt die Veränderung der Antithrombin-Werte pro Tag.

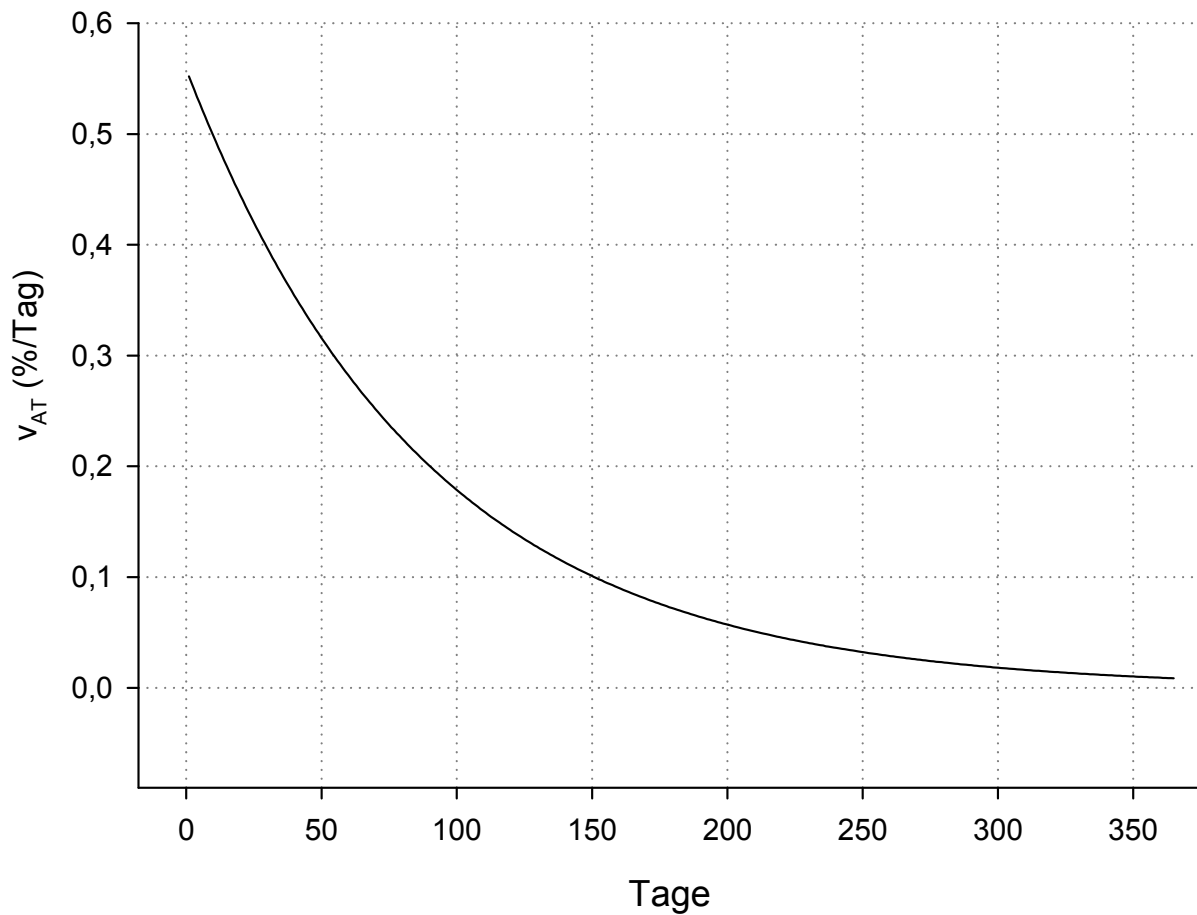


Abb. 16: Erste Ableitung der Regressionsgleichung für das erste Lebensjahr

Diese Veränderung ist in den ersten Lebenswochen am größten, die Antithrombin-Aktivität nimmt in den ersten Lebenstagen um über 0,5 % pro Tag zu.

Mit 150 Tagen, also etwa fünf Lebensmonaten, steigen die AT-Werte immer noch um ca. 0,1 % pro Tag.

Zum Ende des ersten Lebensjahres geht dieser Anstieg gegen Null, d. h. das Maximum wird erreicht.

4.3.4.2 Bereich 1 – 15 Jahre

Nach dem ersten Lebensjahr sinken die Antithrombin-Aktivitäten kontinuierlich ab und erreichen im Erwachsenenalter 100 %. Hier wurde der folgende Ansatz gewählt:

$$f = y_0 + ax + bx^2$$

Die dazugehörigen Koeffizienten lauten:

$$y_0 = 109,7, \quad a = -0,42, \quad b = 0,004$$

Auch nach dem ersten Lebensjahr liegen die zweifachen Standardabweichungen SD um die 95 %-Prädiktionsintervalle verteilt, und auch hier beschreibt die Regressionsgleichung den Verlauf der Antithrombin-Werte:

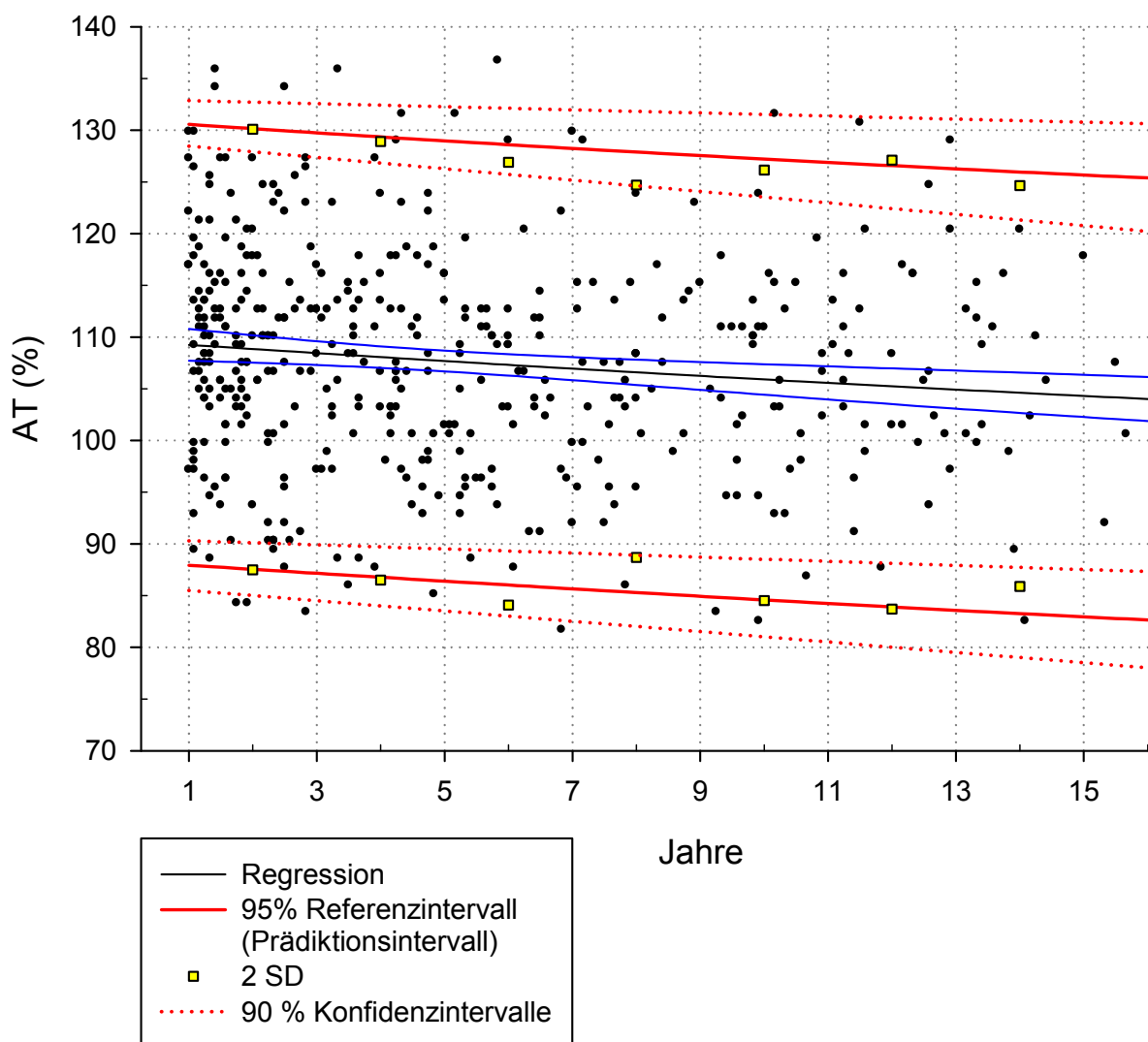


Abb. 17: Vergleich zwischen 2 SD der Messwerte und den 95 % Prädiktionsintervallen der Regressionsanalyse nach dem ersten Lebensjahr

4.3.5 Antithrombin-Referenzwerte

Aus den Regressionsgleichungen in Kapitel 4.3.4 ergeben sich folgende Referenzwerte und Referenzintervalle (genau genommen ist der 95,5 % Bereich angegeben, der dem Mittelwert $\bar{x} \pm 2$ SD entspricht) und die dazugehörigen Konfidenzintervalle CI:

Tab. 4: **AT (%)** **1. Monat**

	95 % Referenz- grenzen	90 % CI	\bar{x}
1. Woche	85,6	80,1 - 90,3	63,7
	41,7	36,4 - 45,9	
2. Woche	89,3	83,6 - 94,1	67,3
	45,4	40,2 - 49,6	
3. Woche	92,7	87,1 - 97,5	70,7
	48,7	43,6 - 53,0	
4. Woche	95,9	90,3 - 100,7	73,8
	51,9	46,7 - 56,1	

Tab. 5: **AT (%)** **1. Lebensjahr**

	95 % Referenz- grenzen	90 % CI	\bar{x}
1. Monat	91,1	85,3 - 95,6	69,0
	47,0	41,6 - 51,2	
2. Monat	103,9	98,3 - 108,7	81,9
	60,0	54,7 - 64,1	
3. Monat	112,6	107,0 - 117,4	90,6
	68,7	63,5 - 72,9	
4. Monat	118,8	113,3 - 123,6	96,8
	74,8	69,7 - 79,3	
5. Monat	123,2	117,6 - 127,7	101,2
	79,2	74,0 - 83,4	
6. Monat	126,2	120,5 - 130,9	104,3
	82,3	76,9 - 86,4	

Tab. 5:
Fortsetzung

		AT (%)		1. Lebensjahr	
		95 % Referenz- grenzen	90 % CI	\bar{x}	
7.+8. Monat		129,0	123,5 - 134,0	107,3	
		85,1	80,0 - 89,5		
9.+10. Monat		131,4	125,8 - 136,1	109,6	
		87,5	82,3 - 91,8		
11.+12. Monat		132,6	126,8 - 137,4	110,3	
		88,6	83,5 - 92,8		

Tab. 6:

		AT (%)		Kinder nach dem 1. Lebensjahr	
		95 % Referenz- grenzen	90 % CI	\bar{x}	
2.-3. Jahr		130,2	127,8 - 132,6	109,0	
		87,4	85,0 - 90,1		
4.-5. Jahr		129,4	126,8 - 132,4	108,1	
		86,7	84,0 - 89,7		
6.-7. Jahr		128,6	125,7 - 132,0	107,3	
		86,0	83,0 - 89,3		
8.-9. Jahr		127,8	124,7 - 131,8	106,6	
		85,3	82,0 - 88,8		
10.-11. Jahr		127,1	123,5 - 131,5	105,9	
		84,6	80,9 - 88,5		
12.-13. Jahr		126,5	122,4 - 131,2	105,3	
		83,9	80,1 - 88,1		
14.-15. Jahr		125,9	121,3 - 130,9	104,7	
		83,3	79,0 - 87,7		

5 Antithrombin (III)-Referenzwerte bei Kindern

– Literatur-Übersicht 1992

Dass die AT (III)-Werte zumindest bei Neugeborenen niedriger liegen als bei gesunden Erwachsenen, ist schon einige Jahre bekannt.

Um die Ergebnisse der verschiedenen, in diesem Zusammenhang erschienenen Arbeiten miteinander und mit den eigenen vergleichen zu können, muss man zunächst unterscheiden, ob die einzelnen Untersucher eine Konzentrations- oder eine Aktivitätsbestimmung des AT (III) (oder beides) durchgeführt haben.

In Bezug auf die Korrelation dieser beiden Bestimmungsmethoden im Kindesalter finden sich in der Literatur kontroverse Ergebnisse.

Weiterhin muss unterschieden werden, in welchem Alter genau (speziell bei Neugeborenen an welchen Tagen) die AT (III)-Bestimmung durchgeführt wurde bzw. Kinder welcher Altersgruppen zusammengefasst wurden.

Wenn nicht anders erwähnt, wird in allen folgenden Arbeiten der arithmetische Mittelwert angegeben, d. h. es wurde mit einer parametrischen Methode gearbeitet.

5.1 Neugeborene

Über das Antithrombin (III) bei Neugeborenen wurden in den vergangenen Jahren mehrere Untersuchungen veröffentlicht.

Die vorliegenden Werte sind aus verschiedenen Gründen nicht ohne weiteres miteinander zu vergleichen.

Insbesondere bei der Korrelation zwischen Konzentrations- und Aktivitätsmessung kamen die Arbeitsgruppen, die beide Bestimmungsmöglichkeiten anwandten, zum Teil zu kontroversen Ergebnissen.

Es muss offen bleiben, wodurch diese widersprüchlichen Ergebnisse hervorgerufen wurden und welches somit das „richtige“ Aktivitäts/Antigen-Verhältnis ist.

Insgesamt stellen sich aber bei der – auch in unserer Arbeit verwendeten – Aktivitätsmessung recht gut vergleichbare Ergebnisse heraus, die bei fast allen Untersuchungen

in der ersten Lebenswoche Werte zwischen 45 und 65 % der entsprechenden Erwachsenen-Referenzbereiche ergeben.

Werte für die gesamte Neugeborenen-Zeit finden sich in der Literatur kaum.

- Teger-Nilsson [109] fasste im Jahr 1975 Kinder zwischen vier und sieben Tagen sowie zwischen eins und vier Wochen zu Gruppen zusammen, bildete von beiden Gruppen jeweils die AT (III)-Mittelwerte und stellte fest, dass die AT (III)-Aktivität um knapp 7 % (von 65 % auf 71,7 %), die Konzentration um 9 % (von 45,2 % auf 54,2 %) zunahm. Sie untersuchte dazu mindestens 25 und höchstens 36 Kinder pro Altersgruppe.
(Bestimmung der AT (III)-Konzentration mit radialer Immundiffusion [69], Bestimmung der AT (III)-Aktivität amidolytisch mit chromogenem Substrat [106])
- Witt et al. [120] stellten 1983 die Ergebnisse ihrer Bestimmungen der AT (III)-Aktivität im Plasma von Neugeborenen und Säuglingen vor. Sie teilten die Kinder in verschiedene Altersgruppen ein (für die Neugeborenen-Zeit: 0 – 3 Tage, 4 – 7 Tage, 8 – 14 Tage, 15 – 30 Tage) und berechneten jeweils die Mittelwerte. Allerdings wurde die Anzahl der untersuchten Probanden nicht angegeben. Nach der Abbildung waren es ca. zehn Kinder pro Altersabschnitt, zum Teil noch weniger (Tag 15 – 30 insgesamt ca. sechs Kinder), was bei der Beurteilung ihrer Ergebnisse mitberücksichtigt werden muss.
In den ersten drei Tagen nach der Geburt lagen die von ihnen gemessenen AT (III)-Aktivitäten bei 45 % der Erwachsenenwerte und stiegen auf 74,5 % in der dritten und vierten Lebenswoche an.
(Bestimmung der AT (III)-Aktivität amidolytisch mit dem chromogenen Substrat Chromozym TH, Test-Kit der Firma Boehringer Mannheim, Hemodiagnostica Stago)
- Von Kries et al. [62] untersuchten 1984 71 gesunde Neugeborene in der ersten Lebenswoche und stellten einen kontinuierlichen Anstieg sowohl der AT (III)-Konzentrationen als auch der AT (III)-Aktivitäten fest, wobei letztere pro Tag um 2,2 % anstiegen, während ihr Mittelwert in der ersten Woche bei ca. 57 % lag.
(Bestimmung der AT (III)-Konzentration mit radialer Immundiffusion auf NOR-Partigenplatten, Behring-Werke Marburg, Bestimmung der AT (III)-Aktivität amidolytisch mit dem chromogenen Substrat S 2238, Kabi Diagnostika Stockholm)

- Andrew et al. [5] bestimmten 1987 aus einer Gruppe von 118 gesunden Neugeborenen an Tag 1, 5 und 30 bei jeweils 58 – 74 Kindern ausschließlich die AT (III)-Konzentrationen und stellten einen Anstieg von 60 % über 64 % auf 74 % der angegebenen Erwachsenenwerte fest.

Da an den – relativ weit auseinander liegenden – Stichtagen nur Kinder aus derselben Gruppe untersucht wurden, handelte es sich hier eher um eine Verlaufsbeobachtung als um eine Referenzwerterstellung.

(Bestimmung der AT (III)-Konzentration mit radialer Immundiffusion, Atlantic Antibodies, NCS Diagnostics, Inc, Mississauga, Ontario)

5.2 Säuglinge

Über den Verlauf der AT (III)-Werte bei Säuglingen nach der Neugeborenenzeit finden sich einige Veröffentlichungen, die aus verschiedenen Gründen ebenfalls schwer zu vergleichen sind.

- Teger-Nilsson [109] bestimmte 1975 die AT (III)-Konzentrationen bei 46 und die AT (III)-Aktivitäten bei 29 Säuglingen zwischen einem und zwölf Monaten. Sie fand in dieser Altersgruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen den AT (III)-Konzentrationen und -Aktivitäten und gab als Mittelwerte ± 1 SD an:

Konzentration (n = 46):	Aktivität (n = 29):
$82,8 \pm 18,7 \%$	$89,6 \pm 16,5 \%$

Erwachsenenwerte wurden laut Teger-Nilsson jeweils mit etwa einem halben Jahr erreicht.

Die Werte von Kindern zwischen einem und zwölf Monaten zu einer Mittelwertbestimmung zusammenzufassen, erscheint nicht sinnvoll, wenn man bedenkt, dass der AT (III)-Anstieg gerade in diesem Zeitraum stattfindet.

- Witt et al. [120] bestimmten im 2., 3., 4. – 6. Monat und nach dem 6. Monat wie schon in der Neugeborenen-Zeit von jeweils eher wenig Kindern (pro o. g. Altersgruppe ca. elf bis zwölf Probanden) die AT (III)-Aktivitäten. Sie fanden einen Anstieg von 76,6 % im 2. Monat über 90,5 % im 3. Monat auf 95,2 % im 4. – 6. Monat und schlossen daraus, dass innerhalb von sechs Monaten

(„within 6 months“) Erwachsenenwerte erreicht seien. Im 7. – 24. Monat lagen die von ihnen bestimmten Werte bei 103 %.

- Andrew et al. [5] bestimmten die AT (III)-Konzentrationen bei 60 bzw. 56 der 118 gesunden, reifen Neugeborenen, die sie zum Teil schon am 1., 5. und 30. Lebenstag untersucht hatten, in der Säuglingszeit nur noch zweimal:
An Tag 90 lagen die Werte bei 92,4 %, an Tag 180 bei 99 %.
(Die Angaben in Units pro ml wurden in % der angegebenen Erwachsenenwerte umgerechnet.)

5.3 Kinder nach dem 1. Lebensjahr

- Teger-Nilsson [109] fasste im Jahr 1975 Kinder zwischen 1 und 14 Jahren zusammen und bestimmte deren AT (III)-Mittelwerte.
Sowohl die AT (III)-Konzentrationen als auch die -Aktivitäten unterschieden sich nicht signifikant von denen gesunder Erwachsener.

Konzentration (n = 51)	Aktivität (n = 33)
105,6 ± 23,3 %	97,9 ± 14,5 %

- Zu demselben Ergebnis kamen auch Nowak-Göttl et al. in einer 1991 veröffentlichten Arbeit [78]:
Bei 74 Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren unterschieden sich die AT (III)-Aktivitäten nicht signifikant von den Werten gesunder Erwachsener.
In dieser Arbeit wurde eine nichtparametrische Methode benutzt.
(Bestimmung der AT (III)-Aktivität mit chromogenem Substrat [2])
- Andrew et al. führten 1992 Messungen von verschiedenen Gerinnungsparametern an 163 gesunden Kindern zwischen 1 und 16 Jahren durch [6].
Sie teilten die Kinder in drei Altersgruppen ein (1 – 5 Jahre, 6 – 10 Jahre, 11 – 16 Jahre). In dieser Arbeit lagen die AT (III)-Werte im Kindesalter ca. 10 % über den Erwachsenenwerten und näherten sich erst nach dem 10. Geburtstag diesen langsam wieder an.
Zwischen Konzentrations- und Aktivitätsbestimmung („immunologic and functional measurement“) wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

	1 – 5 Jahre	6 – 10 Jahre	11 – 16 Jahre	Erwachsene
AT (III)	111 %	111 %	105 %	100 %

(Bestimmung der AT (III)-Konzentration mit radialer Immundiffusion, siehe 5.1, Bestimmung der AT (III)-Aktivität mit chromogenem Substrat [52])

6 Antithrombin-Referenzwerte bei Kindern – Literatur-Übersicht 2007

6.1 Neugeborene

Monagle et al. stellten 2006 die Ergebnisse einer Arbeit über „Developmental Hemostasis“ vor [74]. Sie bestimmten eine große Zahl von Parametern der Hämostase bei gesunden Kindern, unter anderem auch die Antithrombin-Aktivitäten.

Die Werte wurden mit chromogenem Substrat auf einem automatischen Analysegerät gemessen (Stachrom AT III, STA-Compact-Analyzer, Firma Diagnostica Stago, Frankreich), und es wurde jeweils der Median und die Perzentile 2,5 und 97,5 bestimmt.

In der Neugeborenenperiode wurden die Untersuchungen allerdings nur an Tag 1 und Tag 3 durchgeführt, was mit organisatorischen Problemen begründet wird (heutzutage übliche frühe Entlassung gesunder Mütter und ihrer Kinder nach der Geburt):

Tag 1 (n = 18): 76 % (58 – 90 %)

Tag 3 (n = 22): 74 % (60 – 89 %)

6.2 Säuglinge

Die gesamte Säuglingszeit fassten Monagle et al. zusammen [74]:

1 Monat – 1 Jahr (n = 41): 109 % (72 – 134 %)

Es ist wohl davon auszugehen, dass mit den Altersangaben „1 month – 1 year“ Kinder nach dem 1. Lebensmonat bis zum 1. Geburtstag gemeint sind, siehe 4.3.1. Auch diese Zusammenfassung erscheint nicht sehr sinnvoll, siehe 5.2.

6.3 Kinder nach dem 1. Lebensjahr

- Bei der Einteilung der Altersgruppen nach dem ersten Lebensjahr orientierten sich Monagle et al. [74] an der Arbeit von Maureen Andrew [6]:

1 – 5 Jahre (n = 49)	6 – 10 Jahre (n = 59)	11 – 16 Jahre (n = 26)
116 %	114 %	111 %
(101 % – 131 %)	(95 % – 134 %)	(96 % – 126 %)

Wie in den Untersuchungen von Andrew et al. lagen die Werte in der Kindheit mehr als 10 % über den Erwachsenenwerten.

- Eine weitere Arbeit über pädiatrische Referenzwerte von Parametern der Blutgerinnung erschien ebenfalls 2006. Flanders et al. [36] untersuchten dazu Kinder zwischen 7 und 17 Jahren, die sie in fünf Altersgruppen einteilten. Für die Antithrombin-Aktivität erhielten sie folgende Ergebnisse:

7 – 9 Jahre (n = 245)	10 – 11 Jahre (n = 164)	12 – 13 Jahre (n = 164)	14 – 15 Jahre (n = 164)	16 – 17 Jahre (n = 150)
114 %	113 %	111 %	110 %	110 %
(90 – 135 %)	(90 – 134 %)	(90 – 132 %)	(90 – 131 %)	(87 – 131 %)

(Angabe des Medians und der Perzentile 2,5 und 97,5.)

Auch in dieser Arbeit lagen die Antithrombin-Aktivitäten vor allem der jüngeren Kinder deutlich über denen gesunder Erwachsener. Nach Angaben der Autoren waren die unteren Grenzen signifikant höher als die von Erwachsenen; bis zum Alter von 16 – 17 Jahren waren diese Unterschiede dann statistisch nicht mehr signifikant.

(Bestimmung der AT-Aktivität mit chromogenem Substrat auf einem automatischen Analysegerät, Stachrom AT III, STA-Analyzer, Diagnostica Stago, Parsippany, NJ)

7 Vergleichende Darstellung der Ergebnisse aus Kapitel 4, 5 und 6

Auch wenn die in den vorangehenden drei Kapiteln vorgestellten Arbeiten zu Anti-thrombin-Werten im Kindesalter nur mit Einschränkungen zu vergleichen sind, sollen die Abbildungen in diesem Kapitel doch dabei helfen, einen Überblick über die vorliegenden Daten zu gewinnen.

7.1 Untersuchungen bei Neugeborenen

Tab. 7: Antithrombin 1. – 4. Lebenswoche

	1. Woche							2. Woche							3. Woche					4. Woche							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
<i>Teger-Nilsson</i> [109]				65 %													71,7 %										
<i>Witt</i> [120]	45 %			59 %					62,1 %							74,5 %											
<i>Von Kries</i> [62]	57,1 %																										
<i>Andrew</i> ¹ [5]	60 %				64 %																						
<i>Monagle</i> ² [74]	76 %		74 %																								
Eigene Werte	63,7 %							67,3 %							70,7 %					73,8 %							

Wenn nicht anders vermerkt, Aktivitätsbestimmung und Angabe des Mittelwertes

¹ Konzentrationsbestimmung ² Median

7.2 Untersuchungen bei Säuglingen

Tab. 8: Antithrombin 1. – 12. Lebensmonat

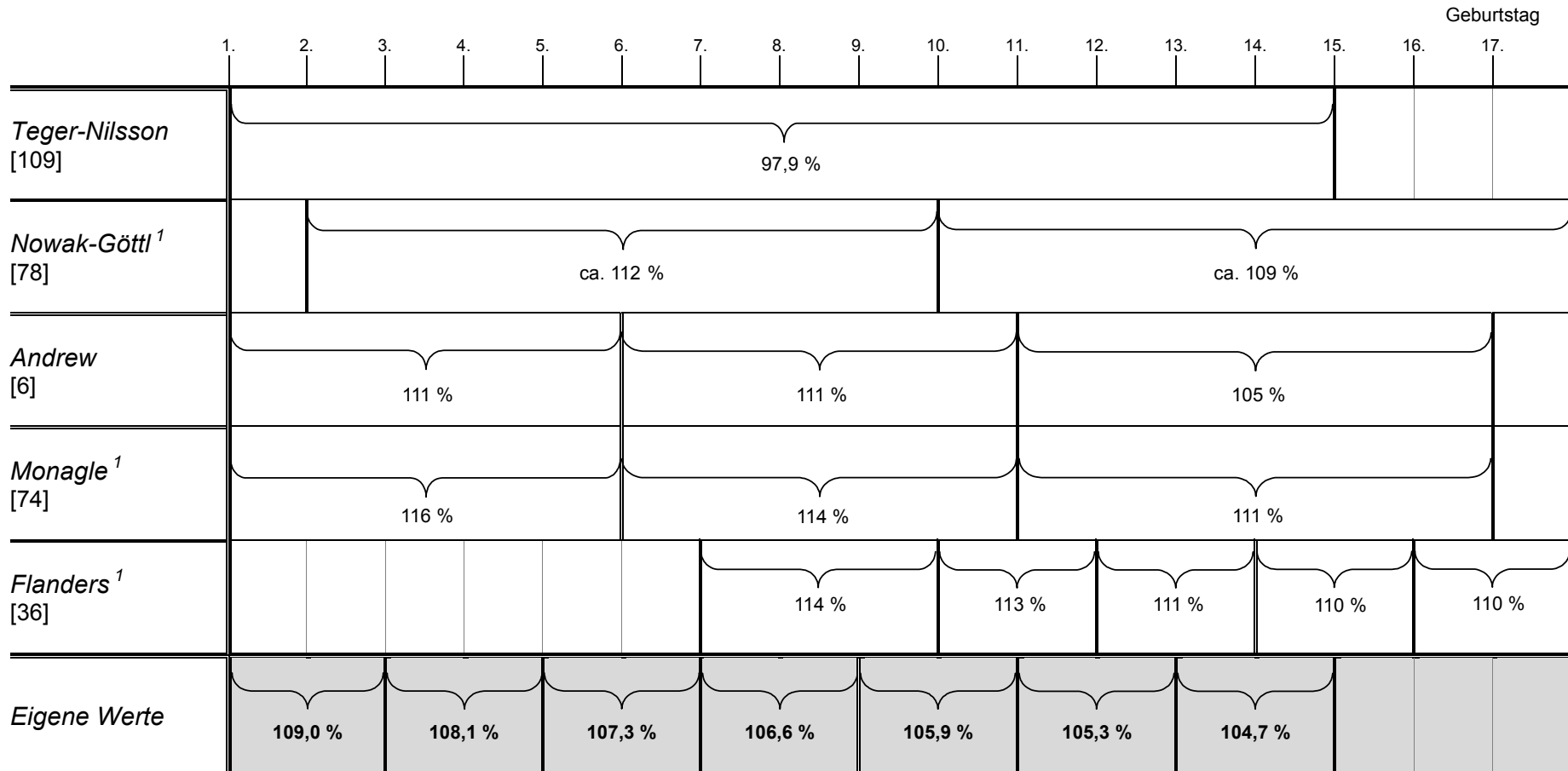
	1. Monat	2. Monat	3. Monat	4. Monat	5. Monat	6. Monat	7. Monat	8. Monat	9. Monat	10. Monat	11. Monat	12. Monat
<i>Teger-Nilsson</i> [109]	71,7 %		89,6 %									
<i>Witt</i> [120]	74,5 %	76,6 %	90,5 %	95,2 %			103 %			bis 24 Monate		
<i>Andrew</i> ¹ [5]	↓ Tag 30 74 %		↓ Tag 90 92,4 %				↓ Tag 180 99 %					
<i>Monagle</i> ² [74]	109 %											
<i>Eigene Werte</i>	69,0 %	81,9 %	90,6 %	96,8 %	101,2 %	104,3 %	107,3 %		109,6 %		110,3 %	

Wenn nicht anders vermerkt, Aktivitätsbestimmung und Angabe des Mittelwertes

¹ Konzentrationsbestimmung ² Median

7.3 Untersuchungen bei Kindern nach dem 1. Lebensjahr

Tab. 9: Antithrombin nach dem 1. Lebensjahr



Wenn nicht anders vermerkt, Aktivitätsbestimmung und Angabe des Mittelwertes

¹ Median

8 Antithrombin (III) und DIC - 1992

8.1 Definition der DIC und pathophysiologische Betrachtungen

Um die Diagnose „Verbrauchskoagulopathie“ oder „DIC“ zu stellen oder den Verdacht auf eine solche schwerwiegende Störung der Hämostase äußern zu können, muss zunächst die Definition möglichst eindeutig sein.

Eine einheitliche, allgemein akzeptierte Definition existiert aber bisher nicht.

Beide Begriffe werden meistens synonym gebraucht [63], obwohl genaugenommen das eine die Folge des anderen ist: einer disseminierten intravasalen Gerinnung – wodurch sie auch immer ausgelöst ist – folgt nach der anfänglichen Hyperkoagulabilität ein Zustand der Hypokoagulabilität des Blutes, der bedingt ist durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, -inhibitoren und Thrombozyten, den die Bildungsstätten nicht mehr kompensieren können.

Im neueren amerikanischen Schrifttum erscheint als Überbegriff die Bezeichnung „consumptive thrombohemorrhagic disorders“ [71], die beiden wesentlichen pathophysiologischen Vorgängen gerecht werden will: einerseits dem Verbrauch von Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren sowie andererseits dem Resultat der überschießenden, letztlich nicht mehr kontrollierten „disseminierten intravasalen Gerinnung“, nämlich der diffusen Mikrothrombosierung in der Gefäßperipherie.

Trotz der nicht einheitlichen Terminologie besteht aber in einigen grundlegenden, wesentlichen Punkten Einigkeit.

Erstens darin, dass es sich bei der DIC (die im folgenden Text der Einfachheit halber durchgehend so bezeichnet wird) immer um eine Sekundärerkrankung handelt, also eine *erworbene* Störung der Blutgerinnung, die sich im Gefolge bzw. als Komplikation einer vorbestehenden Grunderkrankung entwickelt.

Zweitens auch über die Art der Grunderkrankungen, die ganz besonders die Entwicklung einer DIC begünstigen; es werden hier vor allem aufgezählt:

- schwere Infektionskrankheiten (speziell jegliche Form von Sepsis)
- ausgedehnte Gewebeverletzungen (z. B. nach Polytraumata, Verbrennungen)
- bösartige Grunderkrankungen (z. B. Leukämien)

- geburtshilfliche Komplikationen (z. B. Fruchtwasserembolien)
- Hypoxie und Perfusionsstörungen (ganz besonders sämtliche Schockformen)

Die Liste ließe sich noch fortsetzen, aber es erscheint sinnvoller, wichtige Auslösemechanismen zu nennen, die im Rahmen der verschiedenen Grunderkrankungen zu einer systemischen Aktivierung der Hämostase führen können, so z. B.

bakterielles Endotoxin,
eingeschwemmtes Gewebsthromboplastin (tissue factor, TF),
Kontaktaktivierung,
erythrocytäre Inhaltsstoffe.

Die zentrale Rolle bei der Aktivierung der Blutgerinnung im Rahmen der DIC kommt dem extrinsischen Weg über das Gewebsthromboplastin (TF)/Faktor VIIa-System zu. Dies wurde mehrfach belegt.

So zeigten Untersuchungen an gesunden menschlichen Probanden, denen Tumor necrosis factor α (TNF α) infundiert wurde, um so experimentell das Bild einer Endotoxinämie zu kopieren, keinerlei Zeichen einer Aktivierung des Kontaktsystems [26]. In einer weiteren experimentellen Studie wurde das Auftreten einer letalen Sepsis bei Pavianen nach Infusion von *Escherichia coli* verhindert, indem der TF/Faktor VIIa-Weg durch Gabe eines monoklonalen TF-Antikörpers geblockt wurde [107].

Das zumindest theoretische Risiko verschiedener Primärerkrankungen für die Entwicklung einer DIC zu erkennen, fällt nicht allzu schwer. So lassen sich zum Beispiel gerade Neugeborene mit den verschiedensten peripartalen Problemen wie Hypoxie, Infektionen, Atemnotsyndrom zwanglos einer Patientengruppe mit hohem Risiko zurechnen.

8.2 Diagnose der DIC

Wie für viele andere Erkrankungen, so gilt auch für die DIC:

- Die Diagnose lässt sich umso leichter und sicherer stellen, je schwerer und weiter fortgeschritten der Krankheitsverlauf ist.

Zumindest der Verdacht auf eine beginnende DIC kann jedoch auch in den frühen Stadien geäußert werden.

Die Einteilung in verschiedene Stadien erscheint besonders wichtig, weil einzelne, sehr

gebräuchliche gerinnungsdiagnostische Parameter im Anfangsstadium der DIC noch das Vorliegen eines stabilen hämostatischen Gleichgewichtes vortäuschen können.

Das kommt dadurch, dass der im fortgeschrittenen Verlauf drohenden Dekompensation der Hämostasemechanismen eine Phase der noch kompensierten Gerinnungsaktivierung vorausgeht, ein Zustand, in dem sowohl die pro- als auch die anti-koagulatorischen Faktoren noch in ausreichender Menge vorhanden sind.

Das labordiagnostische Grundprogramm, das von einzelnen Autoren bei Verdacht auf DIC oder zur Verlaufskontrolle vorgeschlagen wird, ist unterschiedlich. Es enthält jedoch in der Regel:

- Die Globaltests TPZ und aPTT, die TZ, die Thrombozytenzahl, das Fibrinogen und die Fibrin/Fibrinogenspaltprodukte sowie die AT (III)-Aktivität.

Darüber hinausgehende, von verschiedenen Autoren vorgeschlagene Bestimmungen weiterer spezifischer Marker der Gerinnungsaktivierung (Thrombin-Antithrombin (III)-Komplexe, lösliche Fibrinmonomere, Fibrinopeptid A), der reaktiven Hyperfibrinolyse (D-Dimere, Reptilasezeit) und/oder einzelner Gerinnungsfaktoren könnten eine frühe Diagnosestellung erleichtern, stoßen in der akuten Notfallsituation aber auf Hindernisse:

- Die meisten der eben genannten speziellen Parameter sind im Standardprogramm vieler Labors nicht enthalten.
- Wenn doch, wäre der zeitliche Aufwand bei der Bestimmung teilweise so groß, dass die Ergebnisse in der Akutsituation gar nicht rechtzeitig für die Diagnostik oder therapeutische Konsequenzen zur Verfügung ständen.
- Stehen keine Mikromethoden zur Verfügung, wären die erforderlichen Proben- volumina in der Pädiatrie – und speziell natürlich in der Neonatologie – sehr groß.

So erscheint es sinnvoll, sich zumindest in akuten Notfallsituationen neben der unabdingbaren Einschätzung des klinischen Bildes auf ein rasch erhältliches, aus vertretbaren Probenvolumina auch notfallmäßig und doch zuverlässig bestimmbares labor-diagnostisches Minimalprogramm zu beschränken, das zumindest die anfangs genannten Parameter umfasst.

Es genügt nicht, auch darüber besteht Einigkeit, sich in entsprechenden Situationen auf eine einmalige oder auch nur einmal tägliche Kontrolle der wesentlichen Laborparameter zu beschränken.

Um von der Entwicklung schwerwiegender Störungen der Hämostase nicht überrascht zu werden und ihre Tendenz beurteilen zu können, sind häufige, in bestimmten Fällen in Abständen von wenigen Stunden durchgeführte Kontrollen der oben genannten Laborwerte erforderlich.

Teilt man der Einfachheit halber die Klinik der DIC in ein Früh- und ein Spätstadium ein – wohl wissend, dass in der mehr oder weniger langen Grauzone des Übergangs vom einen in das andere eine große Variabilität des klinischen Bildes und der Labordaten möglich ist – so lassen sich folgende Aussagen treffen:

- Das **Spätstadium** lässt die Diagnose fast aus dem klinischen Bild allein stellen: Die Symptome der jeweiligen Primärkrankheit treten in den Hintergrund gegen die konstant vorhandenen Auswirkungen des zusammengebrochenen hämostatischen Gleichgewichts.

Es besteht eine manifeste hämorrhagische Diathese, es finden sich immer Zeichen eines schweren Kreislaufschocks und weiterhin deutliche Ausfälle von Organfunktionen (vor allem der Nieren, aber auch von Leber, Lunge, ZNS).

Sämtliche Parameter des gerinnungsdiagnostischen Grundprogramms werden in diesem Stadium pathologische Werte ergeben.

- Das **Frühstadium** ist demgegenüber wesentlich schwieriger zu diagnostizieren, genaugenommen nur zu vermuten. „Die Verdachtsdiagnose Verbrauchs-koagulopathie ... sollte primär nicht im Labor, sondern am Krankenbett gestellt werden“ [60].

Die Globaltests können noch bei normalen Werten liegen oder aufgrund der generalisierten Aktivierung der Hämostase sogar leicht beschleunigte Gerinnungszeiten ergeben; die TZ wird noch normal ausfallen, da zum einen das Fibrinogen noch nicht wesentlich abgesunken ist (oder als Akute-Phase-Protein bei bestimmten Grunderkrankungen sogar noch deutlich erhöht sein kann) und da zum anderen noch kein wesentlicher Anfall von Fibrin/Fibrinogen-Spaltprodukten die Wirkung des Thrombins behindert. Auch die Thrombozytenzahl kann zu Beginn einer DIC völlig normale Werte ergeben, ja manche Autoren betrachten den bei ausgeprägter DIC immer vorhandenen Thrombozytensturz eher als ausgesprochenes Spätzeichen [56].

Häufig wird versucht, eine Einteilung anhand der Anzahl der veränderten Laborparameter vorzunehmen, und zwar vor allem derart, dass eine Mindestanzahl von patho-

logischen Werten als Voraussetzung für das Stellen der Diagnose DIC verlangt wird [42, 43, 44, 73, 104].

Von einzelnen Autoren wird mit der Anzahl veränderter Laborwerte auch eine Aussage über die Schwere der Koagulopathie verknüpft [62, 73].

In Japan wurde schon Anfang der 80er Jahre ein Score entwickelt, der bei der frühzeitigen Diagnose einer DIC helfen sollte [57]. Zu diesem Zweck wurden klinische Daten und Laborbefunde von 345 erwachsenen DIC-Patienten ausgewertet.

Laborparameter in diesem Score sind die PT, das Fibrinogen, die FDP und die Thrombozytenzahl, die je nach dem Ausmaß der pathologischen Veränderung mit einem bis drei Punkten bewertet werden. Je ein Punkt wird außerdem angesetzt, wenn eine für eine DIC typische Erkrankung, Blutungssymptome oder ein Organversagen durch Thrombose vorliegen. Besteht eine Leukämie, wird der Score modifiziert (keine Punkte für herabgesetzte Thrombozytenzahlen oder Blutungssymptome). Für die Diagnose einer DIC wird eine Summe von mindestens sieben (bei Leukämie vier) Punkten verlangt.

Ebenfalls in Japan stellten Shirahata et al. [99] 1983 einen ähnlichen Score für die Diagnose einer DIC bei Neugeborenen vor. Dazu hatten die Autoren retrospektiv die Daten von 74 Neugeborenen mit DIC ausgewertet.

In diesen Score gehen die Laborparameter Thrombozytenzahl, Fibrinogen und FDP ein (jeweils ein bis zwei Punkte), nicht dagegen die PT und die PTT (beeinflussbar durch Vitamin K-Mangel). Das Vorliegen einer für eine DIC typischen Erkrankung wird als obligatorisch vorausgesetzt, ebenso das Vorhandensein von Blutungssymptomen und/oder anderen pathologischen Zuständen ($\text{pH} \leq 7,2$, $\text{PaO}_2 \leq 40$ mmHg, systolischer RR ≤ 40 mmHg, rektale Temperatur ≤ 34 °C).

Besonders pragmatisch wird das labordiagnostisch erforderliche Minimalprogramm in einem amerikanischen Standardwerk über Pädiatrische Intensivmedizin zusammengefasst:

- „In general, a decreased platelet count with a prolonged PT or aPTT and an elevated titer of FDP in the appropriate clinical setting is sufficient for the diagnosis of DIC" [87].

Frühe Stadien einer DIC sind so allerdings sicher nicht zu erfassen.

8.2.1 AT (III) und Diagnose der DIC

Der einzige Parameter des oben genannten diagnostischen Notfallprogramms, der in der Regel schon in der Frühphase einer DIC auffällige Werte ergibt, ist die AT (III)-Aktivität.

Das haben viele, unabhängig voneinander durchgeführte Untersuchungen nicht nur an erwachsenen Patienten gezeigt [14, 16, 17, 21, 91, 104, 121], sondern ebenso an Kindern und speziell Neugeborenen [62, 80].

Welcher Vorgang für diesen frühzeitigen AT (III)-Abfall hauptsächlich verantwortlich ist, wird unterschiedlich bewertet. Einig sind die meisten Autoren darin, dass ein Verbrauch durch irreversible Komplexbildung von AT (III) mit aktivierten Gerinnungsfaktoren stattfindet und dass die AT (III)-Halbwertszeit bei Vorliegen einer DIC sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern herabgesetzt ist [21, 94].

Allerdings wird auch diskutiert, ob die schon frühzeitig erniedrigten AT (III)-Werte bei manchen Zuständen, die als prädisponierend für die Entwicklung einer DIC gelten, nicht eher Ausdruck eines unspezifischen Plasma-Proteinverlustes durch unterschiedliche Mechanismen als eines Verbrauchs bei Gerinnungsvorgängen bzw. deren Hemmung sein könnten [93].

Insgesamt befinden sich die Untersucher, die das AT (III) als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel bei Verdacht auf DIC ansehen, in der Mehrzahl.

Gerade in diesem Zusammenhang muss die Bedeutung der *Aktivitätsbestimmung* noch einmal betont werden, denn verschiedentlich wird darauf hingewiesen, dass bei Bestehen einer DIC sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern noch normale Werte für die AT (III)-*Konzentrationen* vorliegen können, während die AT (III)-*Aktivitäten* schon herabgesetzt sind [19, 62, 112].

8.3 Therapie der DIC

Die DIC ist eine Sekundärerkrankung bei schweren, meist lebensbedrohenden Grunderkrankungen (siehe 8.1). Es gibt keinen Zweifel, dass unabhängig von jeder *spezifischen* Therapie dieser Komplikation mit allen Mitteln die Grunderkrankung behandelt werden muss und dass alle diesbezüglichen Maßnahmen parallel zur Behandlung der Koagulopathie weiter fortgeführt werden müssen.

Dazu zählen gegebenenfalls eine suffiziente antibiotische Therapie ebenso wie eine intensive Behandlung jeglicher Form von Kreislaufinsuffizienz bzw. Schock, der – ob als Auslöser beteiligt oder nicht – sich im Verlauf jeder schweren DIC einstellen und das Krankheitsbild verschlimmern wird.

Gegenstand dieses Kapitels sollen jedoch die therapeutischen Möglichkeiten sein, die sich frühzeitig speziell gegen die Entgleisung des hämostatischen Gleichgewichtes richten, während alle anderen nach modernen intensivmedizinischen Richtlinien durchgeführten Maßnahmen gegen die Grunderkrankung und ihre übrigen Komplikationen als selbstverständlich vorausgesetzt werden.

Im Folgenden soll also versucht werden, den derzeitigen Stand der Therapie einer DIC speziell in Bezug auf die Gabe von AT (III)-Konzentraten darzustellen.

8.3.1 Therapie der DIC bei Kindern

Auch in der Pädiatrie wird schon seit über 20 Jahren von Versuchen berichtet, die generalisierte Gerinnungsaktivierung bei einer DIC zu unterbrechen.

Der Ablauf einer DIC bei Kindern unterscheidet sich nicht prinzipiell von dem bei Erwachsenen, so dass der Versuch der Gerinnungshemmung zunächst mit Heparin, jetzt zunehmend mit Antithrombin (III) auch bei Kindern schon früh als erfolgversprechende Behandlungsmaßnahme angesehen wurde.

Aus sehr unterschiedlich angelegten Studien mit schwer vergleichbaren Patientenkollektiven und Zielsetzungen wurden kontroverse Empfehlungen bezüglich des Nutzens einer Heparin-Behandlung abgeleitet.

So fanden Markarian et al. [72] und Maak u. Frenzel [68] verbesserte Überlebensraten bei prophylaktischer Heparin-gabe an Neugeborene mit Geburtsgewichten zwischen 1000 g und 1750 g, während Weissbach und Lenk [117] dies nicht bestätigen konnten.

Die Wirkung von Heparin bei schweren Meningokokken-Infektionen wurde häufig untersucht. Weder in der Prophylaxe noch in der Therapie der DIC bei diesem Krankheitsbild konnte ein sicherer, positiver Heparin-Effekt nachgewiesen werden [22, 40, 70].

1980 wurde das Resultat einer randomisierten Doppelblindstudie veröffentlicht [41], durchgeführt an 40 Neugeborenen zwischen ca. 1000 g und 3900 g Geburtsgewicht mit schwerem Schock und DIC. Hier war randomisiert einer Gruppe Placebo, der anderen Heparin (500 E/kg/Tag) gegeben worden.

Ergebnisse:

1. keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität
2. deutlich verkürzte Dauer der maschinellen Beatmung in der Heparin-Gruppe
3. schnellere Besserung der Koagulopathie in der Heparin-Gruppe

Eine weitere, 1982 veröffentlichte, prospektive Studie, in der 33 Neugeborene der 26. - 40. SSW mit DIC randomisiert drei Behandlungsgruppen zugeteilt wurden, zeigte weder signifikante Unterschiede in der Mortalität noch in der Besserung der Koagulopathie bei den mit

- I. Austauschtransfusionen
- II. FFP und Thrombozytenkonzentraten
- III. keiner speziell gegen die Koagulopathie gerichteten

behandelten Kindern [43]. In dieser Studie wurde kein Heparin verwendet.

8.3.1.1 AT (III) und Therapie der DIC bei Kindern

Der Trend, zur Gerinnungshemmung in der Therapie der DIC statt Heparin ausschließlich oder zusätzlich AT (III) zu verwenden, lässt sich in der pädiatrischen Fachliteratur in den letzten Jahren zunehmend verfolgen.

Seit Anfang der 80er Jahre mehren sich – ähnlich wie in der Erwachsenen-Intensivmedizin – Berichte über die Behandlung der DIC mit AT (III)-Konzentraten.

Viele dieser Arbeiten stammen aus der Neonatologie, was die Tatsache widerspiegelt, dass gerade in dieser Altersgruppe ein besonders hohes Risiko besteht, im Rahmen verschiedener Komplikationen zusätzlich eine DIC zu entwickeln.

Auch in der pädiatrischen Fachliteratur finden sich hauptsächlich Fallbeschreibungen, die allerdings zum Teil einen Überblick über mehrere Dutzend mit AT (III) behandelte Patienten geben.

Auf prospektiv angelegte Studien, die den Erfolg von AT (III)-Substitutionen mit anderen, speziell gegen die DIC gerichteten Therapieregimen vergleichen ließen, kann nicht zurückgegriffen werden (siehe dazu Kapitel 11, Diskussion).

- 1982 wurde über zehn Neugeborene der 30. – 40. SSW berichtet, die bei DIC mit AT (III) und Heparin behandelt wurden [61]. Als Indikation für die AT (III)-Gabe galt eine initiale AT (III)-Aktivität unter 10 % oder die ausgebliebene Besserung der Gerinnungsparameter nach über zwölf Stunden Heparin-Therapie. Das Antithrombin (III) wurde kontinuierlich und abhängig von der initialen AT (III)-Aktivität gegeben (20 – 50 E/kg/Tag), zusätzlich 100 – 500 E Heparin/kg/Tag. Von diesen zehn Neugeborenen starben drei Kinder. Eine deutliche Besserung der Koagulopathie innerhalb von zwei Tagen konnte bei sechs Kindern erreicht werden (bei dreien davon innerhalb des ersten Behandlungstages). Bei vier dieser sechs Kinder hatte eine vorher durchgeführte Therapie nur mit Heparin keinen Erfolg gezeigt.
- 1985 wurde über sechs ältere Kinder (ein Monat bis sechs Jahre) berichtet [44], die eine DIC im Verlauf unterschiedlicher Erkrankungen (Reye-Syndrom, Myokarditis, schwere bakterielle Infektionen) entwickelt hatten. Fünf dieser Kinder wurden mit AT (III) und 400 E Heparin/kg/Tag behandelt, eines wegen Verdachts auf Subarachnoidalblutung nur mit AT (III). Das Antithrombin (III) wurde in standardisierten, gewichtsunabhängigen Dosen von 250 E alle acht Stunden gegeben, unabhängig vom AT (III)-Ausgangswert, und zwar bis ein deutlicher Thrombozytenanstieg und/oder eine Normalisierung der Prothrombinzeit oder der anfangs erhöhten FDP erreicht war.

Dies war bei allen Kindern innerhalb von höchstens drei Tagen der Fall, bei dem nur mit AT (III) behandelten Kind nach einem Tag.

- 1987 wurden in einer weiteren Arbeit [58] retrospektiv 40 Kinder vorgestellt, die zwischen 1980 und 1986 wegen einer DIC im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen unter anderem mit AT (III)-Konzentraten behandelt worden waren.

Die Verfasser bildeten drei Gruppen, Gruppe I bestehend aus 16 Frühgeborenen mit Sepsis, Gruppe II bestehend aus 16 Säuglingen jenseits der Neugeborenenperiode mit Sepsis und Gruppe III bestehend aus sechs Kindern (Neugeborene – 14 Jahre),

deren Grunderkrankungen sich nicht unter eine gemeinsame Hauptdiagnose subsummieren ließen.

Die Kinder aus Gruppe I wurden alle mit 200 E/kg/Tag AT (III) und geringen Heparin-Dosen zum Offenhalten der Katheter behandelt. Die Kinder aus Gruppe II erhielten alle 80 E/kg/Tag AT (III) und kein Heparin. Die restlichen sechs Kinder aus Gruppe III erhielten zwischen 71 und 200 E/kg/Tag AT (III), zum Teil aber auch Heparin, FFP, Vollblut und/oder Plättchenkonzentrate. Auch den Kindern aus Gruppe I und II, bei denen Blutungen oder Volumenmangel auftraten, wurde FFP gegeben.

Die Autoren fassten als Resultate zusammen, dass die Verbrauchskoagulopathie bei Kindern durch frühe AT (III)-Substitution erfolgreich behandelt werden konnte, da „adäquate“ AT (III)-Substitution zur Normalisierung der AT (III)-Plasma-Spiegel führte, die mit einem Anstieg der Gerinnungsfaktoren und einem verzögerten Thrombozytenanstieg einherging. Todesfälle seien nur aufgetreten, wenn die Grunderkrankung nicht erfolgreich behandelt werden konnte, und auch bei Autopsien seien keine Zeichen einer schweren Verbrauchskoagulopathie gefunden worden.

- Eine weitere Veröffentlichung dieser Arbeitsgruppe [77] erschien 1992 und fasste offensichtlich aus dem Patientenkollektiv der vorher erstellten Studie [58] sowie einigen später diagnostizierten Fällen die Kinder mit DIC bei nachgewiesener, d. h. bakteriologisch gesicherter Sepsis zusammen. Die Kinder der Gruppen I und II (21 Frühgeborene bzw. 18 Säuglinge und ältere Kinder) wurden bezüglich der DIC behandelt wie in der Studie von 1987, und es wurden aus den Verläufen auch im Großen und Ganzen dieselben Schlüsse gezogen.

Die Autoren wiesen darauf hin, dass häufige Kontrollen der Gerinnungsparameter inklusive der AT (III)-Aktivität erforderlich seien, um adäquat zu substituieren und gaben als Empfehlung eine Dosis von 100 E/kg/Tag für das Kindesalter an.

Es wurde ausdrücklich betont, dass auch bei den oft sehr hohen AT (III)-Plasmaspiegeln unter Substitution keinerlei Nebenwirkungen beobachtet wurden.

8.3.2 Therapie der DIC bei Erwachsenen

Es herrscht weitgehende Einigkeit darüber, dass die im Rahmen der DIC auftretende unphysiologische, generalisierte Aktivierung der Gerinnung so früh wie möglich unterbrochen werden sollte, um eine irreversible Entgleisung der Hämostase zu verhindern.

Mit Heparin allein ist dies zumindest in fortgeschrittenen Stadien einer DIC nicht möglich [19, 20]. Das muss erwartet werden, wenn man bedenkt, dass die Heparin-Wirkung vom AT (III)-Gehalt des Plasmas abhängt, so dass im Extremfall Heparin ohne AT (III) nicht mehr gerinnungshemmend wirkt [11, 20, 44].

Vogel veranschaulichte dies mit einer Untersuchung über die Abhängigkeit der PTT von Heparin bei unterschiedlichen AT (III)-Konzentrationen. Selbst bei einem AT (III)-Gehalt von immerhin 60 % konnte er bei zunehmenden Heparin-Konzentrationen keine wesentliche Verlängerung der PTT mehr erzielen [114].

Folgerichtig wurde schon frühzeitig versucht, zur Hemmung der Gerinnung bei einer DIC Antithrombin (III) zu substituieren.

8.3.2.1 AT (III) und Therapie der DIC bei Erwachsenen

Seit Mitte der 70er Jahre stehen AT (III)-Konzentrate zur Verfügung, deren Anwendung sich bei erworbenem Antithrombin (III)-Mangel immer mehr durchsetzt.

Viele Veröffentlichungen, die sich mit der Gabe von AT (III)-Konzentraten befassen, sind Berichte über Patienten, deren massive Gerinnungsstörungen durch schwere Lebererkrankungen bedingt oder verschlimmert wurden [112] oder solche über schlecht zu vergleichende Einzelfälle mit unterschiedlichen Grunderkrankungen. Jedoch finden sich auch einige wenige Pilotstudien oder sogar prospektive, randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen.

- 1984 berichteten Hellgren et al. über eine Pilotstudie mit neun Patienten, die an schwerer DIC als Komplikation unterschiedlicher Grunderkrankung litten [46]. Alle neun Patienten erhielten wiederholte AT (III)-Substitutionen mit dem Ziel, die AT (III)-Aktivität auf normale Werte anzuheben und auf diesem Niveau zu halten, acht Patienten wurden zusätzlich mit Heparin behandelt (100 – 200 IE/kg/Tag). Die Gerinnungsstörung konnte so bei sieben Patienten hinreichend gebessert werden, bei zwei Patienten nicht, denen allerdings auch erst spät im Verlauf der Erkrankung AT (III) substituiert worden war. Diese beiden Patienten verstarben, ebenso jedoch drei weitere an den Folgen oder zusätzlichen Komplikationen ihrer Primärerkrankung.
- Blauhut et al. behandelten 1982 15 erwachsene Patienten zwischen 19 und 74 Jahren mit unterschiedlichen Schockformen und DIC im Rahmen einer anderen Pilotstudie [21] unabhängig von ihren AT (III)-Aktivitäten bei Diagnosestellung mit

gewichtsunabhängigen, standardisierten AT (III)-Dosen (bei Aufnahme 1000 E, nach 24 Stunden bzw. 48 Stunden je 500 E). Zusätzlich wurde initial als Bolus und danach kontinuierlich Heparin i. v. gegeben.

Es überlebten 14 der 15 Patienten. Einer starb nach zwölf Stunden im irreversiblen Schock; aus den Abbildungen geht hervor, dass dieser bei Aufnahme mit 22 % die niedrigste AT (III)-Aktivität des Patientenkollektivs aufwies. Diese stieg nach der Anfangsgabe von 1000 E AT (III) auch nur kurzfristig auf ca. 40 % an, um bis zum Tod – ohne weitere Substitution – erneut auf ca. 20 % abzufallen.

- Dieselben Autoren stellten drei Jahre später eine prospektive randomisierte Studie mit 51 Patienten vor, ebenfalls mit DIC bei Schock, die – randomisiert – in drei Gruppen eingeteilt wurden [19]. Die folgenden drei Therapieregime wurden durchgeführt:

Gruppe I : kontinuierliche i. v. Heparin - Gabe (300 E/h)

Gruppe II : AT (III)-Gabe nach Wirkung (angestrebte AT (III)-Aktivität 100 %)

Gruppe III : AT (III) wie Gruppe II, zusätzlich 100 E Heparin/h

Ergebnisse:

1. kein signifikanter Unterschied in der Mortalität (insgesamt 12 von 51)

2. kein Todesfall durch DIC

3. einziger deutlicher Unterschied: Dauer der DIC:

Gruppe I: 110 h, Gruppe II: 42 h, Gruppe III: 57 h

- 1986 verglichen Vinazzer et al. [113] 133 Patienten, die bei DIC Heparin (n = 49) oder AT (III) (n = 84) erhielten (Ziel: 100 % AT (III)-Aktivität).

Ergebnis:

Signifikante Differenz bezüglich der Mortalität zugunsten der AT (III)-Gruppe (15 Todesfälle von 49 mit Heparin behandelten Patienten gegen 12 von 84 mit AT (III) behandelten Patienten).

- In einer weiteren prospektiven, randomisierten Studie wurden 1991 zwei Gruppen von Patienten mit postoperativer oder posttraumatischer Sepsis über einen Zeitraum von drei Wochen verglichen [51].

Alle 40 Patienten wurden mit 4 E/kg/h heparinisiert. Den 20 Patienten der Therapiegruppe wurde außerdem hochdosiert Antithrombin (III) substituiert (angestrebte AT (III)-Aktivität > 120 %). Die 20 Patienten der Kontrollgruppe erhielten kein AT (III).

Ergebnisse:

Die Mortalitätsrate konnte durch die AT (III)-Substitution zwar nicht signifikant gesenkt werden, jedoch ließ sich eine deutliche Verbesserung des Mehrorganversagens in der AT (III)-Gruppe nachweisen gegenüber einer Verschlechterung in der Kontrollgruppe.

Die aus diesen Arbeiten abgeleiteten Therapieempfehlungen bezüglich einer AT (III)-Substitution bei Erwachsenen mit DIC lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Frühzeitige Unterbrechung der generalisierten Aktivierung der Hämostase mit Antithrombin (III), sofern dessen Aktivität unter 70 % [121], 75 % [47, 112] oder 80 % [97] liegt. Angestrebt wird eine AT III-Aktivität von mindestens 70 % , [121] 80 % [97] oder sogar 100 % [47, 112].

Dosierungsrichtlinien

Aufgrund der in Fällen von DIC deutlich herabgesetzten Halbwertszeit des Antithrombin (III) muss höher dosiert werden als bei Patienten mit angeborenem AT (III)-Mangel, bei denen 1 E/kg die AT (III)-Aktivität um ca. 1,8 % anhebt. Überschlagsmäßig wird empfohlen, bei der DIC 1 E/kg zu veranschlagen, um eine Aktivitätssteigerung von 1 % zu erzielen.

Zusätzliche Heparinabgaben

Es besteht keine Einigkeit darüber, ob gleichzeitig Heparin gegeben werden sollte; ein zusätzlicher Nutzen konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden. Verschiedene Autoren warnen jedoch vor den Gefahren der Heparinabgabe in Fällen von DIC mit besonderer Gefahr oder dem Vorliegen von starken Blutungen (z. B. Polytrauma, bereits bestehende deutliche hämorrhagische Diathese etc.).

9 Antithrombin und DIC - 2007

9.1 Definition der DIC und pathophysiologische Betrachtungen

Eine allgemein akzeptierte, präzise „einfache“ Standarddefinition für die DIC gibt es nach wie vor nicht, es entsteht vielmehr fast der Eindruck, dass dieses Ziel trotz der in den letzten Jahren gemachten Fortschritte und tieferen Einblicke in die patho-

physiologischen Grundlagen nicht näher gerückt ist. Wie soll es für eine derart komplexe Störung eine „einfache“ Definition geben?

Einigkeit besteht jedoch weiterhin darin, dass es sich weder um eine Krankheit noch um ein Symptom handelt, sondern um ein Syndrom, das im Rahmen einer Reihe von schweren Grunderkrankungen als erworbene Störung auftritt. Diese Erkenntnis hat sich in den abgelaufenen 15 Jahren nicht geändert.

Im Rahmen dieser Grunderkrankungen kommt es zu einer generalisierten Entzündungsreaktion, ausgelöst z. B. durch bakterielle Endo- oder Exotoxine, erhöhten Anfall von Gewebsthromboplastin, Hämolyse, Endothelschaden, je nach Art der zugrundeliegenden Ursache. Für eine solche Entzündungsreaktion charakteristisch ist eine systemische Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen unabhängig von der Grunderkrankung. Zu nennen sind hier vor allem der Tumor necrosis factor (TNF) α und die Interleukine 1 und 6.

Diese Zytokine setzen u. a. die bei der DIC parallel ablaufenden Reaktionen in Gang:

- Aktivierung der Gerinnung über den Tissue factor/Faktor VIIa-Weg
- Hemmung der physiologischen Gerinnungsinhibitoren
- Hemmung der Fibrinolyse über Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1

Dies alles führt zu Verbrauch von pro- und antikoagulatorischen Faktoren, stark erhöhtem intravaskulären Fibrinanfall und als Folge Blutungs- und Thromboseneigung.

Das fibrinolytische System wird anfangs zwar kurz aktiviert, dann aber sofort gehemmt (u. a. durch einen Anstieg von PAI 1) und praktisch wirkungslos [18]. In späteren Stadien der DIC kann die fibrinolytische Aktivität wieder erhöht sein und zur Blutungsgefahr beitragen.

Verschiedene Definitionsversuche berücksichtigen diese pathophysiologischen Vorgänge, an deren Ende die Fibrinablagerung in der Mikrovaskulatur, dadurch mitbedingtes Multiorganversagen und im ungünstigsten Fall der Tod stehen, so zum Beispiel die Folgenden:

- „A systemic thrombohemorrhagic disorder seen in association with welldefined clinical situations and laboratory evidence of 1) procoagulant activation; 2)

fibrinolytic activation; 3) inhibitor consumption; 4) biochemical evidence of end-stage organ damage or failure“ [15].

- „DIC is an acquired syndrome characterized by the activation of intravascular coagulation up to intravascular fibrin formation. The process may be accompanied by secondary fibrinolysis or inhibition of fibrinolysis“ [76].
- Das ISTH Subcommittee on DIC schlug folgende Definition vor, in die die herausragende Bedeutung der sogenannten Mikrovaskulatur einfließt:
„DIC is an acquired syndrome characterized by the intravascular activation of coagulation with loss of localization arising from different causes. It can originate from and cause damage to the microvasculature, which if sufficiently severe, can produce organ dysfunction“ [108].

Die Bedeutung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren, der Leukozytenaktivierung und der Schädigung von Endothelzellen ist in den letzten Jahren ebenso Lehrbuchwissen geworden wie die der gegenseitigen Beeinflussung von Gerinnungssystem und generalisierter Entzündungsreaktion.

Dass am Ende aller im Rahmen der DIC ablaufenden pathophysiologischen Prozesse der Zusammenbruch der Mikrozirkulation und das Multiorganversagen stehen, war schon vor 15 Jahren bekannt.

9.2 Diagnose der DIC

Ähnliches wie für die Definitionsversuche gilt auch für die Diagnostik: Die Komplexität des Syndroms lässt nicht verwundern, dass es nach wie vor keinen einzelnen Laborparameter und auch keine Test-Kombination gibt, der/die generell akzeptiert und überall angewandt wird. Ein diagnostisches Verfahren, so sensibel und spezifisch, dabei gleichzeitig einfach und praktikabel, dass es in keinem Teilbereich mehr verbessert werden könnte, existiert immer noch nicht.

Zwar gibt es viele Fortschritte im Bereich der Messung von spezifischen hämostatischen Markern, die sensitive Indikatoren für die Aktivierung der Gerinnung oder sekundären Fibrinolyse sind. Aufzählen kann man in diesem Zusammenhang die D-Dimere, den Thrombin-Antithrombin-Komplex, den Plasmin-Plasmininhibitor-Komplex

oder lösliche Fibrin-Monomere. Auch die quantitative Bestimmung von Thrombomodulin, Gewebefaktor oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor ist inzwischen möglich, bleibt jedoch spezialisierten Gerinnungslaboratorien und damit eher wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Als Probleme sind zu nennen die zum Teil starke Beeinflussbarkeit des Testmaterials durch die Abnahmebedingungen, die oft noch fehlende Standardisierung und damit Vergleichbarkeit in größerem Rahmen und nicht zuletzt der Kostenfaktor, so dass die meisten der hier aufgezählten, theoretisch sehr interessanten und hilfreichen Parameter zum jetzigen Zeitpunkt nach wie vor nicht als Routineparameter verfügbar sind.

Die veränderte Reaktionskinetik („abnormal wave-form“) der aPTT, die zuerst von Downey et al. beschrieben wurde [29, 30], scheint eher ein Indikator für Sepsis als für DIC zu sein [35]. Auch diese Methode ist zudem abhängig vom Gebrauch spezieller, nicht generell verfügbarer Messgeräte, so dass auch für sie die eben gemachten Einschränkungen gelten.

Diese Diskrepanz zwischen dem, was zwar theoretisch sinnvoll und möglich ist, aber eben praktisch oft nicht realisiert werden kann, besteht also heute noch ähnlich wie 1992. In den letzten Jahren wurde als Konsequenz zunehmend ein anderer Weg beschritten, um die Diagnostik der DIC zu vereinfachen und zu standardisieren:

Der Gebrauch von möglichst sensiblen und spezifischen, aber trotzdem praktikablen, einfach anzuwendenden Scores gewinnt zunehmende Bedeutung.

Bei allen Fortschritten in der Molekularbiologie und Labormedizin ist man bei derartigen Scores zurückgekehrt zu altbewährten Testparametern, die auch im Routinelabor standardisiert und schnell bestimmt werden können und deren Kombination bei einem für DIC verdächtigen klinischen Bild die Diagnosestellung erleichtern bzw. ermöglichen soll.

Mit Hilfe eines solchen Scores sollte der Kliniker in der Lage sein, möglichst früh die Diagnose DIC zu stellen, die Schwere und den Verlauf der Erkrankung einzuschätzen und ebenso die Wirksamkeit von Interventionen. Nur so kann es möglich sein, sowohl im klinischen Einzelfall als auch in großen wissenschaftlichen Studien auf vergleichbares Datenmaterial zuzugreifen.

Für Neugeborene wurde in Japan bereits 1983 ein DIC-Score entwickelt, der die besondere hämostaseologische Situation in diesem Lebensabschnitt berücksichtigt [99] (Beschreibung siehe 8.2).

Ebenfalls Shirahata et al. stellten 1998 einen DIC-Score für Frühgeborene (very low birth weight infants < 1500 g Geburtsgewicht) vor [100]. Sie werteten dafür die Daten von 52 Kindern aus. Dieser Score benutzt dieselben Kriterien wie der zuvor erwähnte, jedoch mit z. T. leicht modifizierten Bewertungsgrenzen. So wird berücksichtigt, dass bei VLBWI auch ohne DIC deutlich niedrigere Fibrinogenkonzentrationen vorliegen, weshalb die Bewertungsgrenze auf $\leq 50\text{mg/dl}$ herabgesetzt wurde. Auch die Grenzen für den PaO_2 und den systolischen Blutdruck wurden (von 40 mmHg) auf jeweils $\leq 30\text{mmHg}$ erniedrigt.

Für ältere Kinder finden sich keine speziellen DIC-Scores.

Anders sieht es in der Erwachsenen-Intensivmedizin aus.

Schon 1979 wurden vom Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) Kriterien für einen solchen Score vorgeschlagen [57], der 1987 leicht verändert wurde. Dieser Score wird seitdem in Japan benutzt (Beschreibung siehe 8.2).

2001 etablierte das Scientific Subcommittee on DIC der ISTH einen ähnlichen diagnostischen Algorithmus [108]. Auch er bewertet von den Laborparametern die PT, das Fibrinogen, die FDP und die Thrombozytenzahl je nach Ausmaß der pathologischen Veränderung mit jeweils 0 - 3 Punkten. Das Bestehen einer für die Entwicklung einer DIC typischen Erkrankung wird jedoch als obligatorisch vorausgesetzt und nicht mit Punkten bewertet, ebenso wenig gehen das Vorliegen von Blutungssymptomen oder Organversagen durch Thrombose in den Punktescore ein. Es wird ein Minimum von fünf Punkten für die Diagnose einer (overt) DIC verlangt.

2006 stellten Gando et al. einen weiteren Score der Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) vor [39]. Auch dieser schließt die Bewertung von Thrombozytenzahl, PT, Fibrinogen und FDP mit jeweils 0 - 3 Punkten ein. Ebenso wie der ISTH-Score setzt er das Vorliegen einer für eine DIC typischen Grunderkrankung als obligatorisch voraus und bewertet auch Blutungssymptome oder Organversagen durch Thrombose nicht zusätzlich. Darüber hinaus ist in diesen Score jedoch eine Bewertung der Kriterien des Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) aufgenommen.

Tab. 10: Vergleich der drei Scores

	ISTH	JMHW	JAAM
SIRS-Kriterien	nicht bewertet	nicht bewertet	≥3: 1 p 0-2: 0 p
Typische Grunderkrankung	vorausgesetzt	1 p	vorausgesetzt
Blutungssymptome	nicht bewertet	HPT(-): 1 p HPT(+): 0 p	nicht bewertet
Organversagen durch Thrombose	nicht bewertet	1 p	nicht bewertet
PT	PT-Zeit ≥3 sec: 1 p ≥6 sec: 2 p	PT Ratio ≥1,25: 1 p ≥1,67: 2 p	PT Ratio ≥1,2: 1 p <1,2: 0 p
Fibrinogen	≤1 g/l: 1 p	≤1,5 g/l: 1 p ≤1 g/l: 2 p	<3,5 g/l: 1 p ≥3,5 g/l: 0 p
FDP	Mäßiger Anstieg: 2 p Starker Anstieg: 3 p	≥10 µg/ml: 1 p ≥20 µg/ml: 2 p ≥40 µg/ml: 3 p	≥25 µg/ml: 3 p ≥10 und <25 µg/ml: 1 p <10 µg/ml: 0 p
Thrombozyten (x10 ³ /µl)	≤100: 1 p ≤50: 2 p	HPT(+): 0 p HPT(-): ≤120: 1 p ≤80: 2 p ≤50: 3 p	<80 oder >50 % Abfall/24h: 3 p ≥80 und <120 oder >30 % Abfall/24h: 1 p ≥120: 0 p
Gesamt	Overt DIC ≥5 p	DIC HPT(+) ≥4 p HPT(-) ≥7 p	DIC ≥ 5 p

Legende:

HPT(+): Patienten mit Leukämien, HPT(-): Patienten ohne Leukämien,
p: Punkt(e), h: Stunde(n)

Diese Scores wurden inzwischen an einer großen Zahl von Patienten angewandt und miteinander verglichen.

2004 veröffentlichten Bakhtiari et al. die Ergebnisse ihrer prospektiven klinischen Studie zur Bewertung des ISTH-Scores [8]. Sie wandten den Score dafür zwischen Januar und Dezember 2001 auf insgesamt 660 Blutproben von 217 konsekutiven Patienten mit Verdacht auf DIC an. Um die diagnostische Genauigkeit des Scores zu überprüfen, bestimmten sie in jeder Probe eine Reihe von sensiblen und spezifischen Markern der Thrombinbildung wie Prothrombin-Fragment F1 und 2 und TAT-Komplexe, außerdem lösliches Fibrin, Faktor VII und V, Antithrombin und Protein C. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden zusammen mit klinischen Daten (Organversagen, Auftreten von Blutungen) zwei Experten für Hämostaseologie und Intensivmedizin vorgelegt, die unabhängig voneinander über das Vorliegen einer DIC urteilten. Bei fehlender Übereinstimmung wurde ggf. ein dritter Experte befragt. Die Experten waren nicht an der klinischen Betreuung der Patienten beteiligt und kannten nicht deren DIC-Scores. Als Ergebnis dieser Studie berechneten die Autoren eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 98 % für den ISTH-Score.

2003 stellten Wada et al. in einer Studie an 1284 Patienten mit DIC eine Übereinstimmung in der Diagnose DIC zwischen ISTH- und JMW-Score von 67,4 % fest [115]. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die ISTH-Kriterien nützlich für die Diagnose der typischen DIC seien, nicht aber für die Entdeckung der Frühstadien.

Dazu muss angemerkt werden, dass der o. a. ISTH-Score sich ausdrücklich auf die Diagnose der sogenannten „overt“ DIC bezieht, die definiert ist als Störung, bei der die Gerinnungsmechanismen schon dekomponiert sind. Im Gegensatz dazu ist bei der „non-overt“ DIC das Gerinnungssystem zwar aktiviert, aber noch kompensiert; es besteht klinisch kein Anhalt für Thrombose oder Blutung.

Der von der ISTH vorgeschlagene Score für die Diagnose der „non-overt“ DIC beinhaltet zusätzlich zu den oben aufgezählten Parametern sogenannte spezifische Kriterien wie Antithrombin, Protein C, TAT-Komplexe, und es wird die Bestimmung von eventuellen weiteren Parametern empfohlen, abhängig von den jeweils verfügbaren Möglichkeiten [108].

Die drei oben beschriebenen Scores wurden 2004 mit Hilfe einer dreimonatigen prospektiven Multicenter-Studie an 273 Patienten verglichen [39]. In dieser Studie hat

der JAAM-Algorithmus die höchste Sensitivität in Bezug auf eine frühe Diagnose der DIC.

Im Rahmen ihrer Studie revidierte diese Arbeitsgruppe den JAAM-Score dahingehend, dass sie von seinen fünf Kriterien die Fibrinogen-Bestimmung strich und als Minimum für die Diagnose DIC dann eine Summe von vier statt fünf Punkten verlangte. Da das Fibrinogen zwar hoch spezifisch für die Diagnose DIC ist, aber nur eine sehr geringe Sensitivität hat, überrascht es nicht, dass der so revidierte JAAM-Score die Diagnose DIC mit höherer Sensitivität stellen lässt. Auch Bakhtiari et al. [8] hatten aus diesem Grund einen Ausschluss des Fibrinogens als Kriterium des ISTH-Scores in Erwägung gezogen.

Die Autoren rieten abschließend zu größter Vorsicht bei der Anwendung der JAAM-Kriterien zur Diagnostik der DIC bei Patienten mit Grunderkrankungen, die regelhaft mit einer Thrombopenie einhergehen. Diese Warnung gilt sicher für jeden derartigen Score und wurde in die Berechnung des Scores der JMW ausdrücklich einbezogen (siehe oben).

Eine genauere Bewertung dieser Scores ist nicht Thema dieser Arbeit.

9.2.1 Antithrombin und Diagnose der DIC

Das Antithrombin wird in keinem der oben beschriebenen Scores als Parameter benutzt, was nicht überrascht, da ein AT-Abfall ein zwar sensibler, aber nicht sehr spezifischer Marker für die Diagnostik der DIC ist.

Jedoch empfiehlt das Subcommittee on DIC der ISTH eine zusätzliche Antithrombin-Bestimmung in seinem Score für die Diagnose der non overt DIC.

9.2.2 Antithrombin und Prognose der DIC

Von Bedeutung scheint die Antithrombin-Bestimmung eher zu sein, um eine Aussage über die Schwere der Erkrankung oder ihren Verlauf zu machen.

Als bedeutender physiologischer Regulator sowohl des Gerinnungssystems als auch der Immunantwort ist das Antithrombin im Verlauf von vielen schweren Erkrankungen früh vermindert. Dass die Höhe seiner Aktivität im Blut von Trauma- und Sepsis-Patienten eine Vorhersage über die Prognose ermöglicht, wird von vielen Autoren beschrieben, auch unabhängig davon, ob sich komplizierend eine DIC entwickelt oder nicht.

- So fanden Fourrier et al. [38] bei 60 Patienten mit septischem Schock, dass eine initiale Antithrombin-Aktivität von weniger als 50 % die Vorhersage einer schlechten Prognose („subsequent death“) mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 76 % ermöglicht.
- Wilson et al. [119] bestimmten wiederholt die AT-Aktivitäten im Plasma von 59 Trauma-Patienten mit einem hohen Risiko für Infektion oder Sepsis, jedoch ohne klinische Hinweise für eine DIC. Niedrige Werte waren verbunden mit erhöhtem Risiko für Infektionen oder Tod. Keiner der Patienten mit AT-Werten konstant über 70 % entwickelte eine Sepsis oder starb. Lag das AT immer über 90 %, entwickelte sich auch keine Infektion.
- Pettilä et al. [82] beschrieben eine bei Aufnahme statistisch hochsignifikante Differenz der Antithrombin-Werte zwischen insgesamt 108 kritisch kranken, sepsisverdächtigen Patienten, die die Erkrankung überlebten und denen, die nicht überlebten.
- Ranucci et al. [85] bestimmten die AT-Aktivitäten von 647 Patienten nach Herzoperationen und stellten fest, dass niedrige Werte mit einer schlechteren Prognose und einem längeren Aufenthalt auf der Intensiveinheit verbunden waren.
- 2006 stellten Gando et al. [39] ihre Ergebnisse einer retrospektiven Studie an 435 schwerkranken Patienten mit erworbenem Antithrombin-Mangel vor, die mit AT-Konzentraten behandelt worden waren. Sie stellten fest, dass die 288 Patienten, bei denen nach der ersten AT-Substitution eine AT-Plasma-Aktivität von über 60 % erreicht werden konnte („responder“), eine signifikant bessere Prognose hatten als die 147 „non-responder“, deren AT-Werte unter 60 % blieben. Auch beim Vergleich einer Teilgruppe von 80 Patienten, die alle mit Antithrombin *und* Heparin behandelt worden waren, blieb dieser Unterschied zwischen respondern und non-respondern gleich. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass nicht die absolute Höhe der

initialen AT-Aktivität eine unabhängige Vorhersage über die Prognose zulässt, sondern die dynamische Veränderung der AT-Werte am ersten Tag *nach* der ersten Substitution. Es wurde darauf hingewiesen, dass die substituierten Antithrombin-Mengen darauf abzielten, normale und nicht supraphysiologische AT-Plasma-Spiegel zu erreichen.

9.3 Therapie der DIC

Unverändert ist die Basis der DIC-Behandlung die spezifische und energische Behandlung der Grunderkrankung. Auch nach Ablauf von 15 Jahren gilt diese Prämisse ohne jegliche Einschränkung.

Zeichen für eine systemische Gerinnungsaktivierung ohne Dekompensation im Sinne einer „non overt“ DIC sind bei Sepsis, Trauma und anderen schweren Krankheitsbildern die Regel, so dass es sich dabei auch um den Ausdruck eines physiologischen Abwehrmechanismus des vaskulären Systems handeln könnte [101].

Schreitet dieser Prozess jedoch weiter fort zur „overt“ DIC mit Dekompensation der Hämostase, so ist dieses Gleichgewicht offensichtlich aus den Fugen geraten, und die jetzt pathologische, nicht mehr kontrollierte Gerinnungsaktivierung spielt nun eine große Rolle bei der progredienten Verschlimmerung dieses schweren Krankheitsbildes.

Auch an dieser Einschätzung hat sich nichts geändert, und so wurde folgerichtig in den vergangenen 15 Jahren weiter versucht, mit Hilfe von verschiedenen, zum Teil großen klinischen Studien, eine Hemmung dieser pathologischen Gerinnungsaktivierung von einer pathophysiologisch nahe liegenden Option zu therapeutischen Richtlinien einer evidenzbasierten Medizin zu machen und damit die Prognose der Patienten zu verbessern.

Die Ergebnisse dieser Studien waren zum Teil überraschend und unerwartet.

9.3.1 Therapie der DIC bei Kindern

Vergleichbar viele und große Studien zur Behandlung der DIC speziell mit Antithrombin-Konzentraten wie sie in den vergangenen 15 Jahren bei Erwachsenen durchgeführt wurden (siehe 9.3.2), finden sich für die Pädiatrie nicht.

- 1999 stellten Kreuz et al. die Ergebnisse einer Pilotstudie („feasibility pilot study“) an 29 Kindern zwischen 2 und 17 Jahren mit nachgewiesener Sepsis und Verbrauchskoagulopathie („consumption coagulopathy“) vor [59].

Es wurde Antithrombin-Konzentrat substituiert mit dem Ziel, eine AT-Aktivität von ca. 100 % zu erhalten, durchschnittlich 80 (30 – 150) Einheiten pro kg Körpergewicht und Tag. Die Kinder erhielten *kein* Heparin zusätzlich.

Laborkontrollen wurden direkt vor der ersten Antithrombin-Substitution durchgeführt (Zeitpunkt 1), dann während der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn (ZP 2), an Tag 4 – 6 der Behandlung (ZP 3) sowie nach Abschluss der Substitution nach durchschnittlich 5 – 6 Tagen (ZP 4).

Die Autoren fassten als Ergebnisse zusammen, dass die AT-Aktivität bei allen Kindern innerhalb der ersten 24 Stunden von durchschnittlich 45 % auf 84 % anstieg; die Normalisierung von PT, aPTT und Thrombozytenzahl dauerte länger und war erst nach Abschluss der AT-Substitution (ZP 4) erreicht.

6 der 29 Kindern starben, davon 2 an der Sepsis, die anderen 4 Kinder Wochen bis Monate nachdem die Behandlung der akuten Komplikation erfolgreich abgeschlossen war. Die Autoren schlossen daraus, dass zusätzlich zur Behandlung der auslösenden Grunderkrankung (in diesem Fall der Sepsis), die Verbrauchskoagulopathie bei Kindern mit Antithrombin-Konzentrat erfolgreich behandelt werden kann. Sie betonten, dass während der AT-Substitution keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden, speziell keine Blutungen oder thrombotischen Ereignisse und auch keine allergischen Reaktionen. Allerdings hielten sie weitere prospektive kontrollierte Multicenter-Studien für erforderlich, um ihre Ergebnisse zu bestätigen.

- Eine weitere, 2007 veröffentlichte Arbeit [105] beschäftigte sich mit der Antithrombin-Substitution bei Neugeborenen mit nekrotisierender Enterokolitis (NEC). Es handelt sich um eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von fünf Jahren, in der 19 Frühgeborene mit NEC, die mit Antithrombin behandelt worden waren, mit

17 NEC-Kontroll-Patienten ohne AT-Substitution verglichen wurden. Die Kinder der 27. – 30. Schwangerschaftswoche hatten ein Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1400 g und waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 8 und 18 Tage alt. Bei der Substitution wurde eine Antithrombin-Aktivität von 120 % angestrebt. Angaben zu einer gleichzeitigen Heparin-Gabe wurden nicht gemacht.

Ergebnisse: Die Mortalität unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (ein Todesfall in der Antithrombin-Gruppe gegen zwei Todesfälle in der Kontrollgruppe). Es gab keine Unterschiede bezüglich Anzahl und Volumen von Thrombozyten- und FFP-Transfusionen, jedoch erhielt die AT-Gruppe signifikant mehr Erythrozyten-Konzentrate. Nebenwirkungen der Antithrombin-Substitution wurden nicht beobachtet.

Auch die Autoren dieser Arbeit empfahlen weitere prospektive randomisierte Studien speziell bei Neugeborenen mit NEC.

9.3.2 Therapie der DIC bei Erwachsenen

Im Gegensatz zur pädiatrischen Intensivmedizin erschienen hier seit 1992 eine Reihe von Veröffentlichungen.

9.3.2.1 Therapie mit TFPI und aktiviertem Protein C

Außer für das Antithrombin gibt es Daten aus großen randomisierten placebo-kontrollierten Phase 3 Multicenter-Studien zur Behandlung mit Tissue-factor-pathway-inhibitor (TFPI) und aktiviertem Protein C.

- Tifacogin, ein rekombinanter TFPI, wurde zunächst in einer Phase II-Studie an 210 Patienten mit schwerer Sepsis untersucht [4]. Es wurde eine 20-prozentige Reduktion der 28-Tages-Mortalität gezeigt. Auf der Basis dieser Daten folgte die sogenannte OPTIMIST-Studie (Optimized phase 3 Tifacogin in multicenter international sepsis trial) an 1754 Patienten mit schwerer Sepsis [3]. Trotz einer Wirkung auf die Gerinnung führte die Behandlung mit Tifacogin in dieser großen Studie nicht zu einer Verringerung der 28-Tages-Mortalität (34,2 % in der Tifacogin-Gruppe gegen 33,9 % in der Placebo-Gruppe).
- Drotrecogin α , rekombinantes humanes aktiviertes Protein C, wurde in der sogenannten PROWESS-Studie (Protein C worldwide evaluation in severe sepsis) an

1690 Patienten mit schwerer Sepsis eingesetzt [13], nachdem es vorher ermutigende Ergebnisse in kleineren Studien gegeben hatte [12].

Diese PROWESS-Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen, da sich eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit in der Verum-Gruppe gezeigt hatte. Die Überlebensrate der mit Drotrecogin behandelten Patienten lag um 19,4 % höher als die der Placebo-Gruppe.

Nur 22 % der in diese Studie eingeschlossenen Sepsis-Patienten hatten nach den ISTH-Kriterien eine (overt) DIC. Die Wirkung von Drotrecogin schien bei Patienten mit höherem Schweregrad der Erkrankung besser zu sein, und eine weitere Studie [27] belegte, dass die Sepsis-Patienten *mit* DIC den größten Nutzen von der Behandlung mit aktiviertem Protein C hatten.

9.3.2.2 Therapie mit Antithrombin

Es folgt anschließend der schwierigste Teil der Bewertung des Antithrombins, nämlich der seiner Bedeutung für die *Therapie* der DIC.

Als fast zwangsläufige Konsequenz der Forschungsergebnisse, die die große Bedeutung des Antithrombins für die (Patho-)Physiologie sowohl der Hämostase als auch der Entzündungsreaktion aufgezeigt haben, sowie unter Berücksichtigung der beeindruckenden Resultate vieler experimenteller Studien an Tiermodellen (Überblick bei [28]), war eigentlich zu erwarten, dass die Antithrombin-Substitution inzwischen einen festen Platz in der Therapie der DIC hat.

Im Jahr 2007 ist der Stellenwert des Antithrombins für diese Indikation jedoch fast unklarer als vor 15 Jahren.

Was ist geschehen?

Nachdem sich schon vor 1992 Berichte über den möglichen Nutzen eines therapeutischen Einsatzes von Antithrombin-Konzentraten in der medizinischen Literatur häuften (siehe Kapitel 8), wurden seitdem mehrere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien durchgeführt, die die Wirkung einer Antithrombin-Substitution vor allem bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock untersuchten.

- Eine Meta-Analyse von drei dieser Studien [32, 37, 95] führte Eisele 1998 durch [32]. Er zeigte einen Trend zu positiven Effekten der Antithrombin-Substitution bei Sepsis

auf. Die Herabsetzung der 30-Tages-Mortalitätsrate war jedoch statistisch nicht signifikant, was eventuell auch an der geringen Zahl der Probanden gelegen haben könnte. Die drei Studien umfassten insgesamt 122 Patienten, von denen weniger als die Hälfte Antithrombin erhalten hatte.

Die Patienten litten alle an schwerer Sepsis. Das Bestehen einer zusätzlichen DIC war obligatorisch [37] bzw. nur fakultativ [32, 95].

- Auch Levi [65] fasste 1999 die bis dahin vorliegenden einwandfrei durchgeführten Studien („sound“ study methodology) zu einer Meta-Analyse zusammen, und zwar die drei oben erwähnten und als vierte die von Baudo et al. 1998 vorgestellte [10]. Damit erhöhte sich die Zahl der Probanden auf immerhin 242. Das Ergebnis seiner Meta-Analyse war dann tatsächlich eine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität von 56 % auf 44 %.

Levi selbst bemerkte jedoch einschränkend, dass die vorliegenden Arbeiten schwer vergleichbar waren, da die Kriterien, die den klinischen Erfolg messen sollten, in allen sehr unterschiedlich vorgegeben waren.

- 1995 stellten Balk et al. [9] die Ergebnisse einer weiteren randomisierten, doppelblinden Studie an 34 Patienten mit Sepsis, aber ohne DIC vor. Er fand keinerlei signifikante Unterschiede zwischen der Antithrombin- und der Placebo-Gruppe, jedoch lagen die AT-Aktivitäten der Patienten schon vor der Behandlung im Normalbereich.
- Inthorn et al. verglichen 1997 in einer offen randomisierten Studie 40 chirurgische Patienten mit schwerer Sepsis und fakultativ DIC, die zusätzlich zur Standardbehandlung über 14 Tage entweder Antithrombin erhielten oder nicht [50]. Sie fanden in der AT-Gruppe eine signifikante Besserung des Organversagens (Lunge, Leber, Nieren) und ggf. der DIC, jedoch keine Verbesserung der Mortalität.

Tab. 11: Zusammenfassende Darstellung der Studien

Autor, Jahr	Voraussetzung	Studien- design Anzahl der Patienten	AT Dosis	AT Tage	Ergebnisse
Fourrier et al. 1993	Sepsis, obligatorisch DIC	random, db, AT - Placebo n = 35	FD 100 IU/kg /Tag	4	DIC↓ Mort↓, ns
Balk et al. 1995	Sepsis	random, db, AT - Placebo n = 34	FD	5	Mort↔
Schuster 1995	Sepsis, fakultativ DIC	random, db, AT - Placebo n = 45	FD Bolus 3000 IU 500 IU/4h	7	Mort↓, ns
Inthorn et al. 1997	Sepsis bei chir. Patienten, fakultativ DIC	offen random, AT - normale Behandlung n = 40	Dosis nach Wirkung, angestrebt: AT 120 %	14	Mort↔ DIC↓ Organver- sagen↓
Baudo et al. 1998	Sepsis und/oder postop. Komplik. fakultativ DIC AT < 70 %	random, db, AT - Placebo n = 120	FD Bolus 4000 IU 2000 IU/12h	5	Mort↓ bei sept. Schock
Eisele et al. 1998	Sepsis, fakultativ DIC	random, db, AT - Placebo n = 42	FD Bolus 3000 IU 1500 IU/12h	5	Mort↓, ns Organversa- gen↓

Legende:

random: randomisiert, db:doppelblind, FD: feste Dosis, h: Stunde, DIC↓: DIC gebessert, Mort↓: Mortalität herabgesetzt, ns: nicht signifikant, Mort↔: Mortalität unverändert, Organversagen↓: Organversagen gebessert

Insgesamt sind auch diese nach 1992 durchgeführten Studien nur schwer zu vergleichen, so dass es kaum möglich ist, aus ihnen eindeutige, klare, therapeutische Konsequenzen abzuleiten.

Zwar schnitten die mit Antithrombin behandelten Patienten in der Regel in Teilbereichen (DIC, Organversagen) besser ab, aber eine signifikante Senkung der Mortalität ließ sich offensichtlich nicht reproduzieren, und es fällt schwer, von einem Durchbruch zu sprechen.

So wurde der Abschluss einer großen Phase 3 Multicenter-Studie zum Nutzen der Antithrombin-Behandlung bei Sepsis an über 2000 Patienten mit Spannung erwartet.

Die KyberSept-Studie

Von März 1997 – Januar 2000 wurden insgesamt 2314 erwachsene Patienten in diese Studie aufgenommen [116]. Das Ziel der Studie war es, nachzuweisen, dass sich mit einer hochdosierten Antithrombin-Behandlung bei schwerer Sepsis und septischem Schock eine Senkung der Mortalität erreichen lässt.

Das gleichzeitige Vorliegen einer DIC war *keine* Voraussetzung.

Die Patienten wurden randomisiert in zwei gleich große Gruppen eingeteilt und erhielten entweder intravenös Antithrombin (insgesamt 30000 IU über 4 Tage) oder Placebo. Studienendpunkt war die All-cause-Mortalität 28 Tage nach Beginn der Behandlung.

Ergebnisse:

Nach 28 Tagen lag die Mortalität in der Antithrombin-Gruppe bei 38,9 %, in der Placebo-Gruppe bei 38,7 %, das Berechnen einer statistischen Signifikanz erübrigt sich. Nach 56 und 90 Tagen gab es ebenfalls keine Unterschiede in der Mortalität, und auch die Dauer der Intensivbehandlung differierte nicht.

Dieses Resultat war ernüchternd.

Seit die Studienergebnisse 2001 veröffentlicht wurden, erschien dazu eine große Zahl von Publikationen; es wurden Subgruppen gebildet, für die doch eine herabgesetzte Mortalität durch die Antithrombin-Behandlung nachgewiesen wurde, und es wurden andere Erfolgskriterien propagiert, bei denen die AT-Gruppe besser abschneidet.

Als neutraler Außenstehender gewinnt man den Eindruck, als werde nun an mehreren Fronten gegen diese unerwartete Niederlage gekämpft. So stolpert man über Veröffentlichungen mit Titeln wie: „Doing antithrombin III an injustice?“ [31].

- Ein wichtiges Ergebnis in diesem Zusammenhang wurde schon in der Veröffentlichung der KyberSept-Studie selbst dargestellt, und zwar für die schon prospektiv definierte Subgruppe der Studie, die während der viertägigen Behandlungsphase *kein* Heparin erhalten hatte (n = 698).
In dieser Subgruppe zeigte sich bei den mit Antithrombin behandelten Patienten gegen die Placebogruppe (jeweils *ohne* Heparin) nach 28 Tagen eine nichtsignifikant niedrigere Mortalität (37,8 % gegen 43,6 %, p = 0,08) und nach 90 Tagen eine signifikant niedrigere Mortalität (n = 686, 44,9 % gegen 52,5 %, p = 0,03).
- In einer 2006 erschienenen Arbeit [48] wurde u. a. darauf hingewiesen, dass in der KyberSept-Studie das Blutungsrisiko bei Gabe von Antithrombin *plus* Heparin deutlich größer war als bei Gabe von ausschließlich Antithrombin, während das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen in beiden Fällen ähnlich häufig war. Zwar erhöhte auch die Antithrombin-Substitution *ohne* gleichzeitige Heparin-gabe das Blutungsrisiko, aber auch bei den entsprechenden Patienten mit Blutungskomplikationen lag die 90-Tages-Mortalität signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe.
- Ebenfalls 2006 wurde eine Arbeit veröffentlicht [55], die aus der Population der KyberSept-Studie diejenigen Patienten identifizierte, die *kein* Heparin erhalten hatten *und* bei denen ausreichende Daten für die Diagnostik einer DIC entsprechend den von der ISTH vorgeschlagenen Scores [108] vorhanden waren. Dies waren 563 Patienten (277 Placebo und 286 Antithrombin).
Bei Eintritt in die Studie bestand bei 229 dieser 563 Patienten eine DIC, entsprechend 40,7 %.
Die 28-Tages-Mortalität der Patienten *mit* DIC lag in der AT-Gruppe um 14,6 % und damit signifikant (p = 0,02) niedriger als in der Placebo-Gruppe.
Die 28-Tages-Mortalität der Patienten *ohne* DIC war in der AT- und der Placebo-Gruppe etwa gleich.
Die 90-Tages Mortalität der Patienten *mit* DIC lag in der AT-Gruppe um 16,2 % und damit ebenfalls signifikant (p = 0,015) niedriger als in der Placebo-Gruppe.
Die 90-Tages-Mortalität der Patienten *ohne* DIC unterschied sich wiederum nicht signifikant zwischen AT- und Placebo-Gruppe.
Auch wenn diese Ergebnisse pathophysiologisch betrachtet sehr plausibel erscheinen, muss einschränkend gesagt werden, dass es sich hier um eine

retrospektive Analyse handelt und dass die untersuchten Subgruppen im ursprünglichen Studienplan nicht prospektiv definiert waren.

- Eine weitere Subgruppen-Analyse der KyberSept-Studie [118] hatte den Nutzen einer hochdosierten Antithrombin-Behandlung speziell bei Patienten mit besonders schwerer Sepsis und einem besonders hohen Mortalitätsrisiko zum Thema. Die Überlebensrate nach 90 Tagen bei diesen Patienten war in der AT-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Bei den Patienten, die kein Heparin erhalten hatten, war dieser Effekt noch deutlicher. Die Patienten mit einem Mortalitätsrisiko von 30 – 60 % (nach dem Simplified Acute Physiology Score II) in dieser Arbeit waren zwar eine ursprünglich prospektiv definierte Untergruppe der KyberSept-Studie, doch auch hier handelt es sich um die retrospektive Analyse einer Subgruppe mit den entsprechenden Einschränkungen.
- Dass das Erfolgskriterium einer Behandlungsstrategie bei lebensbedrohender Erkrankung nicht ausschließlich die *quantitativ* höhere Überlebensrate sein kann, sondern dass auch die (wieder-)erreichte Lebens-*Qualität* für den Patienten und sein soziales Umfeld von immenser Bedeutung ist, steht außer Frage. Diesen Aspekt untersuchten Rublee et al. an den überlebenden Patienten der KyberSept-Studie [89]. Sie benutzten für ihre „Quality of Life“ (QoL) – Bewertung den sogenannten Karnofsky-Index und visuelle Analog-Skalen, um Aussagen sowohl über den objektiv messbaren Gesundheitszustand des Patienten machen zu können, als auch über sein subjektives Wohlbefinden und somit über physische, psychische und soziale Aspekte. Unter allen Überlebenden der KyberSept-Studie fanden sie einen signifikanten Vorteil für eine Reihe von QoL-Parametern bei den Patienten, die Antithrombin und *kein* Heparin erhalten hatten verglichen mit der entsprechenden Placebo-Gruppe. Dies betraf unter anderem die Bereiche Kommunikation und Sprache, Aufmerksamkeit und Tatkraft, d. h. auch das soziale „Funktionieren“ und konnte bis Tag 90 nachgewiesen werden.

Trotz all dieser „Nachbesserungen“ hat die groß angelegte KyberSept-Studie den therapeutischen Stellenwert des Antithrombin zumindest in der Behandlung der Sepsis nicht festigen können.

10 Fragebogenaktion 1992 versus 2007

Um einen Überblick darüber zu gewinnen, wie in der klinischen Pädiatrie in Bezug auf Versuche der Gerinnungshemmung bei DIC vorgegangen wird, wurde **1992** folgender Fragebogen an die Kinderkliniken der alten deutschen Bundesländer geschickt:

FRAGEBOGEN

Verbrauchskoagulopathie - DIC

1. Wie gehen Sie vor bei **manifeste** DIC?

(Zusätzlich zur Behandlung der auslösenden Grunderkrankung)

a) Geben sie Heparin ?	Immer..... Nie Gelegentlich.....
b) Geben Sie AT III ?	Immer..... Nie Gelegentlich.....

2. Wie gehen Sie vor bei **Verdacht auf beginnende** DIC?

a) Geben sie Heparin ?	Immer..... Nie Gelegentlich.....
b) Geben Sie AT III ?	Immer..... Nie Gelegentlich.....

Aus Gründen der erwünschten Kürze und Übersichtlichkeit wurde darauf verzichtet, speziell den in Frage 2 formulierten Begriff „Verdacht auf beginnende DIC“ genauer zu definieren.

Es konnte somit keine Aussage darüber erwartet werden, wie frühzeitig genau in den einzelnen Kliniken mit einer – eventuell noch prophylaktischen – gerinnungshemmenden Medikation begonnen wird.

87 auswertbare Fragebögen wurden zurückgeschickt.

2007 wurde der Fragebogen nach 15 Jahren unverändert an die deutschen Kinderkliniken geschickt.

Es wurden weiterhin die Begriffe „manifeste DIC“ und „V. a. beginnende DIC“ verwendet, wobei wohl davon auszugehen ist, dass sie in etwa der „overt“ bzw. „non overt“ DIC entsprechen.

Diesmal konnten 127 beantwortete Fragebögen ausgewertet werden, davon 24 aus Kliniken der neuen Bundesländer. Die Ergebnisse dieser 24 unterschieden sich nicht signifikant von den 103 Fragebögen aus den alten Bundesländern, so dass ich mich im Folgenden nur auf die Gesamtergebnisse beziehe.

Ergebnisse der Auswertung

1992 n = 87

2007 n = 127

Tab. 12:

Vorgehen bei manifester DIC**Geben Sie Heparin?**

Immer	Nie	Gelegentlich	
75,9 %	1,2 %	23 %	1992
48 %	21,3 %	30,7 %	2007

Geben Sie AT III?

Immer	Nie	Gelegentlich	
59,8 %	4,6 %	35,6 %	1992
40,9 %	13,4 %	45,7 %	2007

		Heparin				
		Immer	Nie	Gelegentlich		
AT (III)	Immer	Kombination	44,8 %	1,2 %	13,8 %	1992
		25,2 %	7,1 %	8,7 %	2007	
	Nie	Kombination	3,5 %	—	1,2 %	1992
		2,4 %	5,5 %	5,5 %	2007	
	Gelegentlich	Kombination	27,6 %	—	8,0 %	1992
		20,5 %	8,7 %	16,5 %	2007	

Ergebnisse der Auswertung

1992 n = 87

2007 n = 127

Tab. 13:

Vorgehen bei V. a. beginnende DIC**Geben Sie Heparin?**

Immer	Nie	Gelegentlich	
48,3 %	11,5 %	40,2 %	1992
28,4 %	28,4 %	43,3 %	2007

Geben Sie AT III?

Immer	Nie	Gelegentlich	
19,5 %	20,7 %	59,8 %	1992
11,8 %	27,6 %	60,6 %	2007

		Heparin				
		Immer	Nie	Gelegentlich		
AT (III)	Immer	Kombination				
		Immer	11,5 %	3,5 %	4,6 %	1992
	Nie	Immer	4,7 %	1,6 %	5,5 %	2007
		Nie	8,0 %	4,6 %	8,0 %	1992
	Gelegentlich	Nie	4,7 %	13,4 %	9,4 %	2007
		Gelegentlich	28,7 %	3,5 %	27,6 %	1992
		18,9 %	13,4 %	28,3 %	2007	

Vorgehen bei manifester DIC

Vergleicht man das Vorgehen 1992 mit dem 15 Jahre später, so fallen mehrere Veränderungen auf.

Gaben 1992 noch über 75 % der Befragten bei manifester DIC *immer* Heparin, so waren es 2007 nur noch knapp die Hälfte.

Entsprechend erhöhte sich der Prozentsatz derer, die *nie* Heparin geben würden, deutlich von 1,2 % auf 21,3 %.

Ein ähnlicher Trend ist beim Antithrombin zu beobachten.

Waren es 1992 noch fast 60 % (vielleicht in den Jahren danach bis zur Veröffentlichung der KyberSept-Studie noch mehr?), so sind es 2007 nur noch gut 40 %, die bei manifester DIC *immer* Antithrombin substituieren würden.

Nie mit AT behandelten 1992 4,6 % und 2007 13,4 %.

Bei den Kombinationsmöglichkeiten ist die Kombination „immer AT III und immer Heparin“ der große „Verlierer“, dies wählten 2007 nur noch 25,2 % im Gegensatz zu 44,8 % 1992. Nach den Ergebnissen der KyberSept-Studie war das zu erwarten.

Trotzdem war es wie 1992 immer noch die am häufigsten gewählte Variante, gefolgt von der Kombination „gelegentlich AT III und immer Heparin“, die auch vor 15 Jahren auf dem 2. Platz lag (damals mit 27,6 %, 2007 mit 20,5 %).

Mit immerhin 16,5 % auf dem dritten Platz findet sich die Option „gelegentlich AT III und gelegentlich Heparin“, die 1992 nur von 8 % gewählt worden war.

Überhaupt wurde die Antwortmöglichkeit „gelegentlich“ 2007 häufiger gewählt als 15 Jahre zuvor (beim Heparin um 7,7 %, beim Antithrombin um 10,1 % häufiger).

Vorgehen bei V. a. beginnende DIC

Auch in diesem Fall gab es zum Teil deutliche Veränderungen in der therapeutischen Vorgehensweise.

Während 1992 noch 48,3 % der Befragten *immer* mit Heparin behandelt hätten, waren es 2007 nur noch 28,4 %.

Entsprechend stieg der Prozentsatz derer, die *nie* Heparin geben würden, von 11,5 % auf 28,4 %.

Auch eine Antithrombin-Substitution würden statt 19,5 % im Jahre 1992 15 Jahre später nur noch 11,8 % der Befragten *immer* bei V. a. beginnende DIC durchführen.

Der Anteil derer, die in diesem Fall *nie* Antithrombin substituieren würden, stieg von 20,7 % 1992 auf 27,6 % im Jahre 2007 und damit nicht so stark, wie dies bei der Entscheidung gegen die Heparin-Gabe der Fall ist.

Wie nicht anders erwartet werden konnte, entschieden sich beim Verdacht auf beginnende DIC sowohl 1992 als auch 2007 mehr Befragte mindestens einmal für die Option *gelegentlich* als im Falle einer manifesten DIC. Ihr Anteil stieg allerdings im Verlauf dieser 15 Jahre nur geringfügig von 72,4 % auf 75,5 %.

Mit Hilfe von Säulendiagrammen lassen sich die Veränderungen des therapeutischen Vorgehens nach Ablauf von 15 Jahren folgendermaßen darstellen:

Vorgehen bei manifester DIC

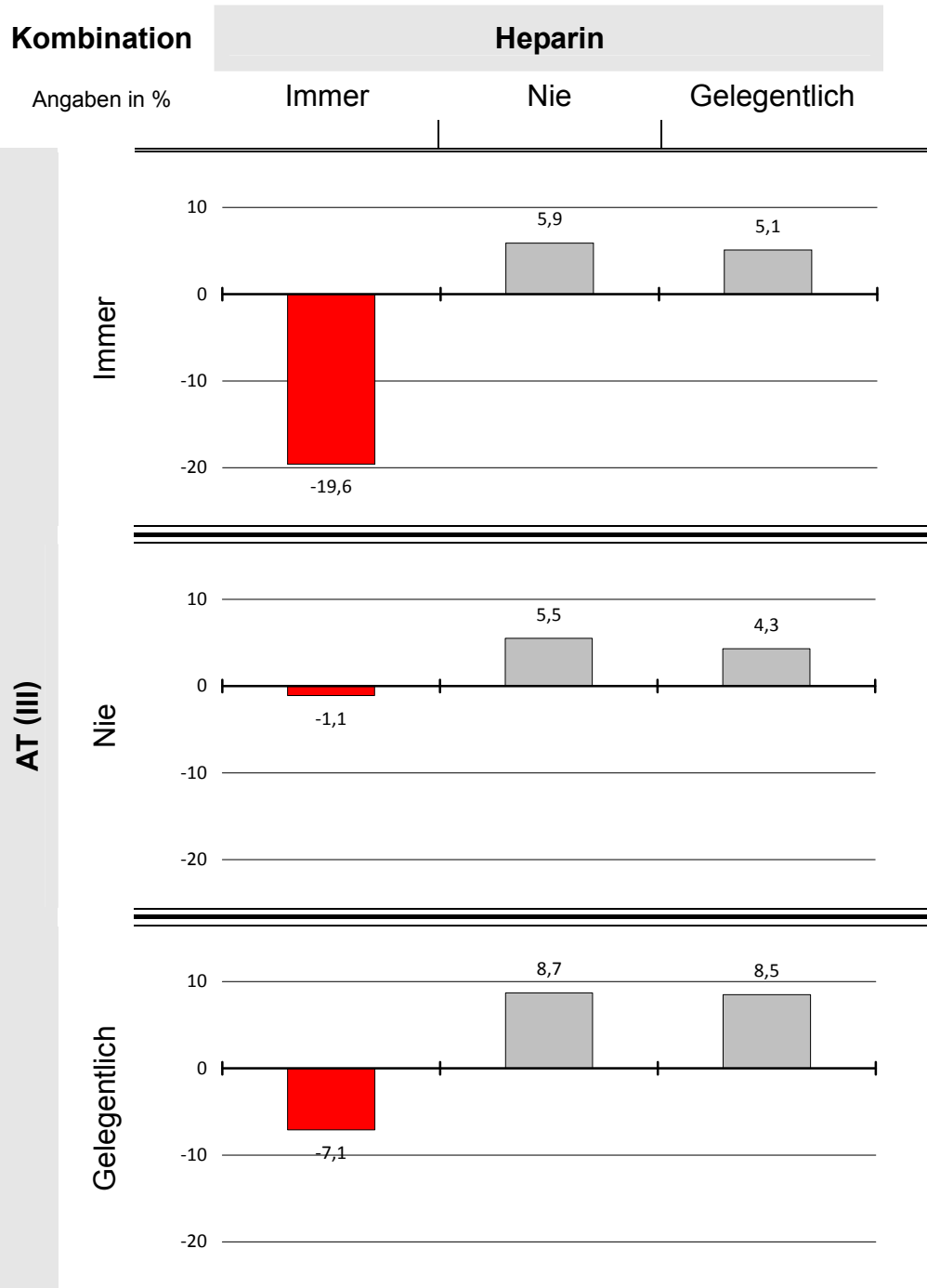


Abb. 18: Manifeste DIC - Veränderung des therapeutischen Vorgehens
2007 gegen 1992

Vorgehen bei V. a. beginnende DIC

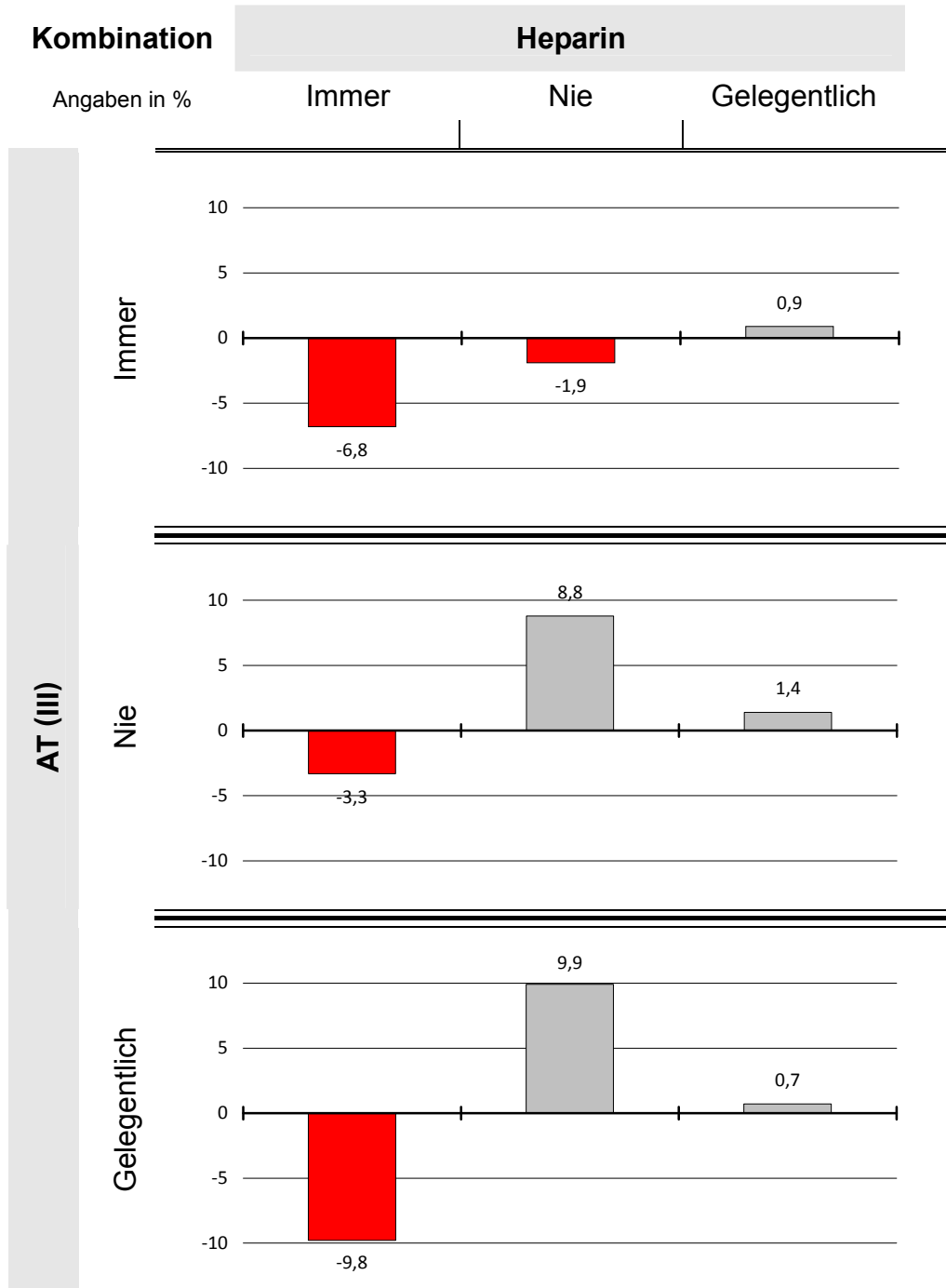


Abb. 19: V. a. beginnende DIC - Veränderung des therapeutischen Vorgehens 2007 gegen 1992

11 Diskussion

11.1 Antithrombin-Referenzwerte im Kindesalter

11.1.1 Einteilung der Altersgruppen

Nicht nur für die Erstellung von Referenzwerten ist es in der Pädiatrie aufgrund von physiologischen Besonderheiten üblich und sinnvoll, einzelne Altersgruppen gesondert zu betrachten.

Dies ist vor allem die *Neugeborenenperiode*, d. h. die ersten vier Lebenswochen mit der Adaptation vom intrauterinen an das extrauterine Leben. Gleich mehrere lebensnotwendige Umstellungsvorgänge müssen nach der Geburt innerhalb kürzester Zeit bewerkstelligt werden, dies betrifft z. B. die Atmung, den Blutkreislauf und die Temperaturregulation. Die neonatalen Anpassungsvorgänge sind aber nach den geradezu dramatischen ersten Minuten noch längst nicht abgeschlossen und betreffen neben dem gesamten Stoffwechsel u. a. auch die Hämatologie und das Gerinnungssystem. So lassen sich bei einigen laborchemisch messbaren Parametern im Verlauf der Neonatalperiode geradezu sprunghafte Veränderungen nachweisen.

In der anschließenden *Säuglingszeit*, die mit dem ersten Geburtstag endet, unterscheiden sich die somatischen und psychomotorischen Entwicklungen weiterhin qualitativ und quantitativ deutlich vom Verlauf in den folgenden Jahren, auch wenn diese Veränderungen nicht mehr so rasant ablaufen wie im ersten Lebensmonat. Viele klinisch-chemische Laborparameter haben jedoch auch im ersten Lebensjahr ihre eigenen Referenzbereiche, die sich signifikant von denen gesunder Erwachsener unterscheiden. Dies gilt auch für das Gebiet der Hämostaseologie.

In den folgenden Jahren der *Kindheit* nach dem ersten Lebensjahr ist die Geschwindigkeit, mit der diese Veränderungen ablaufen, bei den meisten Laborwerten und speziell in der Hämostaseologie dann bei weitem nicht mehr so groß wie in den ersten Wochen und Monaten des Lebens. Für einige Parameter müssen jedoch immer noch spezielle, altersbezogene Referenzbereiche zugrundegelegt werden.

Der Begriff der „developmental hemostasis“ versucht, diesen Entwicklungen im Bereich der Gerinnungsphysiologie Ausdruck zu geben.

11.1.2 Eigene Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur

Die in der Literatur vorliegenden und in Kapitel 5 und 6 dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen dokumentieren diese „developmental hemostasis“ in Bezug auf das Antithrombin.

Die meisten Referenzwerte in der pädiatrischen Hämostaseologie basieren auf den Studien von Maureen Andrew, die Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre u. a. auch Antithrombin-Bestimmungen bei Kindern vom Neugeborenenalter bis zum Alter von 16 Jahren mit denen von Erwachsenen verglich [5, 6].

In ihrer Arbeit von 1987, die sich mit der Entwicklung des Gerinnungssystems reifer Neugeborener im ersten Lebensjahr befasst, werden die Antithrombin-Bestimmungen allerdings nur an einzelnen Tagen durchgeführt (Tag 1, 5, 30, 90 und 180), zudem handelt es sich um jeweils 40 – 79 Kinder, die immer aus derselben Gruppe von anfangs 118 Neugeborenen stammen. Außerdem wird in dieser Arbeit die Antithrombin-Bestimmung nur auf der Basis einer *Konzentrationsmessung* durchgeführt, während aus verschiedenen Gründen für die klinische Arbeit die *Aktivitätsbestimmung* die relevantere Methode ist (siehe 2.4.1).

Abgesehen von diesen Einschränkungen waren die Arbeiten von Maureen Andrew doch bahnbrechend für das Gebiet der „developmental hemostasis“.

Erst 2006 veröffentlichten Monagle et al. eine ähnliche Studie, die ebenfalls neben einer Reihe von anderen hämostaseologischen Parametern die Antithrombin-Werte bei Kindern zwischen der Geburt und einem Alter von 16 Jahren vorstellte [74]. In dieser Arbeit wurden zwischen 18 und 59 Kinder pro Altersgruppe untersucht, und es wurden die Antithrombin-Aktivitäten gemessen.

Bei der Einteilung der Altersgruppen orientierte man sich im Wesentlichen an der 1992 veröffentlichten Arbeit von Andrew et al. [6], in der 163 gesunde Kinder zwischen 1 und 16 Jahren untersucht worden waren. Die Daten der älteren Kinder wurden von beiden Autoren wie folgt zusammengefasst: 1 – 5 Jahre, 6 – 10 Jahre, 11 – 16 Jahre.

Sowohl Andrew als auch Monagle stellten fest, dass die Antithrombin-Werte in diesen Altersgruppen mehr als 10 % über den Erwachsenen-Werten lagen und im Verlauf langsam niedriger wurden. Die Werte gesunder Erwachsener wurden nicht vor dem 16. Lebensjahr erreicht.

Die ebenfalls 2006 veröffentlichte Arbeit von Flanders et al. [36], in der die Antithrombin-Aktivitäten von fast 900 Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von sieben Jahren vorgestellt wurden, kam zu demselben Ergebnis.

Auch meine Daten belegen diese Entwicklung (siehe 4.3.2).

Im ersten Lebensjahr wurden die Kinder jedoch auch in der Arbeit von Monagle nur an Tag 1 (n = 18) und Tag 3 (n = 22) untersucht, danach wurden die Daten des gesamten ersten Lebensjahres (n = 41) zusammengefasst („1 month – 1 year“).

Da sich in diesem Zeitraum die Antithrombin-Aktivitäten am stärksten verändern und von niedrigen Neugeborenenwerten zunächst auf und dann sogar über Erwachsenenwerte ansteigen, erscheint eine solche Zusammenfassung nicht sinnvoll – für junge Säuglinge wird das Referenzintervall zu hoch liegen, für ältere Säuglinge dagegen zu niedrig. Wann Erwachsenenwerte erreicht werden, muss offen bleiben, und es ist allenfalls eine Aussage über den Trend nach oben möglich, jedoch keine Erstellung von Referenzwerten.

Fasst man die Ergebnisse der übrigen vorgestellten Arbeiten, die Kinder im ersten Lebensjahr untersuchten, zusammen, so belegen auch die Daten der älteren Arbeiten den Anstieg von niedrigen Neugeborenenwerten auf Erwachsenenwerte, die bis zum Ende des ersten Lebenshalbjahres erreicht sind. Dabei sind die Zahlen nur schwer zu vergleichen, da Kinder sehr unterschiedlicher Altersabschnitte zu Gruppen zusammengefasst wurden und die Probandenzahlen z. T. nur sehr klein waren.

Bei einigen Autoren war das ausdrückliche Ziel auch gar nicht, Referenzwerte zu etablieren, sondern vielmehr, die altersabhängige Entwicklung unter anderem dieser Antithrombin-Werte bei gesunden Kindern aufzuzeigen.

Das Ziel meiner Arbeit war jedoch die Erstellung von Referenzwerten für die Antithrombin-Aktivität im Kindesalter, die bei der praktischen Arbeit hilfreich sind. Besonderen Wert legte ich auf die Altersgruppen, bei denen die größten Veränderungen innerhalb kurzer Zeit auftreten, d. h. die Neugeborenen- und Säuglingszeit.

Dafür stellte ich für die ersten vier Lebenswochen die Daten von 221 Neugeborenen zusammen, wobei die Bestimmungen nicht nur an einzelnen Stichtagen, sondern über diesen Zeitraum täglich und bei unterschiedlichen Kindern durchgeführt wurden.

Für die anschließende Säuglingszeit, d. h. die Zeit vom zweiten bis zwölften Lebens-

monat, wertete ich die Antithrombin-Aktivitäten von weiteren 562 Kindern aus und für die Zeit nach dem ersten Geburtstag die von insgesamt 445 Kindern.

11.1.3 Ergebnisse der Referenzwertanalyse

Bei der Referenzwertanalyse stellte sich heraus, dass die Antithrombin-Aktivitäten im Kindesalter eine Gauß-Verteilung aufweisen, ohne dass für das Transformieren in eine solche Normalverteilung zusätzliche mathematische Operationen erforderlich waren. So konnte mit Hilfe einer parametrischen Methode der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet werden, um das 95 %-Referenzintervall (genauer 95,5 %) festzulegen.

Ein weiteres Ergebnis, das die Referenzwertanalyse und vor allem auch die daraus folgende Zusammenstellung der Referenzintervalle für die einzelnen Altersabschnitte erleichterte, stellte sich bei der Auswertung der Daten heraus: Dies war die Tatsache, dass die Antithrombin-Aktivitäten bei Kindern von der Neugeborenen-Periode an über die gesamte Säuglingszeit ansteigen und dann am Ende des ersten Lebensjahres ein Maximum erreichen, bevor sie danach wieder langsam absinken.

Dieser Verlauf, mathematisch der Übergang der Steigung vom positiven in den negativen Bereich, fällt also mit einer in der Pädiatrie allgemein üblichen Grenzlinie, nämlich dem Ende der Säuglingszeit, zusammen.

Die Frage, ob es möglich ist, mit einer parametrischen Methode zu arbeiten, also den arithmetischen Mittelwert zu berechnen, oder ob – nichtparametrisch – nur der Median bestimmt werden kann, wird in den meisten vorliegenden Arbeiten nicht diskutiert. Die Mehrzahl der Autoren gibt offensichtlich den arithmetischen Mittelwert an.

Nowak-Göttl et al. [78] erläutern ausdrücklich, dass sie bewusst den Median bestimmt haben, da die Berechnung des Mittelwertes „auf der unrealistischen Annahme beruht, medizinische Daten würden einer Gauß-Verteilung entstammen.“

Da, wie in Kapitel 4 genauer erläutert, im Falle der Antithrombin-Aktivitäten bei Kindern jedoch sehr wohl eine Gauß-Verteilung vorliegt, gestaltete sich die Erstellung von Antithrombin-Referenzwert-Tabellen für das Kindesalter mit Hilfe meiner Daten ohne größere mathematische oder statistische Probleme.

Mit Hilfe der nichtlinearen Regressionsanalyse berechnete ich die Mittelwerte und Referenzintervalle für Neugeborene pro Woche, für die Säuglingszeit pro Monat und fasste diese Werte in Tabellen zusammen.

Dabei ist mir bewusst, dass es *nur* mit Hilfe auch noch so sorgfältig erstellter Referenzintervalle selbstverständlich nicht möglich ist, gesunde von kranken Individuen, in diesem Fall Kindern, zu unterscheiden.

„Anyone who uses reference ranges should realize that they are guidelines for the clinician and cannot be used as definitive indicators of health or pathologic states“ [103].

Jedoch sind solche Referenzintervalle eine wertvolle Hilfe bei der klinisch praktischen Arbeit, die ohne diese „guidelines“ noch viel schwieriger wäre.

In diesem Sinn war es mein Ziel, bei der Arbeit mit schwerkranken Kindern eine erste Einschätzung der Antithrombin-Aktivitäten schnell und einfach zu ermöglichen.

11.2 Bedeutung des Antithrombin (III) für die DIC – 1992 versus 2007

11.2.1 1992

Vor 15 Jahren schrieb ich:

» Eine große Schwierigkeit beim Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Therapiemaßnahmen der DIC besteht darin, wirklich vergleichbare Patientenkollektive zu bilden.

Die jeweiligen Grunderkrankungen, die durch die Gerinnungsstörung kompliziert werden, sind jede für sich schwer und oft lebensbedrohlich und betreffen, zumindest primär, womöglich ganz unterschiedliche Organsysteme. Es scheint kaum möglich, sie in ihrer *Schwere* objektiv zu vergleichen.

Beschränkt man sich nun darauf, nur Gruppen mit – möglichst – gleichen Grunderkrankungen einander gegenüberzustellen, so bleiben auch dann noch zwei wichtige Kriterien zu überprüfen:

- *Erstens* der Gesundheitszustand des Patienten, bevor die auslösende Grunderkrankung und ihre Komplikation DIC eintrat, d. h. zum Beispiel sein Alter, chronische Grunderkrankungen etc., in der Neonatologie z. B. der Grad der Unreife oder die Beatmungspflichtigkeit, um nur wenige beispielhafte Punkte zu nennen.
- Auch wenn dies alles mit größter Sorgfalt verglichen wurde, bleibt *zweitens* die Schwierigkeit, abzuschätzen, in welchem Stadium der Gerinnungsstörung sich der Patient befand, als er mit dem entsprechenden therapeutischen Regime behandelt wurde oder eben nicht.

Diese Probleme stellen sich bei Versuchen, retrospektiv Aussagen über unterschiedlich behandelte Patientengruppen zu treffen, vor allem aber bei prospektiven, womöglich sogar randomisierten Doppelblindstudien.

So verwundert es nicht, dass sich letztere in der Literatur kaum finden.

Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist:

Was soll als Erfolg der AT (III)-Substitution bei der Behandlung der DIC gewertet werden? – Nur die gesenkte Mortalität in vergleichbaren, aber unterschiedlich behandelten Patientenkollektiven? – Auch schon die messbare Besserung vorher beeinträchtigter Organfunktionen? – Oder sogar „nur“ die Besserung der Gerinnungsstörung?

Die meisten Untersucher scheinen sich in der Praxis mit letzterem zufrieden zu geben, wie man aus der immer häufigeren AT (III)-Anwendung schließen muss.

Das erscheint einleuchtend, denn so wie es selbstverständlich ist, bei intensiv behandelten Patienten neben der spezifischen Therapie ihrer Grundkrankheit(en) u. a. ihren Säure-Basen-Haushalt ebenso wie ihren Elektrolyt- und Wasserhaushalt im Gleichgewicht zu halten, eine ausreichende Sauerstoff- und kalorische Versorgung sicherzustellen und jegliche Anzeichen einer Kreislaufinsuffizienz zu behandeln, so sollte auch eine ausgeglichene Hämostase gewährleistet sein.

Alle wichtigen Funktionen eines schwerkranken Patienten müssen überwacht und im Gleichgewicht gehalten werden, und Entgleisungen in jeglichem Bereich sollten schnellstmöglich rückgängig gemacht werden.

Zusammenfassend muss jedoch gesagt werden, dass sich aus allen vorgestellten Arbeiten zwar ein Trend bezüglich eines Nutzens der AT (III)-Therapie bei DIC ableiten lässt, aber kaum mehr. Auch vergleichbar sind die Ergebnisse nicht, zu unterschiedlich ist das jeweilige Studiendesign; meistens fehlen Kontrollgruppen, die Dosierung des substituierten AT (III) und die angestrebte Höhe der AT (III)-Spiegel variieren erheblich. Fast immer werden zusätzliche medikamentöse Therapiemaßnahmen durchgeführt, oft mehrere parallel.

Zum jetzigen Zeitpunkt scheint das Ziel, in diesem komplexen Bereich auf gut fundierte, anhand von großen klinischen Studien geprüfte und bewertete Therapieempfehlungen zugreifen zu können, noch nicht sichtbar. «

11.2.2 2007

Hat sich diese Einschätzung bis zum Jahre 2007 grundlegend geändert?

11.2.2.1 Studien zur Antithrombin-Therapie

Eine der häufigsten Grunderkrankungen, die durch eine DIC kompliziert wird, ist die Sepsis. Deren Inzidenz nimmt aus verschiedenen Gründen immer mehr zu, und so verwundert es nicht, dass gerade auf diesem Gebiet seit 1992 viel gearbeitet wurde. Die Mehrzahl der Studien über den Nutzen einer Antithrombin-Substitution befasste sich daher mit Patienten, die an einer Sepsis erkrankt waren.

Einige kleinere randomisierte prospektive Doppelblindstudien zwischen 1992 und 2001 ergaben zwar weitere Hinweise auf einen gewissen Nutzen der Antithrombin-Gabe bei Sepsis (mit oder ohne DIC), aber die Ergebnisse waren meistens statistisch nicht signifikant, gerade in Bezug auf eine Herabsetzung der Mortalitätsrate.

2001 wurden die Resultate einer großen Multicenter-Studie zur Antithrombin-Substitution bei Sepsis veröffentlicht [116]. Diese sogenannte KyberSept-Studie war über einen Zeitraum von fast drei Jahren (März 1997 bis Januar 2000) an 2314 erwachsenen Patienten durchgeführt worden. Das Ziel war, zu überprüfen, ob eine hochdosierte Antithrombin-Behandlung, die innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Erkrankung initiiert wurde, die Überlebensrate von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock verbessert. Als Studienendpunkt wurde die Mortalitätsrate 28 Tage nach Beginn der Antithrombin-Substitution definiert, unabhängig von der jeweiligen Todesursache.

Die hohen Erwartungen, die aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und einer großen Anzahl vielversprechender tierexperimenteller Untersuchungen an die therapeutische Wirksamkeit des Antithrombins geknüpft wurden, erfüllten sich auch in dieser Studie nicht, zumindest war die 28-Tage-Mortalitätsrate in der Antithrombin-Gruppe und der Placebo-Gruppe fast identisch (38,9 % gegen 38,7 %).

Eine Antithrombin-Substitution ist offensichtlich nicht für *jeden* an Sepsis Erkrankten von Vorteil, schon gar nicht, wenn gleichzeitig Heparin gegeben wird. Möglicherweise ist das anders, wenn eine DIC nachgewiesen wird oder wenn die Patienten besonders schwer erkrankt sind. Weitere Studien sind erforderlich, um genauer definieren zu können, welche Kriterien zusätzlich erfüllt sein müssen, damit ein Patient von einer Behandlung mit Antithrombin profitiert.

11.2.2.2 Umfrage-Ergebnisse

Auch die Ergebnisse meiner Umfrage an deutschen Kinderkliniken im Abstand von 15 Jahren belegen die weiterhin bestehende, ja eher größer gewordene therapeutische Unsicherheit bezüglich einer Antithrombin-Substitution bei einer DIC.

2007 können oder wollen sich offensichtlich noch weniger Befragte bei ihrem therapeutischen Vorgehen eindeutig auf eine Antithrombin- und/oder Heparin-Substitution festlegen als 15 Jahre vorher.

War es 1992 ca. die Hälfte der Befragten (50,6 %), die sich mindestens einmal für die etwas schwammige Option *gelegentlich* entschied, so stieg deren Anteil 2007 auf fast 60 %.

Zudem findet 2007 jede der neun möglichen Kombinationen Heparin und/oder Antithrombin ihre Befürworter, keine einzige wird von allen ausgeschlossen, und es findet sich auch keine absolute Mehrheit für *eine* Therapiekombination.

Am häufigsten wird zwar wie 1992 die Kombination „immer AT III und immer Heparin“ gewählt, dies aber nur noch von 25,2 %, d. h. nur ein Viertel aller Befragten würde im Falle einer manifesten DIC dieselbe Therapieentscheidung treffen.

11.2.2.3 Fazit

Dass das Antithrombin bei der Behandlung von Patienten mit DIC bei schweren Grunderkrankungen und speziell Sepsis nützlich und sinnvoll sein könnte, liegt zumindest theoretisch auf der Hand. Weitere fundierte prospektive Studien mit genau definierten Eingangskriterien und Studienendpunkten sind jedoch erforderlich, um eine wissenschaftlich begründete Aussage zum praktischen Nutzen der Antithrombin-Substitution machen zu können.

Oder um Hermann Hesse zu zitieren:

„Alles Wissen und alles Vermehren unseres Wissens endet nicht mit einem Schlusspunkt, sondern mit einem Fragezeichen.“

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir aktiv und passiv bei dieser Arbeit zur Seite standen.

Als erstes bei meinem ehemaligen, leider schon verstorbenen Chef in der Kinderklinik, Professor Dr. Stück, der mir das Antithrombin (III) nicht ausgeredet hat, obwohl die Hämostaseologie nicht sein Spezialgebiet war.

Weiter bei Professor Dr. Köttgen, der mir sozusagen eine zweite Chance gab.

Vielen Dank, liebe Frau Dr. Ziemer, für Ihren fachkundigen Rat, ohne den ich Teil 1 (1992) und Teil 2 (2007) dieser Arbeit wohl nicht hätte zusammenfügen können, und danke, dass Sie von Ihrer knappen Zeit so viel für mich übrig hatten, wie ich brauchte.

Bei Frau Heike Gaidies (ehemals Kinderklinik Wedding) und Frau Daniela Nickel (Charité), exemplarisch für alle hilfsbereiten, freundlichen und praktischen Sekretärinnen, möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich bedanken.

Ein großer Dank gebührt schließlich meinen Kindern, für die die Zeit mit mir ohnehin oft knapp war und die dann Anfang der 90er Jahre auch noch viele Urlaubstage in Schweden alleine baden und Blaubeeren pflücken mussten, während ich mit AT (III) beschäftigt war.

Der allergrößte Dank geht jedoch an meinen Mann, der mich seit über 30 Jahren selbstlos unterstützt, immer an mich glaubt und noch nie an mir gezweifelt hat. Ohne ihn und seine unerschöpflichen Computerkenntnisse wäre diese Arbeit nie zu einem guten Abschluss gekommen.

Literaturverzeichnis

- [1] Abildgaard, U. (1968): Highly purified antithrombin 3 with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis, Scand J Clin Lab Invest 21 [1], Seite 89-91. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5637480
- [2] Abildgaard, U.; Lie, M. und Odegard, O. R. (1977): Antithrombin (heparin cofactor) assay with "new" chromogenic substrates (S-2238 and Chromozym TH), Thromb Res 11 [4], Seite 549-53. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=72424
- [3] Abraham, E.; Reinhart, K.; Opal, S.; Demeyer, I.; Doig, C.; Rodriguez, A. L.; Beale, R.; Svoboda, P.; Laterre, P. F.; Simon, S.; Light, B.; Spapen, H.; Stone, J.; Seibert, A.; Peckelsen, C.; De Deyne, C.; Postier, R.; Pettila, V.; Artigas, A.; Percell, S. R.; Shu, V.; Zwingelstein, C.; Tobias, J.; Poole, L.; Stolzenbach, J. C. und Creasey, A. A. (2003): Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial, Jama 290 [2], Seite 238-47. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12851279
- [4] Abraham, E.; Reinhart, K.; Svoboda, P.; Seibert, A.; Olthoff, D.; Dal Nogare, A.; Postier, R.; Hempelmann, G.; Butler, T.; Martin, E.; Zwingelstein, C.; Percell, S.; Shu, V.; Leighton, A. und Creasey, A. A. (2001): Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study, Crit Care Med 29 [11], Seite 2081-9. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11700399
- [5] Andrew, M.; Paes, B.; Milner, R.; Johnston, M.; Mitchell, L.; Tollefsen, D. M. und Powers, P. (1987): Development of the human coagulation system in the full-term infant, Blood 70 [1], Seite 165-72. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3593964
- [6] Andrew, M.; Vegh, P.; Johnston, M.; Bowker, J.; Ofosu, F. und Mitchell, L. (1992): Maturation of the hemostatic system during childhood, Blood 80 [8], Seite 1998-2005. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1391957

-
- [7] Astrup, T. und Darling, S. (1943): Antithrombin and heparin, *Acta physiol. Scand* 5, Seite 13.
- [8] Bakhtiari, K.; Meijers, J. C.; de Jonge, E. und Levi, M. (2004): Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation, *Crit Care Med* 32 [12], Seite 2416–2421.
- [9] Balk, R. A.; Bedrossian, C. und McCormick, L. (1995): Prospective, double-blind, placebo-controlled, trial of ATIII substitution in sepsis, *Intensive Care Med* 21 [Suppl 1], Seite S17.
- [10] Baudo, F.; Caimi, T. M.; de Cataldo, F.; Ravizza, A.; Arlati, S.; Casella, G.; Carugo, D.; Palareti, G.; Legnani, C.; Ridolfi, L.; Rossi, R.; D'Angelo, A.; Crippa, L.; Giudici, D.; Gallioli, G.; Wolfler, A. und Calori, G. (1998): Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study, *Intensive Care Med* 24 [4], Seite 336-42. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9609411
- [11] Bergmann, H.; Blauhut, B.; Necek, S.; Kramar, H. und Vinazzer, H. (1980): [Prophylaxis of consumption coagulopathy in shock. Dependence of the effect of heparin on the activity of antithrombin III (author's transl)], *Anaesthesist* 29 [11], Seite 623-6. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7457802
- [12] Bernard, G. R.; Ely, E. W.; Wright, T. J.; Fraiz, J.; Stasek, J. E., Jr.; Russell, J. A.; Mayers, I.; Rosenfeld, B. A.; Morris, P. E.; Yan, S. B. und Helterbrand, J. D. (2001): Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis, *Crit Care Med* 29 [11], Seite 2051-9. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11700394
- [13] Bernard, G. R.; Vincent, J. L.; Laterre, P. F.; LaRosa, S. P.; Dhainaut, J. F.; Lopez-Rodriguez, A.; Steingrub, J. S.; Garber, G. E.; Helterbrand, J. D.; Ely, E. W. und Fisher, C. J., Jr. (2001): Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis, *N Engl J Med* 344 [10], Seite 699-709. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11236773
- [14] Bick, R. L. (1981): Disseminated intravascular coagulation: a clinical/laboratory study of 48 patients, *Ann N Y Acad Sci* 370, Seite 843-50. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6943979
-

-
- [15] Bick, R. L. (1998): Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations, *Semin Thromb Hemost* 24 [1], Seite 3-18. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9515775
- [16] Bick, R. L.; Bick, M. D. und Fekete, L. F. (1980): Antithrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation, *Am J Clin Pathol* 73 [4], Seite 577-83. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7369182
- [17] Bick, R. L.; Dukes, M. L.; Wilson, W. L. und Fekete, L. F. (1977): Antithrombin III(AT-III) as a diagnostic aid in disseminated intravascular coagulation, *Thromb Res* 10 [5], Seite 721-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=882959
- [18] Biemond, B. J.; Levi, M.; Coronel, R.; Janse, M. J.; ten Cate, J. W. und Pannekoek, H. (1995): Thrombolysis and reocclusion in experimental jugular vein and coronary artery thrombosis. Effects of a plasminogen activator inhibitor type 1-neutralizing monoclonal antibody, *Circulation* 91 [4], Seite 1175-81. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7850956
- [19] Blauhut, B.; Kramar, H.; Vinazzer, H. und Bergmann, H. (1985): Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study, *Thromb Res* 39 [1], Seite 81-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4035650
- [20] Blauhut, B.; Necek, S.; Kramar, H.; Vinazzer, H. und Bergmann, H. (1980): Activity of antithrombin III and effect of heparin on coagulation in shock, *Thromb Res* 19 [6], Seite 775-82. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7466746
- [21] Blauhut, B.; Necek, S.; Vinazzer, H. und Bergmann, H. (1982): Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC, *Thromb Res* 27 [3], Seite 271-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7135359
- [22] Blum, D.; Fondu, P.; Denolin-Reubens, R. und Dubois, J. (1973): Early heparin therapy in 60 children with acute meningococemia. Relationship between clinical manifestations and coagulation abnormalities, *Acta Chir Belg* 72 [4], Seite 288-97. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4766888
-

-
- [23] Bock, S. C.; Harris, J. F.; Balazs, I. und Trent, J. M. (1985): Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q23-25, Cytogenet Cell Genet 39 [1], Seite 67-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3979120
- [24] Buchanan, Andrew (1845): On the coagulation of the blood and other fibriniferous liquids, Printed by Bell and Bain, Glasgow.
- [25] Bundesärztekammer (1988): Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien, Dt. Ärzteblatt 85, Seite 697.
- [26] van der Poll, T.; Buller, H. R.; ten Cate, H.; Wortel, C. H.; Bauer, K. A.; van Deventer, S. J.; Hack, C. E.; Sauerwein, H. P.; Rosenberg, R. D. und ten Cate, J. W. (1990): Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects, N Engl J Med 322 [23], Seite 1622-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2188129
- [27] Dhainaut, J. F.; Yan, S. B.; Joyce, D. E.; Pettila, V.; Basson, B.; Brandt, J. T.; Sundin, D. P. und Levi, M. (2004): Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation, J Thromb Haemost 2 [11], Seite 1924-33. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15550023
- [28] Dickneite, G. (1998): Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure, Semin Thromb Hemost 24 [1], Seite 61-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9515781
- [29] Downey, C.; Kazmi, R. und Toh, C. H. (1997): Novel and diagnostically applicable information from optical waveform analysis of blood coagulation in disseminated intravascular coagulation, Br J Haematol 98 [1], Seite 68-73. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9233566
- [30] Downey, C.; Kazmi, R. und Toh, C. H. (1998): Early identification and prognostic implications in disseminated intravascular coagulation through transmittance waveform analysis, Thromb Haemost 80 [1], Seite 65-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9684787
- [31] Eid, A. (2005): Doing antithrombin III an injustice?, Crit Care Med 33 [2], Seite 464-5; author reply 465-6. URL:
-

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15699866
- [32] Eisele, B.; Lamy, M.; Thijs, L. G.; Keinecke, H. O.; Schuster, H. P.; Matthias, F. R.; Fourrier, F.; Heinrichs, H. und Delvos, U. (1998): Antithrombin III in patients with severe sepsis, *Intensive Care Medicine* 24 [7], Seite 663-672.
- [33] Feistritzer, C.; Kaneider, N. C.; Sturn, D. H. und Wiedermann, C. J. (2004): Syndecan-4-dependent migration of human eosinophils, *Clin Exp Allergy* 34 [5], Seite 696-703. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15144459
- [34] Fell, C.; Ivanovic, N.; Johnson, S. A. und Seegers, W. H. (1954): Differentiation of plasma antithrombin activities, *Proc Soc Exp Biol Med* 85 [2], Seite 199-202. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13155546
- [35] Fernandes, B. und Giles, A. (2003): An abnormal activated partial thromboplastin time clotting waveform is associated with high mortality and a procoagulant state, *Lab Hematol* 9 [3], Seite 138-42. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14521320
- [36] Flanders, M. M.; Phansalkar, A. R.; Crist, R. A.; Roberts, W. L. und Rodgers, G. M. (2006): Pediatric reference intervals for uncommon bleeding and thrombotic disorders, *The Journal of Pediatrics* 149 [2], Seite 275-277.
- [37] Fourrier, F. (1993): Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation, *Chest* 104 [3], Seite 882-888.
- [38] Fourrier, F.; Chopin, C.; Goudemand, J.; Hendrycx, S.; Caron, C.; Rime, A.; Marey, A. und Lestavel, P. (1992): Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies, *Chest* 101 [3], Seite 816-23. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1531791
- [39] Gando, Satoshi Iba Toshiaki Eguchi Yutaka Ohtomo Yasuhiro Okamoto Kohji Koseki Kazuhide Mayumi Toshihiko Murata Atsuo Ikeda Toshiaki Ishihikura Hiroyasu Ueyama Masashi Ogura Hiroshi Kushimoto Shigeki Saitoh Daizoh Endo Shigeatsu Shimazaki Shuji (2006): A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients:

- Comparing current criteria*, Critical Care Medicine. URL:
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000202209.42491.38>
- [40] Gerard, P.; Moriau, M.; Bachy, A.; Malvaux, P. und De Meyer, R. (1973): Meningococcal purpura: report of 19 patients treated with heparin, J Pediatr 82 [5], Seite 780-6. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4698950
- [41] Göbel, U.; von Voss, H.; Jurgens, H.; Petrich, C.; Pothmann, R.; Sprock, I. und Lemburg, P. (1980): Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation, Eur J Pediatr 133 [1], Seite 47-9. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7353570
- [42] Göbel, U.; von Voss, H.; Petrich, C.; Jurgens, H. und Oliven, A. (1979): Etiopathology and classification of acquired coagulation disorders in the newborn infant, Klin Wochenschr 57 [2], Seite 81-6. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=762947
- [43] Gross, S. J.; Filston, H. C. und Anderson, J. C. (1982): Controlled study of treatment for disseminated intravascular coagulation in the neonate, J Pediatr 100 [3], Seite 445-8. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7038076
- [44] Hanada, T.; Abe, T. und Takita, H. (1985): Antithrombin III concentrates for treatment of disseminated intravascular coagulation in children, Am J Pediatr Hematol Oncol 7 [1], Seite 3-8. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4037242
- [45] Heimbürger, N. (1967): On the proteinase inhibitors of human plasma with especial reference to antithrombin., First International Symposium on Tissue Factors in the Homeostasis of the coagulation - Fibrinolysis System, Firenze.
- [46] Hellgren, M.; Javelin, L.; Hagnevik, K. und Blombäck, M. (1984): Antithrombin III concentrate as adjuvant in DIC treatment. A pilot study in 9 severely ill patients, Thromb Res 35 [4], Seite 459-66. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6484893
- [47] Hellstern, P. (1988): Rationelle Therapie der Verbrauchskoagulopathie, Chir Prax 39, Seite 375 - 382.

- [48] Hoffmann, J. N.; Wiedermann, C. J.; Juers, M.; Ostermann, H.; Kienast, J.; Briegel, J.; Strauss, R.; Warren, B. L. und Opal, S. M. (2006): Benefit/risk profile of high-dose antithrombin in patients with severe sepsis treated with and without concomitant heparin, *Thromb Haemost* 95 [5], Seite 850-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16676077
- [49] Horie, S.; Ishii, H. und Kazama, M. (1990): Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin III-dependent but not for thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells, *Thromb Res* 59 [6], Seite 895-904. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2175954
- [50] Inthorn, D.; Hoffmann, J. N.; Hartl, W. H.; Muhlhaber, D. und Jochum, M. (1997): Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction, *Shock* 8 [5], Seite 328-34. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9361342
- [51] Inthorn, D., Storck, M., Jochum, M. (1991): Antithrombin III in der Therapie des septischen Organversagens. Ergebnisse einer prospektiven Studie (Abstract). *Intensivmed Notf Med* 28, Seite 298.
- [52] Kahle, L. H.; Schipper, H. G.; Jenkins, C. S. und ten Cate, J. W. (1978): Anti-thrombin III. I. Evaluation of an automated antithrombin III method, *Thromb Res* 12 [6], Seite 1003-14. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=99836
- [53] Kaneider, N. C.; Egger, P.; Dunzendorfer, S. und Wiedermann, C. J. (2001): Syndecan-4 as antithrombin receptor of human neutrophils, *Biochem Biophys Res Commun* 287 [1], Seite 42-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11549250
- [54] Kaur, J.; Woodman, R. C.; Ostrovsky, L. und Kubes, P. (2001): Selective recruitment of neutrophils and lymphocytes by thrombin: a role for NF-kappaB, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281 [2], Seite H784-95. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11454583
- [55] Kienast, J.; Juers, M.; Wiedermann, C. J.; Hoffmann, J. N.; Ostermann, H.; Strauss, R.; Keinecke, H. O.; Warren, B. L. und Opal, S. M. (2006): Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation, *J Thromb Haemost* 4 [1], Seite 90-7. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16409457
- [56] Kirsch, W.; Buttner, M. und Wenzel, E. (1977): [Diagnostic therapeutic problems of defibrination syndrome in shock, sepsis, and neonatal hypoxia (author's transl)], Monatsschr Kinderheilkd 125 [6], Seite 621-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=329124
- [57] Kobayashi, N.; Maekawa, T.; Takada, M.; Tanaka, H. und Gonmori, H. (1983): Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan, Bibl Haematol [49], Seite 265-75. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6667250
- [58] Kreuz, W. D., et al. (1987): Therapy of aquired antithrombin III deficiency in childhood, Bio Clin Hematol 9 [1], Seite 105 - 111.
- [59] Kreuz, W. D.; Schneider, W. und Nowak-Gottl, U. (1999): Treatment of consumption coagulopathy with antithrombin concentrate in children with acquired antithrombin deficiency--a feasibility pilot study, Eur J Pediatr 158 Suppl 3, Seite S187-91. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10650867
- [60] Kries, R. und Göbel, U. (1993): Blutgerinnungsstörungen im Kindesalter, Monatsschr Kinderheilkd 141 [2], Seite 137-149.
- [61] Kries, R. V., et al. (1982): Applikation und Dosierung der Antithrombin III - Behandlung im Kindesalter, van der Loo, J., Asbeck, F. (eds), Hämostase, Thrombophilie und Arteriosklerose, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
- [62] Kries, R. V.; Schweickert, M.; Gunzelmann, K. H. und Göbel, U. (1984): Antithrombin III-Aktivität und Konzentration bei gesunden und kranken Neugeborenen, Labor-Medizin 7 [5], Seite 353-357.
- [63] Künzer, W. (1988): [Therapy of consumption coagulopathies], Monatsschr Kinderheilkd 136 [12], Seite 788-94. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3070363
- [64] Landsberg, M. (1913): Studien zur Lehre von der Blutgerinnung, Biochem Zeitschrift [50], Seite 245-272.

- [65] Levi, M.; de Jonge, E.; van der Poll, T. und ten Cate, H. (1999): Disseminated intravascular coagulation, *Thromb Haemost* 82 [2], Seite 695-705. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10605770
- [66] Loeb, J. (1956): [Plasmatic cofactor of heparin and its relations with antithrombin.], *Arch Sci Physiol (Paris)* 10 [2], Seite 129-42. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13341284
- [67] Ludwicka-Bradley, A.; Tourkina, E.; Suzuki, S.; Tyson, E.; Bonner, M.; Fenton, J. W., 2nd; Hoffman, S. und Silver, R. M. (2000): Thrombin upregulates interleukin-8 in lung fibroblasts via cleavage of proteolytically activated receptor-I and protein kinase C-gamma activation, *Am J Respir Cell Mol Biol* 22 [2], Seite 235-43. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10657945
- [68] Maak, B. und Frenzel, J. (1976): Ergebnisse der Heparinprophylaxe intravasaler Gerinnungsvorgänge bei mindergewichtigen Neugeborenen, *Kinderärztl Prax* 44 [2], Seite 56-60.
- [69] Mancini, G.; Carbonara, A. O. und Heremans, J. F. (1965): Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion, *Immunochemistry* 2 [3], Seite 235-54. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4956917
- [70] Manios, S. G.; Kanakoudi, F. und Maniati, E. (1971): Fulminant meningococemia. Heparin therapy and survival rate, *Scand J Infect Dis* 3 [2], Seite 127-33.
- [71] Marder, V.; Martin, S. und Francis, C. (1987): Consumptive thrombohemorrhagic disorders. In *hemostasis and thrombosis*, Philadelphia: JB Lippincott Company, Seite 975–1015.
- [72] Markarian, M.; Lubchenco, L. O.; Rosenblut, E.; Fernandez, F.; Lang, D.; Jackson, J. J.; Bannon, A. E.; Lindley, A.; Githens, J. H. und Martorell, R. (1971): Hypercoagulability in premature infants with special reference to the respiratory distress syndrome and hemorrhage. II. The effect of heparin, *Biol Neonate* 17 [1], Seite 98-111. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5549491
- [73] Miner, M. E.; Kaufman, H. H.; Graham, S. H.; Haar, F. H. und Gildenberg, P. L. (1982): Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: frequency and prognostic implications, *J Pediatr* 100 [5], Seite 687-91. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7069528
- [74] Monagle, P.; Barnes, C.; Ignjatovic, V.; Furmedge, J.; Newall, F.; Chan, A.; De Rosa, L.; Hamilton, S.; Ragg, P.; Robinson, S.; Auldist, A.; Crock, C.; Roy, N. und Rowlands, S. (2006): Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories, *Thromb Haemost* 95 [2], Seite 362-72. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16493500
- [75] Morawitz, P. (1905): Die Chemie der Blutgerinnung, *Erg. physiol. biol. Chem. Pharmakol.* 4 [4], Seite 307 - 422.
- [76] Muller-Berghaus, G.; ten Cate, H. und Levi, M. (1999): Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches, *Thromb Haemost* 82 [2], Seite 706-12. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10605771
- [77] Nowak-Göttl, U.; Groll, A.; Kreuz, W. D.; Brand, M.; Breddin, H. K.; Von Loewenich, V. und Kornhuber, B. (1992): Behandlung der Verbrauchskoagulopathie mit Antithrombin III-Konzentrat bei Kindern mit nachgewiesener Sepsis, *Klin Pädiatr* 204 [3], Seite 134-140.
- [78] Nowak-Göttl, U. und Kreuz, W. D. (1991): 13 Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse - hämostaseologische univariate Normbereiche, *Monatsschr Kinderheilkd* 139 [7], Seite 403-8.
- [79] Perry, J. F.; Sieftring, G. E., Jr.; Reider, M. C.; Coleman, P. L. und Wehrly, J. A. (1983): Development and analytical performance of automated tests for antithrombin III and plasminogen on the Du Pont aca analyzer, *Clin Chem* 29 [4], Seite 609-13. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6831687
- [80] Peters, M.; ten Cate, J. W.; Koo, L. H. und Breederveld, C. (1984): Persistent antithrombin III deficiency: risk factor for thromboembolic complications in neonates small for gestational age, *J Pediatr* 105 [2], Seite 310-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6747767
- [81] Peterson, C. B. und Blackburn, M. N. (1985): Isolation and characterization of an antithrombin III variant with reduced carbohydrate content and enhanced heparin binding, *J Biol Chem* 260 [1], Seite 610-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3965464

-
- [82] Pettila, V.; Pentti, J.; Pettila, M.; Takkunen, O. und Jousela, I. (2002): Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis, Crit Care Med 30 [2], Seite 271-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11889291
- [83] Quick, A. J. (1938): The normal antithrombin of the blood and its relation to heparin, Amer J Physiol 123 [3], Seite 712-719.
- [84] Rabiet, M. J.; Plantier, J. L. und Dejana, E. (1994): Thrombin-induced endothelial cell dysfunction, Br Med Bull 50 [4], Seite 936-45. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7804740
- [85] Ranucci, M.; Frigiola, A.; Menicanti, L.; Ditta, A.; Boncilli, A. und Brozzi, S. (2005): Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations, Crit Care Med 33 [2], Seite 355-60. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15699839
- [86] Reed, A. H.; Henry, R. J. und Mason, W. B. (1971): Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range, Clin Chem 17 [4], Seite 275-84. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=5552364
- [87] Rogers, Mark C. (1987): Textbook of pediatric intensive care, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, U.S.A., ISBN: 0683073206 9780683073201.
- [88] Royston, P. (1992): Approximating the Shapiro-Wilk W-test for non-normality, Statistics and Computing 2 [3], Seite 117-119.
- [89] Rublee, D.; Opal, S. M.; Schramm, W.; Keinecke, H. O. und Knaub, S. (2002): Quality of life effects of antithrombin III in sepsis survivors: results from the KyberSept trial [ISRCTN22931023], Crit Care 6 [4], Seite 349-56. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12225612
- [90] Sasse, E. A. (2000): How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline, NCCLS.
- [91] Schipper, H. G.; Roos, J.; vd Meulen, F. und ten Cate, J. W. (1981): Antithrombin III deficiency in surgical intensive care patients, Thromb Res 21 [1-2], Seite 73-80. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7233404
-

-
- [92] Schmidt, A. (1890): Über den flüssigen Zustand des Blutes im Organismus 4, Zbl. Physiol, Leipzig - Wien.
- [93] Schmidt, B. K.; Muraji, T. und Zipursky, A. (1986): Low antithrombin III in neonatal shock: DIC or non-specific protein depletion?, Eur J Pediatr 145 [6], Seite 500-3. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3816852
- [94] Schmidt, B.; Wais, U.; Pringsheim, W. und Kunzer, W. (1984): Plasma elimination of antithrombin III (heparin cofactor activity) is accelerated in term newborn infants, Eur J Pediatr 141 [4], Seite 225-7. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6734672
- [95] Schuster, H. P. und Matthias, F. R. (1995): Antithrombin III in severe sepsis, Proceedings of the 15th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, Seite 21–24.
- [96] Seegers, W. H.; Nieft, M. und Loomis, E. C. (1945): Note on the Adsorption of Thrombin on Fibrin, Science 101 [2629], Seite 520-521. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17775846
- [97] Seitz, R. und Egbring, R. (1991): Behandlung von Gerinnungsstörungen bei Sepsis, Medwelt 42, Seite 618 - 621.
- [98] Senden, N. H.; Jeunhomme, T. M.; Heemskerk, J. W.; Wagenvoort, R.; van't Veer, C.; Hemker, H. C. und Buurman, W. A. (1998): Factor Xa induces cytokine production and expression of adhesion molecules by human umbilical vein endothelial cells, J Immunol 161 [8], Seite 4318-24. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9780208
- [99] Shirahata, A.; Nakamura, T. und Yamada, K. (1983): Diagnosis of DIC in newborn infants, Bibl Haematol [49], Seite 277-89. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6421273
- [100] Shirahata, A.; Shirakawa, Y. und Murakami, C. (1998): Diagnosis of DIC in very low birth weight infants, Semin Thromb Hemost 24 [5], Seite 467-71. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9834015
- [101] Sjöbring, U.; Ringdahl, U. und Ruggeri, Z. M. (2002): Induction of platelet thrombi by bacteria and antibodies, Blood 100 [13], Seite 4470-7. URL:
-

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12393652
- [102] Solberg, H. E. (1993): A guide to IFCC recommendations on reference values, *J Int Fed Clin Chem* 5 [4], Seite 162-5.
- [103] Soldin, Steven J. (1999): *Pediatric Reference Ranges*, 3. Auflage, Amer Assn for Clinical Chemistry, ISBN: 1890883220
- [104] Spero, J. A.; Lewis, J. H. und Hasiba, U. (1980): Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients, *Thromb Haemost* 43 [1], Seite 28-33. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6773170
- [105] St Peter, S. D.; Little, D. C.; Calkins, C. M.; Holcomb, G. W., 3rd; Snyder, C. L. und Ostlie, D. J. (2007): The initial experience of antithrombin III in the management of neonates with necrotizing enterocolitis, *J Pediatr Surg* 42 [4], Seite 704-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17448770
- [106] Svendsen, Lars; Blombäck, Birger; Blombäck, Margareta und Olsson, Per I. (1972): Synthetic chromogenic substrates for determination of trypsin, thrombin and thrombin-like enzymes *Thromb Res* 1 [3], Seite 267-278. URL: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T1C-4C3053N-2T&_user=10&_coverDate=06%2F30%2F1972&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=browse&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=fc0113777511f7980a3c8df5607fe64c
- [107] Taylor, F. B., Jr.; Chang, A.; Ruf, W.; Morrissey, J. H.; Hinshaw, L.; Catlett, R.; Blick, K. und Edgington, T. S. (1991): Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody, *Circ Shock* 33 [3], Seite 127-34. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2044206
- [108] Taylor, F. B., Jr.; Toh, C. H.; Hoots, W. K.; Wada, H. und Levi, M. (2001): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation, *Thromb Haemost* 86 [5], Seite 1327-30. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11816725
- [109] Teger-Nilsson, A. (1975): Antithrombin in infancy and childhood, *Acta Paediatr Scand* 64, Seite 624-628.

-
- [110] Tran, T. H. und Duckert, F. (1984): Heparin cofactor II determination--levels in normals and patients with hereditary antithrombin III deficiency and disseminated intravascular coagulation, *Thromb Haemost* 52 [2], Seite 112-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6395434
- [111] Uchiba, M.; Okajima, K. und Murakami, K. (1998): Effects of various doses of antithrombin III on endotoxin-induced endothelial cell injury and coagulation abnormalities in rats, *Thromb Res* 89 [5], Seite 233-41. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9645917
- [112] Vinazzer, H. (1987): Clinical use of antithrombin III concentrates, *Vox Sang* 53 [4], Seite 193-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3326267
- [113] Vinazzer, H.; Blauhut, B. und Bergmann, H. (1986): Further experience with AT III substitution in shock and DIC, *Thromb Res* VI, Seite 131.
- [114] Vogel, G.E. (1986): Die Therapie der Verbrauchskoagulopathie, *Die gelben Hefte XXVI*, Seite 156 - 164.
- [115] Wada, H.; Gabazza, E. C.; Asakura, H.; Koike, K.; Okamoto, K.; Maruyama, I.; Shiku, H. und Nobori, T. (2003): Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC, *Am J Hematol* 74 [1], Seite 17-22. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12949885
- [116] Warren, B. L.; Eid, A.; Singer, P.; Pillay, S. S.; Carl, P.; Novak, I.; Chalupa, P.; Atherstone, A.; Penzes, I.; Kubler, A.; Knaub, S.; Keinecke, H. O.; Heinrichs, H.; Schindel, F.; Juers, M.; Bone, R. C. und Opal, S. M. (2001): Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial, *Jama* 286 [15], Seite 1869-78. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11597289
- [117] Weissbach, G. und Lenk, H. (1971): Defibrinierungssyndrome bei Neugeborenen, *Helv paediatr acta* 26 [1], Seite 78-87.
- [118] Wiedermann, C. J.; Hoffmann, J. N.; Juers, M.; Ostermann, H.; Kienast, J.; Briegel, J.; Strauss, R.; Keinecke, H. O.; Warren, B. L. und Opal, S. M. (2006): High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety, *Crit Care Med* 34 [2], Seite 285-92. URL:
-

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16424704

- [119] Wilson, R. F.; Mammen, E. F.; Tyburski, J. G.; Warsow, K. M. und Kubinec, S. M. (1996): Antithrombin levels related to infections and outcome, J Trauma 40 [3], Seite 384-7. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8601854
- [120] Witt, et al. (1983): Antithrombin III activity during infancy and childhood, Ann Univ Sarav Med 3 [42], Seite 145 - 146.
- [121] Wüst, T.; Beeser, H. und Lang, H. R. (1990): Diagnostik und Therapie der Verbrauchskoagulopathie, Intensivmed 27 [4], Seite 177-182.
- [122] Yamauchi, T.; Umeda, F.; Inoguchi, T. und Nawata, H. (1989): Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells, Biochem Biophys Res Commun 163 [3], Seite 1404-11. URL:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2675842

Lebenslauf

- » Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht. «

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

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Sabine Panzer-Heinig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

DAS ANTITHROMBIN (III)
REFERENZWERTERSTELLUNG FÜR DAS KINDESALTER
BEDEUTUNG FÜR DIE DIC
1992 VERSUS 2007

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

04. März 2009
