

**Anomalien der Gerinnung
bei Tonsillektomie-Nachblutungen –
eine retrospektive Analyse prospektiv erhobener Daten**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sadri, Saemira Roxana
aus Frankfurt am Main
Gießen (2017)

Aus dem Zentrum für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor Prof. Dr. med. Klußmann, des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Klußmann

Gutachter: Prof. Dr. Preissner

Tag der Disputation: 17. August 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie und Gefäßversorgung der <i>Tonsilla palatina</i> und der lateralen Pharynxwand	2
1.2 Indikationen zur Tonsillektomie	6
1.2.1 Chronische Tonsillitis	6
1.2.2 Tonsillenhyperplasie	7
1.2.3 Peri-/Retrotonsillarabszess	8
1.3 Verfahren und Techniken der Tonsillektomie, insbesondere die klassische kalte Dissektion.....	10
1.4 Tonsillektomienachblutung	11
1.4.1 Vorkommen und Häufigkeit.....	11
1.4.2 Therapie	14
1.5 Blutgerinnung.....	15
1.5.1 Primäre Hämostase	16
1.5.2 Gerinnungsfaktoren.....	18
1.5.3 Sekundäre Hämostase.....	20
1.5.4 Gerinnungskaskade	20
1.5.5 Fibrinolyse	23
1.5.6 Regulation der Hämostase.....	24
1.6 Angeborene und erworbene Blutgerinnungsstörungen	25
1.6.1 Plasmatische Gerinnungsstörungen	25
1.6.2 Autosomal-rezessive Faktorenmangelzustände	27
1.6.3 Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	27
1.6.4 Diagnostik von Gerinnungsstörungen im Zusammenhang mit der Tonsillektomie	31
2 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	33
3 Material und Methoden	33
3.1 Datenerfassung	33
3.2 Präoperative Gerinnungsdiagnostik.....	34
3.2.1 Gerinnungsanalyse	34

3.2.2	Globaltests: Quicktest, aPTT und Blutungszeit.....	35
3.2.2.1	Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick.....	35
3.2.2.2	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT).....	35
3.2.2.3	Blutungszeit.....	36
3.2.2.4	Von-Willebrand-Faktor	36
3.2.2.5	Gerinnungsfaktornachweis.....	37
3.3	Statistische Auswertung	37
4	Ergebnisse	38
4.1	Epidemiologie	38
4.2	Anzahl der Tonsillektomienachblutungen	39
4.3	Zeitpunkt, Schweregrad und Therapie der Nachblutungen	42
4.4	Mehrfachblutungen	44
4.5	Auftreten der Gerinnungsstörungen	46
4.6	Analyse der Ergebnisse der Globaltests.....	48
4.7	Analyse der Blutungszeit	54
4.8	Korrelation der Tonsillektomienachblutung mit der Blutgerinnungsstörung...55	
4.9	Nachblutungshäufigkeit bei primär bekannter versus sekundär diagnostizierter Blutgerinnungsstörung	57
4.10	Vorkommen des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms	60
5	Diskussion	62
6	Zusammenfassung	73
7	Summary	75
8	Abbildungs-/Diagrammverzeichnis	77
9	Tabellenverzeichnis	78
10	Literaturverzeichnis	79
11	Publikationen	93
12	Anhang	94
12.1	Ehrenwörtliche Erklärung.....	94
12.2	Danksagung.....	95
12.3	Lebenslauf	96

1 Einleitung

Die in Deutschland am häufigsten diagnostizierte und dokumentierte Erkrankung bei Mädchen und Jungen unter 15 Jahren ist die chronische Entzündung der Gaumen- und Rachenmandeln. Erhebungen des statistischen Bundesamtes zufolge wurden allein im Jahr 2007 aus diesem Grund ca. 36 000 Mädchen und 42 000 Jungen stationär behandelt (Spindler et al., 2009). Die Adenotomie und die Tonsillektomie gehören zu den am häufigsten durchgeführten Operationen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2009). Neueren Untersuchungen zufolge belief sich die Zahl der vollstationär behandelten Patienten im Jahr 2014 auf 54 084 (Statistisches Bundesamt, 2015).

Die Nachblutung ist die gefährlichste und häufigste Komplikation bei Tonsillektomien. Das Nachblutungsrisiko begründet den stationären Aufenthalt nach dem Eingriff. In Deutschland wird dieser in der Regel mit 6 postoperativen Tagen angesetzt (Windfuhr et al., 2001a). In den meisten Fällen kann die Nachblutung konservativ oder operativ beherrscht werden, im schlimmsten Fall kann sie jedoch zum Tod führen.

Die Ursachen für eine Nachblutung bei der Tonsillektomie sind multipel. In der Regel ist eine Blutungskomplikation nicht vorhersehbar. Aus diesem Grund kommt der prä- und perioperativen Risikominimierung eine große Bedeutung zu. Risikopatienten müssen möglichst frühzeitig vor dem Eingriff erkannt werden, sodass die nötigen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden können. Im besonderen Fokus dieser Maßnahmen stehen Patienten mit erhöhter Blutungsneigung. Diese können unter Umständen durch eine präoperative Gerinnungsdiagnostik identifiziert werden, welche die Untersuchung der Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der Blutungszeit umfasst. Die Notwendigkeit dieser Untersuchungen ist jedoch wissenschaftlich umstritten.

Mit der präoperativen Gerinnungsdiagnostik und dem stationären Aufenthalt steigt der ökonomische Druck auf Kliniken und Kostenträger. Da es noch keine Bestätigung dafür gibt, dass die o.g. Untersuchungen das Nachblutungsrisiko minimieren, wird diskutiert, ob der finanzielle und betriebliche Aufwand als zu hoch anzusehen ist. Um diesbezüglich eine Aussage treffen zu können, besteht die Notwendigkeit einer Untersuchung der Inzidenz des Nachblutungsrisikos sowie der Möglichkeit der Risikominimierung durch eine präoperative Gerinnungsanalyse.

1.1 Anatomie und Gefäßversorgung der *Tonsilla palatina* und der lateralen Pharynxwand

Die paarige Gaumenmandel (lat. *Tonsilla palatina*) liegt zwischen den beiden Gaumenbögen und gehört zum lymphatischen Rachenring. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der frühzeitigen Identifikation und Abwehr von Krankheitserregern. Mandeln (Tonsillen) im Allgemeinen werden auch als „immunologische Wächter“ bezeichnet. Die Gaumenmandeln liegen jeweils in der *Fossa tonsillaris*, einer flachen Bucht zwischen dem vorderen und hinteren Gaumenbogen (lat. *Arcus palatoglossus* und *Arcus palatopharyngeus*). Oberhalb der Tonsille findet sich eine kleine Grube, die *Fossa supra-tonsillaris*. Von vorn wird sie von der *Plica triangularis*, dem freien Hinterrand des vorderen Gaumenbogens, bedeckt. Der *Isthmus faucium* befindet sich zwischen den beiden Gaumenbögen und wird auch als Rachenenge bezeichnet. Eine Bindegewebskapsel, auch Halbkapsel genannt, umgibt die Tonsille und geht am unteren Tonsillenpol in die Zungengrundmandel (*Tonsilla lingualis*) über (s. hierzu: Westermann, 2010).

Als ringförmige Anordnung lymphatischen Gewebes am Übergang vom Oro- zum Nasopharynx bildet die Gaumenmandel mit den Seitensträngen, der Rachenmandel (*Tonsilla pharyngealis*), der *Tonsilla lingualis* und den paarigen Tubenmandeln (*Tonsillae tubariae*) den Waldeyer-Rachenring (Waldeyer et al., 2009; Westermann, 2010). Details der anatomischen Strukturen sind in Abbildung 1 und 2 dargestellt.

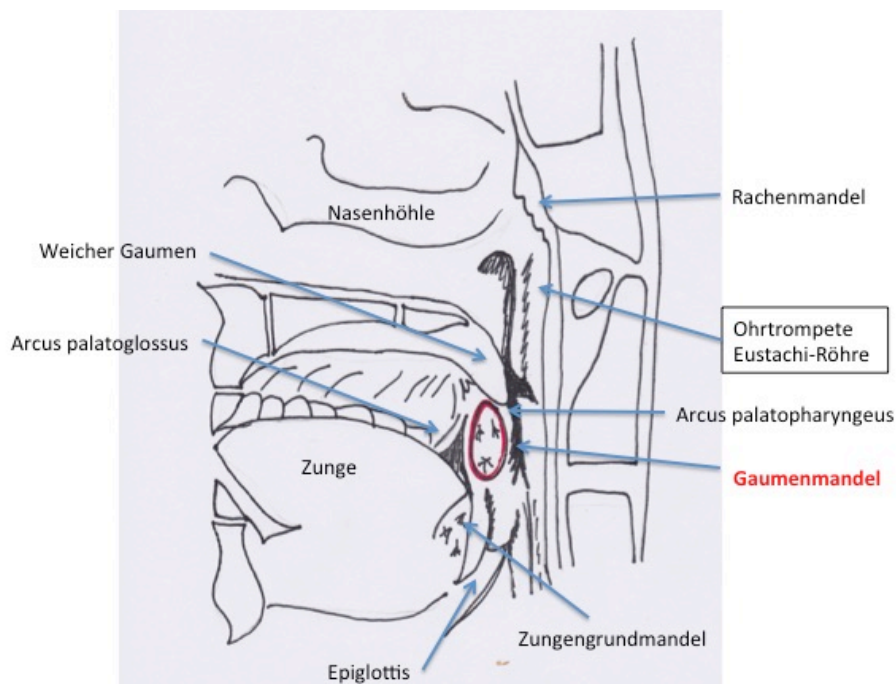


Abbildung 1: Anatomie des Pharynx (modifiziert nach Putz et al., 2000)

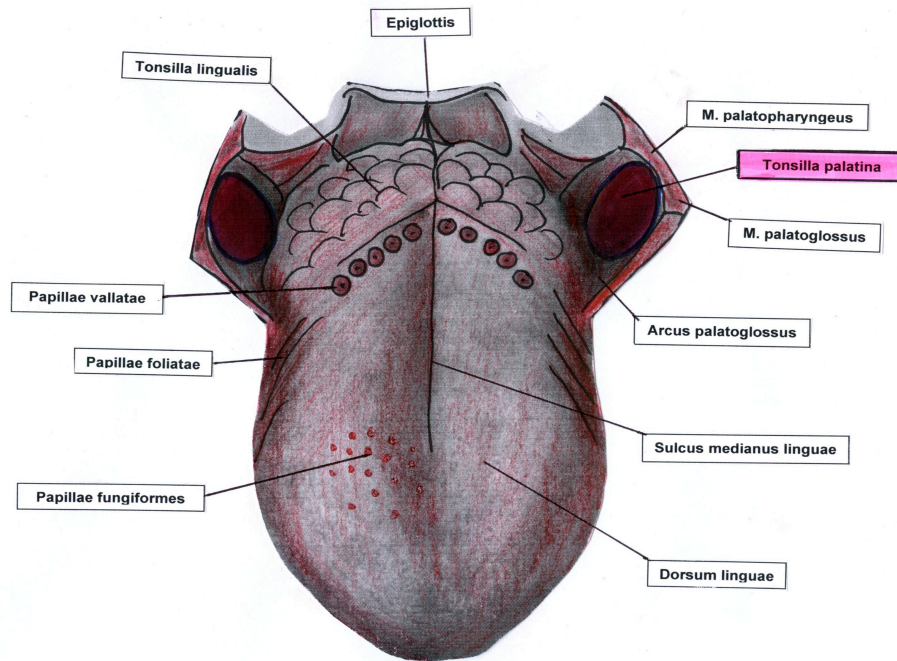


Abbildung 2: Zungenrücken mit Darstellung der *Tonsilla palatina*
(modifiziert nach Putz et al., 2000)

Das lymphatische Gewebe des Rachenrings kommt in der *Lamina propria* aller Schleimhäute sowohl organisiert als auch diffus verteilt vor. Es wird auch als schleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) bezeichnet (Westermann, 2010).

Histologisch ist die Gaumenmandel von mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel bedeckt. Das Epithel wird von tiefen Einsenkungen, den Krypten, durchsetzt. Ihnen ist retikuläres Bindegewebe untergelagert, welches zahlreiche Lymphfollikel aufweist. So wird das mehrschichtige Epithel aufgelockert und von Makrophagen und Lymphozyten durchsetzt (Westermann, 2010). Dies wird als Retikulierung bezeichnet und ermöglicht einen schnellen Kontakt mit exogenen Antigenen (Bakterien und Viren). Auf diesem Wege wird die unspezifische (Makrophagen, Langerhans-Zellen) und spezifische (T- und B-Lymphozyten) Abwehr umgehend aktiviert (Kühnel et al., 2017). Letztere reagiert durch die Produktion von Antikörpern, wobei besonders die Immunglobuline (Ig) A und G gebildet werden. Über efferente Lymphgefäße können die nun gebildeten B-Gedächtniszellen den Körper über den Antigenkontakt informieren (Schiebler et al., 2007).

Die Krypten (*Cryptae palatini*) bewirken eine Vergrößerung der aktiven Oberfläche der Gaumenmandeln auf bis zu 300 cm², indem 10–25 Primärkrypten sich in der Tiefe zu Sekundärkrypten 2. bis 5. Ordnung verzweigen (Westermann, 2010; Kühnel et al., 2017).

Im Rahmen der immunologischen Aufgabe der Tonsillen kann es durch einen Belastungsstimulus (Antigenkontakt) zu einer physiologischen Vergrößerung der Tonsillen kommen. Diese „Arbeitshypertrophie“ der Tonsillen tritt häufig zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr auf. Sie hat eine Vermehrung und Vergrößerung der Reaktionszentren des lymphatischen Gewebes zur Folge und kann zu funktionellen Problemen wie z.B. dem Schlafapnoesyndrom bei Kindern führen. Die Indikation zur Tonsillektomie wird hier aus mechanischen Gründen wie der nächtlichen Obstruktion der Atemwege gestellt (Kühnel et al., 2017).

Obwohl immer wieder auf die große Bedeutung der immunologischen Schutzfunktion der Tonsillen hingewiesen wird, ist diese wissenschaftlich sehr umstritten. Nach einer Tonsillektomie ist eine direkte Veränderung der Immunantwort dadurch bedingt, dass sich das Immunsystem an das Fehlen des chronisch stimulierten lymphatischen Epithels anpasst. Diese Veränderung beeinträchtigt jedoch nicht die Immunkompetenz. Untersuchungen an tonsillektomierten Patienten zeigen keine großen Veränderungen der immunologischen Situation betroffener Patienten (Ikinciogullari et al., 2002; Kaygusuz et al., 2003; Kaygusuz et al., 2009).

Die Blutversorgung der *Tonsilla palatina* erfolgt über Äste der *A. carotis externa*. Diese gibt die *A. pharyngea ascendens*, die *A. lingualis*, die *A. palatina ascendens*, die *A. maxillaris* sowie die *A. facialis* als direkte Äste ab. Die Versorgung der Tonsille erfolgt durch Zweige dieser Arterien wie den *R. tonsillaris*, den *Rr. pharyngeales* und den *Rr. dorsales linguae*. Die Gefäße können sich bereits vor dem Eintritt in die Kapsel in zahlreiche kleinere Äste aufspalten und die *Tonsilla palatina* versorgen. Sie treten dann als Perforansgefäße in die Tonsille ein. Zudem tritt von latero-kaudal der *R. tonsillaris* der *A. pharyngea ascendens* ein. Von kaudal treten die *Rr. dorsales linguae* und von dorsal Zweige der *A. pharyngea ascendens* in die Gaumenmandel ein und können dort anastomosieren (Schiebler et al., 2007; Waldeyer et al., 2009).

Die genaue Kenntnis der Anatomie der Blutversorgung der Tonsille ist von sehr relevanter chirurgischer Bedeutung, da große arterielle Gefäße, wie die *A. carotis interna*, die *A. facialis* oder Äste der *A. maxillaris*, mit einem ausgesprochen variablen Gefäßverlauf an die *Tonsilla palatina* herantreten können (Pfeiffer et al., 2008). Insbesondere die *A. facialis* weist teilweise starke Schlingelungen auf, um die Bewegungsfreiheit von Kopf und Unterkiefer zu erlauben (Waldeyer et al., 2009). Im Regelfall ist bei einem Erwachsenen die *A. carotis interna* 10–15 mm von der *Tonsilla palatina* entfernt. Bei Kindern kann der Wert von 6 bis 28 mm variieren (Herrschaft, 1969). Durch anatomische Normvarianten können diese Werte jedoch stark abweichen. Das Klinikum für

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Istanbul berichtete 2010 über einen Fall, bei dem intraoperativ während einer Tonsillektomie ein S-förmiger Verlauf der *A. carotis interna* mit weniger als 1 cm Abstand zur linken Gaumenmandel entdeckt wurde. Der Eingriff musste mit großer Vorsicht fortgesetzt werden (Ceylan et al., 2010). In einer Studie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel wurde an 265 Fällen die Variabilität des Verlaufs der *A. carotis interna* in unmittelbarer Nähe der Tonsillen untersucht. In 74 Fällen wurde eine Biegung und in weiteren 17 Fällen sogar eine Schleifenbildung in unmittelbarer Nähe der Tonsillen festgestellt (Paulsen et al., 2000). Dieses sogenannte Kinking-Phänomen kann sowohl einseitig als auch beidseitig auftreten. In Anbetracht der Tatsache, dass die Tonsillektomie als chirurgischer Routineeingriff angesehen wird, sollte dem Verlauf der Gefäße, insbesondere der *A. carotis interna*, erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden, um mögliche Komplikationen einer verheerenden Blutung zu vermeiden (Paulsen et al. 2000).

Die venöse Versorgung der Gaumenmandeln erfolgt über die *V. facialis* und die *V. jugularis int.* mit Verbindungen zum *Plexus pterygoideus* und zum *Sinus cavernosus* (Lenarz et al., 2012).

Die Innervation erfolgt über Äste des V. Hirnnerven (*N. trigeminus*) und des IX. Hirnnerven (*N. glossopharyngeus*) (Kühnel et al., 2017). Der *N. trigeminus* ist der größte sensible Nerv im Bereich des Kopfes und hat drei Hauptäste. Nennenswert für die Versorgung der *Tonsilla palatina* ist der zweite Hauptast (*N. maxillaris*), der aus dem *Ganglion trigeminale* entspringt und durch das *Foramen rotundum* des *Os sphenoidale* in die *Fossa pterygopalatina* eintritt. Er enthält rein sensible Fasern (Lenarz et al., 2012). Der *N. glossopharyngeus* ist ebenfalls für die sensible Versorgung der *Tonsilla palatina* zuständig und erreicht die Tonsille über das *Foramen jugulare*. Seine Fasern ziehen direkt am Unterrand der *Tonsilla palatina* entlang.

Der Lymphabfluss erfolgt über *III. cervicales profundi*. Zuführende Lymphgefäße sind bei den Tonsillen nicht vorhanden (Lenarz et al., 2012).

Histopathologisch ist zu erwähnen, dass sich die *Tonsilla palatina* infolge ihrer besonderen immunologischen Funktion allein durch den fortwährenden Kontakt mit Bakterien und Viren in einem physiologischen Dauer-Entzündungszustand befindet. Dieser erlangt erst dann Krankheitswert, wenn zu dieser physiologischen – lokalen – Entzündung klinische Symptome (wie Schluckschmerzen, Schluckbehinderung) und systemische Entzündungszeichen (wie Fieber) hinzutreten (AWMF S2k-Leitlinie, 2015).

1.2 Indikationen zur Tonsillektomie

Aufgrund der regional sehr unterschiedlichen Indikationsstellung zur Tonsillektomie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) und dem Deutschen Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. (BVHNO) eine gemeinsame Leitlinie für die Indikation zur Tonsillektomie formuliert. Sie besagt, dass diese Indikation erfüllt ist, wenn innerhalb von 12 Monaten mindesten 6 oder mehr Episoden einer ärztlich diagnostizierten und antibiotikapflichtigen eitrigen Tonsillitis auftreten (s. hierzu: AWMF S2k-Leitlinie, 2015). Die häufigsten OP-Indikationen, die in dieser Studie berücksichtigt wurden, sind die pathologische Vergrößerung der Gaumenmandeln (Tonsillenhyperplasie), rezidivierende Mandelentzündungen (Chronische Tonsillitis) sowie der Retrotonsillarabszess.

1.2.1 Chronische Tonsillitis

In der Literatur werden verschiedene, wenn auch ähnliche Definitionen der chronischen Tonsillitis beschrieben:

- Ganz zählt fieberhafte eitrige antibiotikapflichtige Tonsillitiden, die über 3 Jahre mindestens 3-mal jährlich, über 2 Jahre mindestens 5-mal jährlich oder über ein Jahr mindestens 7-mal jährlich auftreten, zur chronischen Tonsillitis (Ganz et al., 1996).
- Nach Lenarz und Boenninghaus ist eine Entzündung der Tonsillen, die länger als 3 Monate besteht, als chronische Tonsillitis zu definieren (Lenarz et al., 2012).
- Georgalas definiert die chronische Tonsillitis als eine Entzündung der Tonsillen, die mehr als 5-mal im Jahr auftritt oder deren Symptome mehr als ein Jahr andauern (Georgalas et al., 2014).

Das charakteristische klinische Erscheinungsbild bei der chronischen Tonsillitis ist gekennzeichnet durch harte, mit den Gaumenbögen verwachsene Tonsillen, die sowohl vergrößert als auch verkleinert sein können. Die entzündeten Tonsillen sind kaum luxierbar und fühlen sich palpatorisch derb an. In ihren Krypten befindet sich Detritus, der einen starken *Foetor ex ore* bedingen kann. Bei Kompression entleert sich trübes bis eitriges Exprimat. Diese typische Symptomatik kann mit geringen Schluckbeschwerden, druckdolenten zervikalen Lymphknotenschwellungen, Fieber, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit einhergehen. Häufig liegt der chronischen Tonsillitis

eine Infektion mit beta-hämolysierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe A zugrunde (Baumann, 2009).

Epidemiologisch zählt die chronische Tonsillitis zu einer der häufigsten Erkrankungen bei unter 15-Jährigen. Entsprechend wurden in Deutschland im Jahr 2007 über 80 000 Tonsillektomien aufgrund einer chronischen Erkrankung der Gaumen- und Rachenmandeln in dieser Patientengruppe durchgeführt. Männliche Patienten scheinen häufiger betroffen zu sein als weibliche (Spindler et al., 2009).

Trotz der hohen Inzidenz der Erkrankung ist die Indikationsstellung zur Tonsillektomie bei der chronischen Tonsillitis insbesondere deshalb erschwert, weil sich die Diagnose im Wesentlichen anamnestisch ermitteln lässt und nicht allein durch den Lokalbefund.

1.2.2 Tonsillenhypertrophie

Die Tonsillenhypertrophie beschreibt eine klinisch und therapeutisch relevante persistierende Vergrößerung der Gaumenmandeln, die meist beidseitig auftritt (Waldfahrer et al., 2009).

Im Kleinkindesalter ist eine mäßige Hypertrophie der Tonsillen aufgrund ihrer immunologischen Funktion nicht pathologisch und nicht behandlungsbedürftig. Immunbiologisch unterstützen sie die B-Zell-Reifung und die Ausbildung des MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) bis in das 4. Lebensjahr. Ist die B-Zell-Produktion und die Ausbildung des MALT abgeschlossen, verlieren die *Tonsillae palatinae* weitestgehend ihre Funktion und bilden sich zurück. Es kommt zur Involution und Verkleinerung der Gaumenmandeln mit fortschreitendem Alter (s. hierzu: Zenner, 2008).

Bleibt diese Verkleinerung aus oder kommt es zu einer erneuten Vergrößerung der Tonsillen, spricht man von einer Tonsillenhypertrophie. Die Vergrößerung der Tonsillen kann dabei so ausgeprägt sein, dass diese sich in der Medianlinie berühren. Das entsprechende klinische Erscheinungsbild wird auch als „*kissing tonsils*“ bezeichnet (Zenner, 2008; Waldfahrer et al., 2009). Es kann zu schwerwiegenden Schluck- und Atembeschwerden führen (Zenner, 2008). Auch eine kloßige Sprache (*Rhinophonia clausa*) und damit verbundene Sprachentwicklungsverzögerungen sind charakteristisch (Waldfahrer et al., 2009). Weitere Komplikationen wie Gedeihstörungen, obstruktive Dysphagie, Schnarchen und OSAS (obstruktives Schlafapnoesyndrom) werden in der Literatur beschrieben (s. hierzu: Zenner, 2008; Waldfahrer et al., 2009; Jacob, 2017). Diese Symptome führen meist zu weiteren Problemen wie Schlafstörungen und Pseudodemenz, die bei den betroffenen Kindern Konzentrationsstörungen und schlechte Schulleistungen bedingen können (Zenner, 2008).

Bei anhaltender schwerer Symptomatik ist die operative Entfernung oder Verkleinerung der Gaumenmandeln indiziert. Da die Tonsillenhypertrophie häufig mit einer Vergrößerung der Adenoide einhergeht, wird im Rahmen einer Tonsillektomie häufig zugleich eine Adenotomie durchgeführt (Zenner, 2008).

Die *American Academy of Pediatrics* hat 2002 die Indikation zur Tonsillektomie mit folgenden Kriterien beschrieben (David et al., 2002):

Obstruierende Tonsillen mit:

- Atemwegsobstruktion und kardiopulmonalen Folgeerkrankungen
- Obstruktivem Schlafapnoesyndrom
- Dysphagie
- Malignitätsverdacht

Der Zusammenhang zwischen kindlicher obstruktiver Schlafapnoe und dem plötzlichen Kindstod wird in der Literatur diskutiert (Poustka, 2003). So wurde 1996 in den USA eine Studie veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Kindstod und dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom bei Verwandten ersten Grades bestätigte (Tishler et al., 1996).

Tritt im Kindesalter eine einseitige Vergrößerung der *Tonsilla palatina* auf, besteht u.U. der Verdacht auf eine maligne Veränderung. Diese betrifft am häufigsten das lymphatische Gewebe. Im Erwachsenenalter ist eine einseitige Vergrößerung der Gaumenmandeln eher charakteristisch für ein Tonsillenkarcinom als für ein Lymphom. Hier sollte eine diagnostische Tonsillektomie zur histologischen Klärung angestrebt werden (Lenarz et al., 2012).

1.2.3 Peri-/Retrotonsillarabszess

Ein Peritonsillarabszess ist eine abszedierende Entzündung, die sich im Bindegewebe zwischen Tonsillenkapsel und *M. constrictor pharyngis* ausbreitet (Waldfahrer et al., 2009). Die Ursache ist meist eine subakute protrahierte oder fortbestehende akute Tonsillitis, die sich in das umliegende Gewebe ausdehnt. Die akute Exazerbation einer chronischen Tonsillitis durch narbenbedingte Abflussbehinderung des Eiters, aber auch verbliebene Tonsillenreste nach einer Tonsillektomie können ebenfalls zu einem Peritonsillarabszess führen. In letzterem Fall liegt gelegentlich auch eine Persistenz des His-Ganges (*Sinus cervicalis*) in der *Fossa supratonsillaris* vor (Waldfahrer et al., 2009).

Das Erregerspektrum stellt in der Regel eine aerob-anaerobe Mischinfektion v.a. mit Streptokokken der Gruppe A und β -hämolisierenden Streptokokken dar (Waldfahrer et al., 2009; Lenarz et al., 2012).

Charakteristische Symptome für einen Peritonsillarabszess sind eine kloßige Sprache, Kieferklemme und Schluckbeschwerden. Meistens werden die Symptome von Fieberschüben begleitet. Erschwerte Nahrungsaufnahme und Appetitlosigkeit sind bezeichnend. Häufig sind Erwachsene betroffen (Waldfahrer et al., 2009). Bei der Untersuchung zeigen sich folgende Befunde:

- Rötung und Schwellung des vorderen Gaumenbogens einer Seite.
- Einseitige Bewegungseinschränkung des weichen Gaumens.
- Ödematöse Uvula wird zur Gegenseite verdrängt.
- Lokoregionale schmerzhafte Schwellung der Lymphknoten im Kieferwinkel.
- *Foetor ex ore*.
- Hypersalivation.
- Mundöffnung nur minimal unter starken Schmerzen.
- Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und CRP, Leukozytose.

Ein Peritonsillarabszess kann unbehandelt das *Spatium parapharyngeum* durchbrechen und in das *Mediastinum* absteigen. In diesem Fall kann er einen letalen Ausgang haben (Kinzer et al., 2007; Waldfahrer et al., 2009). Folglich muss ein Peri-/Retrotionsillarabszess immer als potenziell lebensbedrohliche Komplikation einer Tonsillitis angesehen werden (Kinzer et al., 2007).

Therapeutisch steht die operative Drainage des Abszesses im Vordergrund. Diese erfolgt abhängig von den Begleiterkrankungen und der Vormedikation des Patienten entweder als Abszessspaltung oder als Abszessstonsillektomie. Begleitet wird diese Therapie durch eine systemische Breitbandantibiose. Hierfür sollten anaerobierwirksame Antibiotika wie zum Beispiel Aminopenicilline und Cephalosporine der 2. Generation oder Metronidazol eingesetzt werden. Um einer erneuten Abszessbildung vorzubeugen und eine weitere Entzündung in der präformierten Abszesshöhle zu verhindern, sollte bei primärer Abszessspaltung nach Abheilung eine Tonsillektomie durchgeführt werden (s. hierzu: Zenner et al., 2008; Waldfahrer et al., 2009).

1.3 Verfahren und Techniken der Tonsillektomie, insbesondere die klassische kalte Dissektion

Die Tonsillektomie bezeichnet die vollständige Entfernung der *Tonsilla palatina*. Da bei einer Tonsillektomie das Risiko einer Nachblutung besteht, sollte das Präparationsverfahren möglichst gewebeschonend durchgeführt werden. Die Tonsillektomie kann sowohl in Lokalanästhesie als auch in Vollnarkose durchgeführt werden. Letztere wird jedoch in Westeuropa insbesondere bei Kindern als Standardverfahren angesehen (Lenarz et al., 2012).

Die angewandte Technik der Tonsillektomie ist sehr variabel. Dabei existieren verschiedene Verfahren zur Präparation der Tonsille:

- Klassische kalte Dissektion
- Elektrodissektion („heiße Dissektion“)
- Ultraschallaktiviertes Skalpell
- Lasertonsillektomie/-tonsillotomie
- Hydrodissektions-Tonsillektomie
- Coblations-Tonsillektomie

Die klassische kalte Dissektion gehört zu den geläufigsten Standardverfahren zur Entfernung der Tonsillen in Deutschland. Sie stellt auch das Verfahren der Wahl für alle durchgeführten Tonsillektomien an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Gießen im Beobachtungszeitraum dar. Daher soll hier dieses Verfahren gesondert betrachtet werden. Die technische Vorgehensweise ist wie folgt:

Über einen transoralen Zugang wird die Tonsille, nach Einsetzen des Mundspreizers, mit einer Pinzette oder Faszange wenn möglich nach medial aus dem Tonsillenbett luxiert. Nach einem Gaumenbogenrandschnitt am Oberrand der Tonsille mit einem Skalpell oder einer Schere wird die Tonsillenkapsel aufgesucht. Nach dem Auslösen der Tonsille mit dem Raspatorium vom oberen bis zum unteren Tonsillenpol wird diese nun mit dem Tonsillenschnürer nach Brünings oder mit der Schere nach Ligatur unter Kaustik der unteren Polgefäße abgesetzt. Anschließend erfolgt die primäre Blutstillung mittels bipolarer Elektrokoagulation und Umstechungsligatur (Verse, 2009; Lenarz et al., 2012).

Neuere Verfahren versuchen die Entfernung der Gaumenmandeln gleichzeitig mit der Blutstillung durchzuführen. Bislang konnte kein eindeutiger Vorteil eines dieser Verfahren bezüglich des Nachblutungsrisikos belegt werden.

1.4 Tonsillektomienachblutung

Die Tonsillektomienachblutung ist die häufigste und gefährlichste Komplikation einer Tonsillektomie. Eine mögliche Ursache einer Nachblutung mit wissenschaftlicher Evidenz ist, dass der Eingriff in einem gut vaskularisierten Gebiet erfolgt und die Sekundärheilung der offenen Wunde durch die fibrinolytische Wirkung des Speichels erschwert wird (Kornmesser, 1978). Das Nachblutungsrisiko wird zumeist mit 2–5% angegeben und begründet den stationären Aufenthalt nach Tonsillektomie (Windfuhr et al., 2001a; Zumtobel et al., 2011). Die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) hat eine 2-jährige Beobachtungsstudie veröffentlicht, die sich mit dem Vorkommen, dem Schweregrad, den Ursachen und der Behandlung von Tonsillektomienachblutungen beschäftigt. Untersucht wurden 713 Fälle mit Tonsillektomienachblutungen, darunter 2 Fälle mit letalem Ausgang. Keine der Nachblutungen konnte in dieser Untersuchung vorhergesehen oder verhindert werden (Bidlingmaier et al., 2010). Aus diesem Grund sind die präoperative Aufklärung über das Nachblutungsrisiko und mögliche Verhaltensweisen zur Minimierung desselben sowie die Erhebung einer präzisen Anamnese von großer Bedeutung.

1.4.1 Vorkommen und Häufigkeit

Über das Vorkommen und die Häufigkeit von Tonsillektomienachblutungen gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Dies ist u.a. darauf zurückzuführen, dass keine genaue Definition einer Tonsillektomienachblutung existiert (Windfuhr, 2013). Manche Autoren betrachten nur eine Blutung als relevant, die in Vollnarkose gestillt werden musste. Hingegen sehen andere jede Art von Blutung nach dem Eingriff als Nachblutung an. Die Häufigkeit wird mit bis zu 20% angegeben, wobei oft nicht nach Schweregraden unterteilt wird. In der Mehrzahl der Studien wird das Nachblutungsrisiko mit 1,5–7% angegeben (s. hierzu: Windfuhr et al., 2001a; Windfuhr et al., 2002; Noon et al., 2003; Günzel et al., 2004; Windfuhr et al., 2005; Heidemann et al., 2009; Verse, 2009; Sarny et al., 2011; Zumtobel et al., 2011; Windfuhr et al., 2015).

Eine Nachblutung wird in der Regel bis zum 14. Tag erwartet. Ein Häufigkeitsgipfel wird am 1. Tag sowie vom 5. bis 7. Tag beobachtet (Windfuhr et al., 2001b; Windfuhr et al., 2002; Alexander et al., 2004; Günzel et al., 2004; Windfuhr et al., 2005; Attner et al., 2009; Verse, 2009; Reiß et al., 2009; Amir et al., 2012).

In der Literatur werden überwiegend drei Arten von Nachblutungen beschrieben:

- **Perioperative Blutungen**

Diese können unterschiedlicher Herkunft sein. Zum Beispiel kann es sich um kleinere arterielle Blutungen oder venöse Sickerblutungen handeln, die sehr häufig während des Operationsverfahrens auftreten. Verletzungen großer Gefäße, beispielsweise bedingt durch einen atypischen Verlauf, führen zu massiven intraoperativen Blutungen mit der Möglichkeit eines letalen Verlaufs (Kornmesser, 1978).

- **Frühe postoperative Blutungen/primäre Blutungen**

Primäre Blutungen können sowohl schwach als auch stark sein und treten während der ersten 24 Stunden nach der Operation auf. Sie scheinen häufiger aufzutreten als Spätblutungen (> 24 h) und kommen meistens aus einem Koagelbedeckten Gefäß (Windfuhr et al., 2001a). Am OP-Tag können sich die Blutgefäße in den Wundbetten durch den ansteigenden Blutdruck wieder öffnen, sobald die Wirkung der Vasokonstringenzen im Anästhetikum nachlässt (Lenarz et al., 2012). Durch eine Wundrevision können die Blutungen in der Regel beherrscht werden, zum Teil sistieren sie auch spontan (Kornmesser, 1978; Başaran et al., 2011).

- **Spätblutungen/sekundäre Blutungen**

Tritt eine Blutung mehr als 24 Stunden nach der Operation auf, spricht man von einer Spätblutung. Neueren Untersuchungen zufolge sind diese sekundären Blutungen mindestens genauso gefährlich wie die primären (Windfuhr et al., 2008b). Man bezeichnet diese Blutungen auch als Ablösungsblutung, da sich die Wundschorfe (weißliche Fibrinbeläge) ablösen, während noch kein intaktes Epithel die Tonsillenloge auskleidet (Lenarz et al., 2012). Es handelt sich hier meistens um parenchymatöse Sickerblutungen, die allerdings auch zu schwerwiegenden Folgeschäden an den Gefäßen führen können (Kornmesser, 1978).

Eine Studie der Klinik für HNO-Krankheiten, Kopf-Hals- und plastische Gesichtschirurgie des Malteser Krankenhauses in Duisburg betrachtete 5474 Fälle von Tonsillektomien aus dem Zeitraum von 1988 bis 1998. In 229 Fällen traten Nachblutungen auf, die genau analysiert wurden. In nahezu 80% der 229 Fälle trat die Nachblutung innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff auf. Bei 145 Patienten (2,7%) musste die Nachblutung operativ versorgt werden, in 7 Fällen sogar mehrfach. Bei dem überwiegenden Teil der Nachblutungen (97%) konnte die Blutung mit einer Umstechungsligatur beherrscht werden. Je später die Nachblutung auftrat, umso schwieriger war es, sie zu beherrschen, besonders wenn ein großes Gefäß wie die *A. carotis*

externa oder *interna* betroffen war. In diesen Fällen berichtete man von tiefen Nekrosen in den Wundbetten (Windfuhr et al., 2001a).

Die späteste Nachblutung, die in der Literatur beschrieben wird, endete für den Patienten letal und fand am 54. postoperativen Tag statt (Windfuhr, 2003).

Eine Studie des St. Anna Krankenhauses in Duisburg befasste sich mit 15 218 Fällen von Tonsillektomien und Adenotonsillektomien. In 76% der Fälle trat die Nachblutung am Operationstag ein. Die Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung stieg dabei mit dem Alter. Männliche Patienten waren wesentlich häufiger von Nachblutungen betroffen als Frauen (Windfuhr et al., 2005).

Eine koreanische Studie fand zudem eine Korrelation zwischen dem Alter der Betroffenen und dem Aufwand der Therapie einer Nachblutung. Die Versorgung derselben gestaltete sich in der Untersuchung an 1489 Patienten mit zunehmendem Alter der Patienten umso aufwendiger (Kim et al., 2010).

In der Literatur wird von einem Fall einer Nachblutung am 27. postoperativen Tag berichtet, welche durch eine Nekrose der *A. carotis interna* bedingt war (Başaran et al., 2011). Ein weiterer Fall eines 8-jährigen Patienten mit einer massiven Nachblutung aufgrund der intraoperativen Verletzung der *A. carotis externa* wird beschrieben. Ursache war ein außergewöhnlicher Verlauf des Gefäßes (Hofman et al., 2005). Genau diese atypischen Gefäßverläufe im Operationsbereich stellen eine große Herausforderung für den Operateur dar. Nicht selten werden Schleifen- und Kurvenbildungen der Gefäße erst intraoperativ festgestellt. Die Gefahr, diese Gefäße bei der Präparation zu verletzen, ist sehr groß. Dabei sind die gefährlichsten intraoperativen Blutungen, jene die aus großen arteriellen Gefäßen entstammen.

Meist wird eine fulminante Blutung jedoch nicht durch eine direkte Verletzung der *A. carotis interna* oder *externa* hervorgerufen, sondern es erfolgt die Verletzung von größeren Ästen der *A. carotis externa*. Die Gefahr einer Verletzung dieser Gefäße besteht während des gesamten Eingriffs. Selbst eine Umstechungsligatur bei der primären Blutstillung kann eine sekundäre Blutung bedingen. Betroffen sind meistens die *A. lingualis*, die *A. pharyngea ascendens*, evtl. auch die *A. facialis* und die *A. maxillaris* bei atypischem Verlauf (Hofman et al., 2005; Windfuhr et al., 2005).

Windfuhr untersuchte 5 Fälle von tödlichen Nachblutungen. Obwohl keine exakten Daten zum Verlauf von tödlichen Nachblutungen nach Tonsillektomie in der Literatur zu finden sind, versuchte er anhand der spärlichen Informationen eine Begründung für den letalen Ausgang zu finden. Er konnte jedoch lediglich feststellen, dass in allen 5

Fällen die Patienten entgegen dem ärztlichen Rat den postoperativen stationären Aufenthalt verkürzt hatten. Die tödlichen Nachblutungen traten bei 4 der Patienten am 5. bis 9. postoperativen Tag auf (Windfuhr, 2003).

In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass zwar häufiger ältere Patienten von einer Nachblutung betroffen sind, eine Nachblutung bei Jüngeren jedoch häufiger letal endet (Windfuhr et al., 2008b). Das bedenkliche Alter wurde hier mit bis zu 8 Jahren angegeben, wobei das Geschlecht als nicht relevant erachtet wurde. Weiterhin stellt eine sekundäre Nachblutung für den Patienten ein höheres Risiko dar als eine primäre, wobei das Risiko, eine letal endenden Nachblutung zu erleiden, zu keinem postoperativen Zeitpunkt ausgeschlossen werden kann (Windfuhr et al., 2008b; Windfuhr et al., 2008c).

Eine für den Patienten letal endende Nachblutung wird trotz der fehlenden Angaben über die genaue Anzahl als seltene Komplikation einer Tonsillektomie angesehen.

1.4.2 Therapie

Kommt es nach einer Tonsillektomie zu einer Nachblutung, muss das primäre Augenmerk darauf gerichtet werden, die Vitalfunktionen des Patienten aufrecht zu erhalten und dessen Kreislauf zu stabilisieren. Zu einer der ersten Notfallmaßnahmen zählt daher in der Regel das Legen eines venösen Zugangs. Der Patient sollte möglichst in Oberkörperhochlage behandelt werden, um die Aspiration von Blut zu vermeiden. Ist der Patient stabil, erfolgt nach Absaugen des Blutes eine Inspektion der Wundbetten, um festzustellen, ob eine aktive Blutung vorliegt, die versorgt werden muss.

In der Folge hat der Arzt die Wahl, den Patienten unter lokaler Betäubung oder in Vollnarkose zu behandeln. Die Entscheidung für ein bestimmtes Verfahren ist nicht nur von der Stärke der Nachblutung, sondern auch von der Kooperation und dem Alter des Patienten abhängig. Dabei muss der Arzt beachten, dass ein Patient, wenn er wegen der Nachblutung nochmals operiert und folglich anästhesiert werden muss, vermutlich bereits größere Mengen Blut verschluckt hat und somit nicht mehr nüchtern ist (Striebel, 2013).

Konservativ werden Blutungen meist durch Kompression und externe Kühlung gestillt oder sistieren spontan. Operativ auftretende Blutungen werden, nach dem Abklemmen der Blutungsquelle, mittels Umstechungsligaturen und Elektrokoagulation gestillt. Diese Manipulationen erfolgen meistens in Vollnarkose. Sollten diese Maßnahmen nicht ausreichen, um die Blutung zum Stillstand zu bringen, gibt es die Möglichkeit, die Gaumenbögen zu vernähen. Dies kann zum Erhöhen des lokalen Druckes ggf. unter Einbringung einer Tamponade erfolgen (Reiß et al., 2009). Auf diese Option wird jedoch am Uniklinikum Gießen wegen der hohen Aspirationsgefahr verzichtet.

Die Behandlung von späten Nachblutungen kann sehr schwierig sein. Das fragile Gewebe des Wundgebietes wird während des Wundheilungsprozesses verstärkt durchblutet und bietet nun kaum noch Halt für Umstechungsligaturen. Dabei wird das Gewebe umso brüchiger, je mehr Zeit zwischen Operation und Nachblutung liegt (Reiß et al., 2009). Wenn in diesem Fall die Nachblutung nicht durch Elektrokoagulation oder Umstechung beherrscht werden kann, ist die sukzessive Unterbindung der ipsilateralen Blutgefäße (*A. carotis ext.* oder ihre Äste) von transzervikal die letzte Möglichkeit, die Blutung zu stillen (Reiß et al., 2009).

Die Embolisation der Gefäße stellt eine weitere Behandlungstechnik dar, die sowohl primär als auch alternativ bei Versagen der chirurgischen Maßnahmen eingesetzt werden kann. Sie setzt das Vorhandensein eines interventionell tätigen neuroradiologischen Teams voraus. Die Blutung wird hier durch den gezielten Verschluss des verletzten Gefäßes durch ein Embolisat gestoppt. In der Regel wird mit Hilfe eines Katheters das Verschlussmaterial (Embolisat) in das betroffene Gefäß eingebracht und platziert. Dafür kommen entweder mechanische Verschlussmaterialien (z.B. Platinspiralen), Partikel (z.B. Polyvinylalkohol-Partikel, Gelatineschwamm (Gelfoam)) oder flüssige Embolisate (z.B. Cyanacrylate, Sklerosierungssubstanzen) zur Anwendung. Am weitesten verbreitet ist der Einsatz von Embolisationsspiralen. Dies gilt insbesondere bei der Behandlung der *A. carotis ext.* und ihrer Äste, da hier z.B. für Partikel ein hohes Risiko der unkontrollierten Verteilung gegeben ist. Bei dieser Methode werden Spiralen aus rostfreiem Stahl, Platin oder Nitinol in das blutende Gefäß eingebracht, um dort eine Thrombeninduktion zu bewirken. Teilweise werden zusätzlich Fäden aus Polyester mit den Metallen verbunden, um die Thrombogenität zu verstärken. Es kommt zur Ausbildung eines stabilen Komplexes aus Spirale und Thrombus, der zum Verschluss des Gefäßes führt. Während der Embolisation werden angiografische und röntgenologische Kontrollen unter Kontrastmittelgabe zur Lokalisation und Status der Blutung durchgeführt (s. hierzu: Landwehr et al., 2008).

1.5 Blutgerinnung

Das Hämostasesystem stellt einen lebenswichtigen Mechanismus für den Menschen dar, der ihn davor bewahrt, bei Verletzungen zu verbluten. Neben dem Immunsystem bietet es für den Körper einen unerlässlichen Schutz vor Infektionen (Oberfell et al., 2007). Das Prinzip der Blutgerinnung besteht darin, bei verletzter Gefäßwand durch Anlagerung von Zellen umgehend einen lokal begrenzten Verschluss des Gefäßes zu erreichen. Dadurch wird der Blutverlust minimiert und das Eindringen von Mikroorganismen in den Körper verhindert. Reparaturprozesse und die Gewebsregenerierung können jetzt

einsetzen. Dabei aktivieren, inhibieren und regulieren lösliche und zellständige Faktoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse, zelluläre Komponenten des Blutes sowie die stationäre Gefäßwand und die Blutströmung das Hämostasesystem in einem hochkomplexen Zusammenspiel (Preissner, 2008). Sollte das System gestört sein, besteht schon bei kleinen Verletzungen die Gefahr, dass zu viel Blut aus dem Kreislaufsystem entweicht.

Die Blutgerinnung wird im Allgemeinen in zwei Phasen eingeteilt. In der ersten Phase, der primären Hämostase, kommt es durch Anlagerung von Thrombozyten an die Gefäßläsion binnen weniger Minuten zur Blutstillung. Dabei entsteht ein mechanisch instabiler Thrombus, der einen vorläufigen Wundverschluss sicherstellt und durch die parallel initiierte sekundäre Hämostase weiter stabilisiert wird.

Nach erfolgter Wundheilung und Regeneration des Gewebes erfolgt die Fibrinolyse. Hier wird der Thrombus wieder aufgelöst und abgebaut.

1.5.1 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase – auch als „Blutstillung“ bezeichnet – lässt sich in zwei Teilabschnitte einteilen, die vaskuläre und die thrombozytäre Blutstillung. Unmittelbar nach einer Gefäßläsion kommt es zu einer Vasokonstriktion im betreffenden Gefäßabschnitt, die zur Drosselung des Blutzuflusses führt und somit den direkten Blutverlust limitiert. Diese schnelle Verengung des Blutgefäßes wird einerseits direkt durch die reaktive Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur, andererseits durch die Aktivierung vasomotorischer Nerven ausgelöst und durch freigesetzte vasokonstriktorisch wirksame Substanzen wie z.B. Thromboxan A₂, Prostaglandine und freie Radikale verstärkt (Hoth et al., 2016; Voigt et al., 2016). Durch die beschriebene Vasokonstriktion der Gefäße kommt es zusätzlich zur Verstärkung der Scherkräfte in der Umgebung der Läsion. Dies führt zu einem vermehrten Kontakt der Thrombozyten mit dem verletzten Endothel und begünstigt somit eine Thrombozytenadhäsion, die im weiteren Verlauf der primären Hämostase stattfindet.

Unter physiologischen Bedingungen interagieren Thrombozyten nicht mit dem Gefäßendothel. Dies wird durch Stoffe wie Prostacyclin, Heparansulfat und Stickstoffmonoxid verhindert, welche von Endothelzellen sezerniert werden (Müller-Newen et al., 2014). Erst nach einer Gefäßverletzung kommt es zur Freilegung der subendothelialen Kollagenfasern, an die die Blutplättchen binden können. Die Bindung wird über den von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt, der sowohl an subendotheliale Kollagenfasern als auch über seinen spezifischen Rezeptor – das Glykoprotein Ib/IX – auf der Oberfläche der Thrombozyten zu binden vermag (Abb. 3) (Hoth et al., 2016). Durch diesen als

Adhäsion bezeichneten Vorgang kommt es bei den Thrombozyten zu einer morphologischen Veränderung und zur interzellulären Aktivierung. Letztere führt u.a. zur Freisetzung vieler gerinnungsaktiver Substanzen wie Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und Thromboxan A_2 , die in den intrazellulären Granula der Thrombozyten gespeichert sind (Oberfell et al., 2007; Müller-Newen et al., 2014). Die Mediatoren potenzieren die Aktivierung weiterer ruhender Thrombozyten durch eine positive *Feed-back*-Reaktion (Müller-Newen et al., 2014). Thromboxan A_2 und Serotonin unterstützen zusätzlich die Thrombozytenaggregation, indem sie auf die glatte Gefäßmuskulatur wirken und die oben beschriebene Vasokonstriktion verstärken (Müller-Newen et al., 2014; Hoth et al., 2016). Darüber hinaus wird durch die Thrombozytenaktivierung die Konformation des GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Komplexes auf der Oberfläche der Thrombozyten verändert und somit die Bindung vieler prokoagulatorischer Proteine wie Fibrinogen ermöglicht (Oberfell et al., 2007; Hoth et al., 2016). Nun kann Fibrinogen an die aktivierten Thrombozyten binden und diese untereinander vernetzen. Dadurch entsteht ein „Thrombozytenpfropf“, der die Gefäßläsion „provisorisch“ abdichtet und der durch die parallel initiierte sekundäre Hämostase – die plasmatische Blutgerinnung – weiter gefestigt wird. Die sekundäre Hämostase wird in Abschnitt 1.5.3 beschrieben.

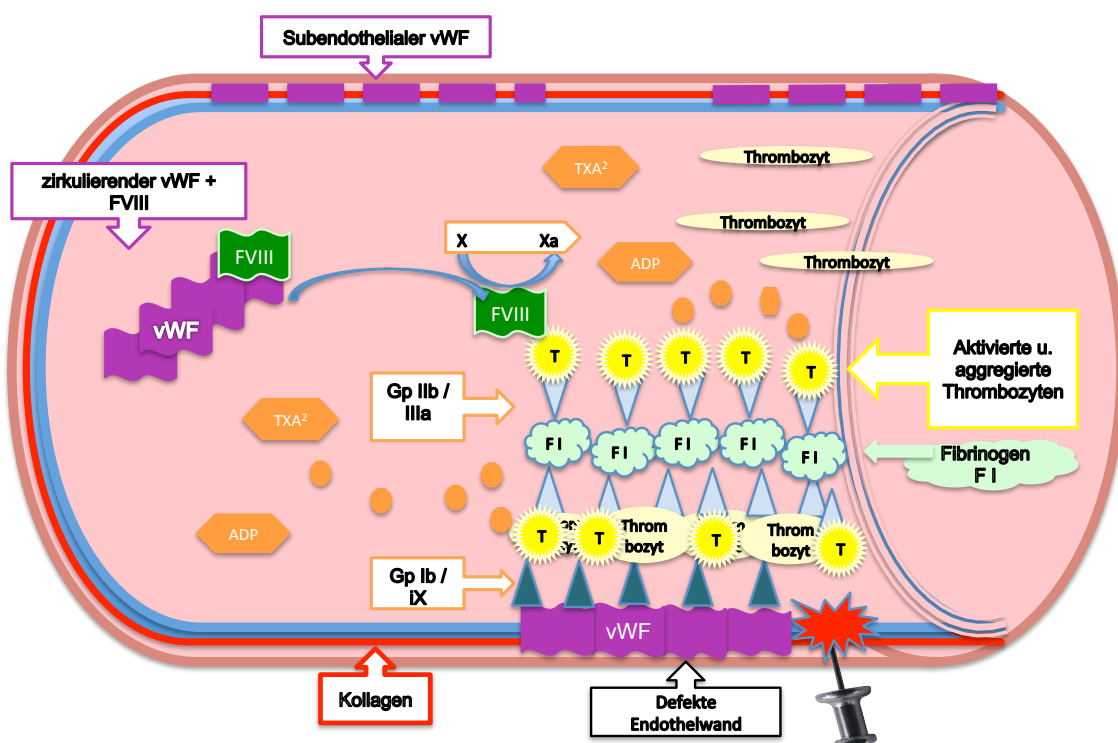


Abbildung 3: Schematische Darstellung der primären Blutgerinnung (modifiziert nach Müller-Newen et al., 2014)

1.5.2 Gerinnungsfaktoren

Die Gerinnungsfaktoren umfassen Serinproteasen, nicht enzymatische Cofaktoren sowie Fibrinogen und die Transglutaminase FXIIIa, welche für die plasmatische Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) essenziell sind. Sie werden als inaktive Vorstufen (Zymogene) in der Leber gebildet und ins Blutplasma abgegeben (Müller-Newen et al., 2014). Eine Ausnahme bildet der vWF; dieser wird im Endothel und in Megakaryozyten gebildet (Hoth et al., 2016). Der Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) ist als einziger Gerinnungsfaktor kein Plasma-, sondern ein Membranprotein (Müller-Newen et al., 2014). Erst nach einem Endotheldefekt wird er aus tieferen Zellschichten wie z.B. auf der Oberfläche subendothelialer Strukturen (glatte Muskelzellen, Fibroblasten) und auf aktivierten Thrombozyten exprimiert (Oberfell et al., 2007; Müller-Newen et al., 2014). Die Synthese der Vorstufen einiger Faktoren ist Vitamin-K-abhängig (II, VII, IX, X). Diese werden im Prothrombinkomplex zusammengefasst. Ihre Produktion kann bei Vitamin-K-Mangel gestört sein (Kemkes-Matthes et al., 2001).

In Tabelle 1 sind die Zymogene der Gerinnungsfaktoren und Protein-Cofaktoren sowie ihre Funktion nach der Aktivierung aufgelistet. Die Gerinnungsfaktoren werden in der Nomenklatur nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit römischen Ziffern bezeichnet. Abgekürzt ist die Schreibweise z.B. für Faktor II „FII“. Die aktivierten Formen erhalten das Subskript „a“ (z.B. IIa) (Müller-Newen et al., 2014).

Die Vorstufen derjenigen Gerinnungsfaktoren, die in inaktiver Form im Plasma zirkulieren, werden bei Bedarf in einer Kaskade hochkomplexer proteolytischer Reaktionen irreversibel aktiviert. Diese Aufgabe übernehmen überwiegend bereits aktivierte Faktoren, indem sie eine oder mehrere Peptidbindungen dieser Vorstufen spalten. In aktiver Form können diese Moleküle entweder als Cofaktoren fungieren oder als Proteasen wiederum andere Proenzyme aktivieren (Müller-Newen et al., 2014).

Die Faktoren V/Va, VIII/VIIIa sowie der Gewebefaktor III (engl. *tissue factor*, TF) sind Cofaktoren der Hämostase, die zu ihrer Steuerung beitragen. TF kann bei einem Kontakt mit Blutplasma ohne proteolytische Aktivierung die Gerinnungskaskade über einen Multikomponenten-Starterkomplex aus seinem Liganden (Faktor VII/VIIa) und dem Faktor X einleiten (Oberfell et al., 2007). Bei den Faktoren II, VII, IX, X, XI, XII handelt es sich um Serinproteasen (Müller-Newen et al., 2014). Auf jeder Stufe der Gerinnungskaskade bilden sich Multikomponenten-Enzymkomplexe, bestehend aus dem Proteinsubstrat, der aktiven Serinprotease und einem nicht enzymatischen Protein-Cofaktor (Oberfell et al., 2007).

Tabelle 1: Zymogene der Gerinnungsfaktoren sowie Protein-Cofaktoren und ihre Funktion

Faktor/Name	Funktion (in aktiver Form)
I (Fibrinogen)	Fibrin (F1a) : Blutgerinnungsbildung, Substrat von Thrombin
II (Prothrombin)	Thrombin (FIIa) : aktiviert FI, FV, FVIII, FXI, FXIII, Protein C, Thrombozyten; Serinprotease, Vit.-K-abhängig
III (Gewebefaktor, „ <i>tissue factor</i> “, TF)	(FIIIa) : Cofaktor von FVIIa, Startpunkt des extrinsischen Weges
Calcium, Ca²⁺-Ionen (früher: F IV, nicht mehr gebräuchlich)	(Ca²⁺) : Essenziell für die Aktivität von Gerinnungsfaktoren
V	(FVa) : Cofaktor von FXa; Bestandteil der Prothrombinase
(VI = aktivierter FVa, römische Bezeichnung nicht mehr gebräuchlich)	
VII	(FVIIa) : aktiviert FIX, FX (extrinsischer Weg); Serinprotease, Vit.-K-abhängig
VIII	(FVIIIa) : Cofaktor von FIXa
IX	(FIXa) : aktiviert FX (intrinsischer Weg); Serinprotease, Vit.-K-abhängig
X	(FXa) : aktiviert FII; Serinprotease, Vit.-K-abhängig, Bestandteil der Prothrombinase
XI	(FXIa) : aktiviert FIX und Prekallikrein; Serinprotease
XII	(FXIIa) : aktiviert FXI, Prekallikrein und Fibrinolyse; Serinprotease
XIII	(FXIIIa) : Quervernetzung von Fibrin, Transglutaminase
von-Willebrand-Faktor	(vWF) : stabilisiert VIII; Vermittelt Thrombozytenadhäsion
Antithrombin	(AT) : hemmt IIa, Xa, und andere Proteasen
Protein C	(APC) : Inaktiviert Va und VIIIa
Protein S	Cofaktor für aktiviertes Protein C (APC) bindet C4b-bindendes Protein
Alpha 2-Antiplasmin	(a2-AP) : hemmt Plasmin
Gewebe-Plasminogen-Aktivator	(t-PA) : aktiviert Plasminogen
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1	(PAI 1) : inaktiviert t-PA

Die Normwerte der Gerinnungsfaktoren sind altersabhängig, wie bereits in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte. Die Werte von Kindern zeigen im Vergleich zu denen von Erwachsenen deutliche Abweichungen. Die Kenntnis der Altersabhängigkeit der Normalwerte ist für die vorliegende Studie von Bedeutung, da Tonsillektomien überwiegend an Patienten unter 15 Jahren durchgeführt werden und daher eine Fehlinterpretation der Gerinnungswerte erfolgen kann (Andrew et al., 1987; Andrew et al., 1988; Kurachi et al., 2000; Zhang et al., 2002).

1.5.3 Sekundäre Hämostase

Der in der primären Hämostase gebildete instabile Thrombus wird im Rahmen der sekundären Hämostase weiter stabilisiert. Dabei werden die im Plasma als Proenzyme vorliegenden inaktiven Gerinnungsfaktoren (s. Abschnitt 1.5.2) kaskadenartig durch proteolytische Spaltung in aktive Proteasen überführt (Müller-Newen et al., 2014). Diese stufenweise Aktivierung ist in Abbildung 4 dargestellt und resultiert in der Bildung des Schlüsselenzyms Thrombin (FIIa) aus seiner inaktiven Vorstufe, dem Prothrombin (FII). Die Serinprotease Thrombin bewirkt den entscheidenden Schritt der plasmatischen Gerinnung: Es spaltet das im Blut lösliche Fibrinogen zu unlöslichem Fibrin, dem aktivierten Gerinnungsfaktor Ia (Barthels et al., 2012; Müller-Newen et al., 2014). Die entstandenen Fibrinmoleküle lagern sich anschließend zu Strängen zusammen. Im letzten Schritt aktiviert Thrombin auch den FXIII, der die einzelnen Fibrinfäden zu einem kovalenten Fibrinnetz verknüpft, in dem Thrombozyten und Erythrozyten eingebettet sind (Müller-Newen et al., 2014; Hoth et al., 2016).

1.5.4 Gerinnungskaskade

Bei der kaskadenartigen Aktivierung der als Proenzyme vorliegenden Gerinnungsfaktoren können zwei Wege unterschieden werden – der extrinsische Weg (als Initiator) und der intrinsische Weg (als Verstärker) der Thrombinbildung (Abb. 4). Bei der extrinsischen Aktivierung erfolgt die Initialreaktion durch Exposition des TF mit Plasmakomponenten, während die intrinsische Kaskade über das initial gebildete Thrombin mittels Faktor XIa-abhängiger Verstärkung die Thrombinproduktion amplifiziert.

Ausgangspunkt der extrinsischen Gerinnungsaktivierung ist TF, der durch eine Gefäßläsion mit dem Blut in Kontakt kommt. Er bildet mit dem Faktor VII/VIIa einen Komplex und initiiert auf diese Weise das extrinsische System. Neueren Untersuchungen zufolge kann es auch ohne Verletzung des Gewebes zu einer intravasalen Aktivierung der Hämostase über mit Mikropartikeln und Thrombozyten assoziierten TF kommen (Oberfell et al., 2007). Der gebildete extrinsische Tenasekomplex aus TF und

FVIIa/FX erreicht seine volle Aktivität durch die Ca^{2+} -vermittelte Bindung an Phospholipide auf der Plasmamembran aktivierter Thrombozyten und führt zur Bildung von FXa (Hoth et al., 2016). Dieser bildet einen Komplex (Prothrombinase) mit FVa, welcher seinerseits Prothrombin (FII) zu Thrombin (FIIa) aktiviert (Hoth et al., 2016). Diese minimalen Dosen an Thrombin reichen nicht aus, um eine ausreichende Menge Fibrin zu erzeugen (Oberfell et al., 2007). Vielmehr aktiviert Thrombin die intrinsische Gerinnung durch Aktivierung von FXI, FVIII, FV, um so eine positive Feedbackschleife zur weiteren Thrombinbildung zu starten (Adams et al., 2009; Smith, 2009). Das auf dem extrinsischen Weg gebildete Thrombin aktiviert die nicht enzymatischen Protein-Cofaktoren FV, FVIII und das Proenzym FXI und stellt somit eine Verknüpfung zum intrinsischen Weg her (Preissner, 2008). Diese positive Feedbackschleife führt zu einer immensen Amplifikation der Thrombinbildung (Preissner, 2008). Der FXIa aktiviert im nächsten Schritt mit Hilfe seines Cofaktors, des hochmolekularen Kininogens, den Vitamin-K-abhängigen FIX, der daraufhin mit FVIIIa einen Komplex bildet. Diese Zusammenlagerung aus FIXa und VIIIa bildet zusammen mit Ca^{2+} und negativ geladenen Membranlipiden den intrinsischen Tenasekomplex und aktiviert seinerseits den Faktor X zu FXa (Barthels et al., 2012). Somit wird über den intrinsischen Weg eine beträchtliche Menge FXa gebildet, welcher nun im Prothrombinasekomplex mit dem durch Thrombin oder FXa aktivierten Cofaktor FVa relevante Mengen Thrombin generiert (Müller-Newen et al., 2014). Dabei werden über 95% des für den Gerinnungsprozess benötigten Thrombins gebildet (Mann et al., 2003b). Die Aktivierung von FX kann somit auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen: zum einen durch die extrinsische Tenase (TF und FVIIa) und zum anderen durch die intrinsische Tenase (FIXa und FVIIIa). Entscheidend ist aber, dass die intrinsische Tenase den FX ca. 50–100-mal effektiver aktiviert, wodurch die explosionsartige Thrombinbildung gewährleistet wird (Mann et al., 2003a; Adams et al., 2009; Brummel-Ziedins et al., 2012). In dieser Propagationsphase beschleunigt Thrombin die Umsetzung von Fibrinogen zu Fibrin durch eine proteolytische Abspaltung der Fibrinopeptide A und B (Preissner, 2008). Gleichzeitig aktiviert Thrombin den Faktor XIII, der als FXIIIa die endgültige Quervernetzung des Fibrins zu einem stabilen Gerinnsel sichert (Kemkes-Matthes et al., 2001). Ein Detektieren dieses Faktors durch die Globaltests aPTT und Quick ist nicht möglich (Barthels et al., 2012).

Abbildung 4 zeigt die vielen Verknüpfungen der einzelnen Gerinnungsstufen untereinander. Diese haben zur Folge, dass man nicht von einem linearen Modell ausgehen kann. An dieser Stelle ist noch folgendes zu erwähnen: Der Faktor FIX kann (bei hohen Dosen TF) auch direkt über den extrinsischen Arm durch FVIIa aktiviert werden (Preissner, 2008). Somit kann FVIIa/TF, neben der Auslösung des „Thrombinfunken“

(FX zu FXa), eine Verknüpfung zwischen intrinsischem und extrinsischem Weg herstellen. Diese Verbindung der drei Serinproteasen (FVIIa, FIXa, FXa) wird auch als Josso-Schleife bezeichnet und gewährleistet eine massivere Auslösung der Gerinnung (Barthels et al., 2012).

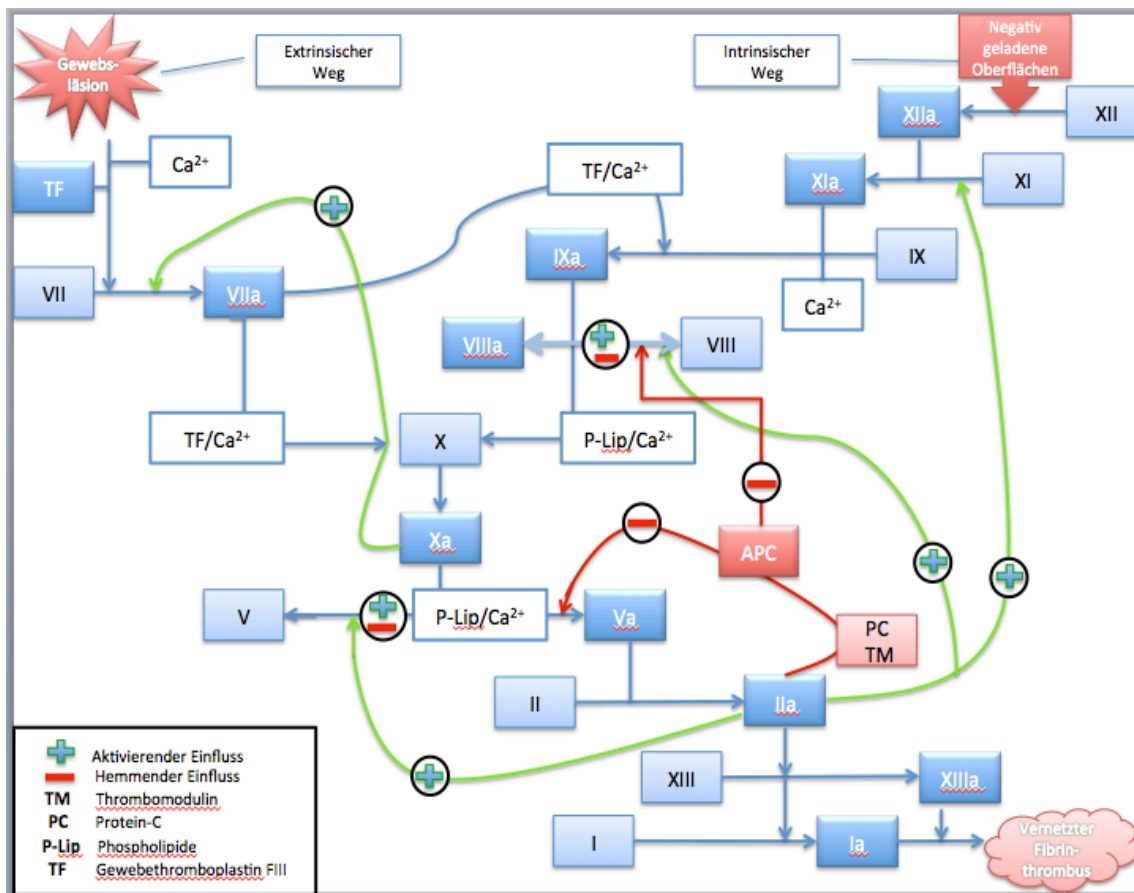


Abbildung 4: Gerinnungskaskade (modifiziert nach Obergfell, 2007)

Die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungsweges erfolgt durch die Kontaktphaseproteine FXII (Initiator), FXI, Präkallikrein und hochmolekulares Kininogen. Dabei initiiert FXII nach seiner Aktivierung durch den Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen die Kontaktphase. Infolgedessen kommt es zur Konformationsänderung des FXII/FXIIa, der einerseits Präkallikrein zu Kallikrein spaltet und andererseits FXI aktiviert und auf diese Weise die intrinsische Gerinnung in Gang setzt (Linnemann et al., 2005; Long et al., 2016). Das gebildete Kallikrein führt seinerseits erneut zu einer verstärkten Aktivierung von FXII zu FXIIa (Linnemann et al., 2005; Long et al., 2016). Gleichzeitig wandelt es Plasminogen zu Plasmin (ein Schlüsselenzym der Fibrinolyse, s. Kap 1.5.5) um und ist über das Kallikrein-Kinin-System selbst an der Fibrinolyse beteiligt (Colman, 1996; Long et al., 2016).

In vitro kann die Kontaktphase durch negativ geladene Oberflächen wie Glas, Kaolin, Ellagsäure und Sulfatide aktiviert werden (Linnemann et al., 2005). *In vivo* können neben körpereigenen negativ geladenen Oberflächen wie Kollagenen, Phospholipiden und Basalmembranen auch Nukleinsäuren (RNA, DNA), aktivierte Plättchen (Polyphosphate) und starke Traumata diese Rolle übernehmen (Preissner, 2007; Long et al., 2016). Dabei beeinflusst die Kontaktphase nicht nur die Hämostase und die Fibrinolyse, sondern über das proinflammatorisch wirkende Kallikrein-Kinin-System auch das Immunsystem. So kann ein Kontakt mit Bakterienoberflächen ebenfalls zu ihrer Aktivierung über FXII und damit zu einer Immunantwort führen (Long et al., 2016).

Obwohl die Kontaktphase zur Verstärkung der intrinsischen Thrombinbildung führt, ist sie neueren Untersuchungen zufolge bei der physiologischen Hämostase nicht notwendig (Preissner, 2007; Long et al., 2016). Dies wird insbesondere bei der Funktion von FXII als Initiator der Kontaktphase deutlich: Ein FXII-Mangel führt zu keiner erhöhten Blutungsneigung bei den Betroffenen. Dafür wird er zunehmend mit einem erhöhten Thromboserisiko in Verbindung gebracht (Renné et al., 2005; Neumann, 2014; Long et al., 2016). Insbesondere bei starken Gewebsschäden durch Traumata oder bei Schlaganfällen kommt es zur Aktivierung des FXII und somit zur Initiierung der Kontaktphase, die im schlimmsten Fall zu einer Thromboembolie führen kann (Preissner, 2007).

1.5.5 Fibrinolyse

Nach erfolgter Wundheilung wird der Thrombus gezielt durch die trypsinartige Serinprotease Plasmin wieder abgebaut. Plasmin spaltet das Fibrinnetz in seine löslichen Bestandteile (Peptide), die ihrerseits Thrombin inhibieren und somit eine negative Rückkopplung auf die Fibrinbildung ausüben (Hoth et al., 2016). Dieser Prozess wird als Fibrinolyse bezeichnet. Dabei ist das Fibrinolysesystem ähnlich komplex wie das der Hämostase und besteht aus verschiedenen miteinander verknüpften Phasen. Das Schlüsselenzym dabei ist Plasmin, eine Protease, die selbstverstärkend auf die Fibrinolyse wirkt (Oberfell et al., 2007; van Hinsbergh, 2012). Plasmin liegt im Plasma als inaktives Plasminogen vor, das in der Leber synthetisiert und intravaskulär durch limitierte Proteolyse aktiviert wird. Plasminogenaktivatoren sind der von Endothelzellen sezernierte Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) und die Urokinase (uPA) (Müller-Newen et al., 2014). Plasmin bewirkt neben der Auflösung des Fibringerinnsels auch eine Hemmung der Blutgerinnung und senkt die Gerinnungsfähigkeit (Hoth et al., 2016).

Ein Überschießen der Fibrinolyse wird direkt durch den endogenen Plasmininhibitor α 2-Antiplasmin (α 2-AP) verhindert (Müller-Newen et al., 2014).

1.5.6 Regulation der Hämostase

Die Hämostase wird durch ein hochkomplexes Zusammenspiel von Endothel, Thrombozyten, prokoagulatorischen und inhibitorischen Faktoren und dem Fibrinolyse-System kontrolliert. Indem die enzymatische Aktivität einzelner Proteasen der Regulation durch körpereigene Hemmstoffe (Proteine) unterliegt, wird eine überschießende Ausbreitung der Gerinnung und der Fibrinolyse verhindert, die zu Thrombosen bzw. Blutungen führen würde (Hoth et al., 2016).

Ein intaktes Endothel stellt eine athrombogene Oberfläche mit vasodilatatorischem, entzündungs- und wachstumshemmendem Charakter dar. Aus den Endothelzellen wird eine Vielzahl von Substanzen freigesetzt, die den Gerinnungsprozess hemmen oder die endogene Fibrinolyse regulieren (Preissner, 2008). Beispielsweise wird im intakten Gefäß die im Abschnitt 1.5.1 beschriebene Thrombozytenaggregation durch die endogene Synthese aggregationshemmender Substanzen wie Prostazyklin und Stickstoffmonoxid (NO) verhindert (Preissner, 2008). Beide Stoffe werden kontinuierlich von Endothelzellen abgegeben (Radomski et al., 1987; Preissner, 2008).

Zu den wichtigsten endogenen Hemmstoffen der Gerinnung gehören Antithrombin (AT), Tissue factor pathway inhibitor (TFPI), Thrombomodulin sowie das Protein C, welche Thrombin und andere Gerinnungsfaktoren inhibieren können. Thrombin selbst wirkt über das Thrombomodulin/Protein-C-System antikoagulatorisch: Aus dem Gerinnungsbereich diffundierendes Thrombin bindet hochaffin an den endothelständigen Cofaktor Thrombomodulin und verliert seine gerinnungsaktiven Eigenschaften (Preissner, 2008). Dadurch wird Protein C aktiviert, das mit seinem Cofaktor Protein S die aktiven Cofaktoren FVa und FVIIIa proteolytisch inaktiviert (Preissner, 2008; Hoth et al., 2016).

TFPI kontrolliert fortwährend den Komplex von TF mit FVIIa und FXa, wodurch u.a. eine spontan ausgelöste Gerinnung durch mit Mikropartikeln assoziierten intravasalen TF verhindert wird (Preissner, 2008).

Die primäre Hämostase lässt sich durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation mit Medikamenten (ASS, Thienopyridine, Tirofiban etc.) pharmakologisch beeinflussen. Die Unterscheidung der Medikamente orientiert sich an deren Wirkungsprinzipien. So hemmt z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) die Prostaglandin- und Thromboxan-A₂-Synthese durch die irreversible Hemmung ihres Schlüsselenzyms, der Cyclooxygenase (COX), und verhindert somit die Thrombozytenaggregation (s. Kap. 1.5.1) und Vasokonstriktion bei einer Verletzung (Oberfell et al., 2007). Weitere Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation sind ADP-Rezeptor-Antagonisten (Thienopyridine: Clopidogrel,

Ticlopidin) und GpIIb/IIIa-Antagonisten (Aggregationshemmer: Abciximab, Tirofiban) (s. hierzu: Obergfell et al., 2007).

Zur Thrombosetherapie und -prophylaxe stehen Antikoagulantien wie z.B. Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Heparin katalysiert die Hemmung des Thrombins durch den endogenen Serinprotease-Inhibitor AT um das 1000-Fache (Hoth et al., 2016). AT hemmt neben Thrombin auch die Faktoren IXa, Xa, XIa und XIIa und kann, an Heparin gebunden, seine Aktivität immens steigern. Das Thromboserisiko ist bei Antithrombinmangel stark erhöht (Hoth et al., 2016). Vitamin-K-Antagonisten wie 4-Hydroxycumarine inhibieren die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der Zymogenformen der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der antikoagulatorischen Proteine C und S in der Leber. Dadurch sind die Zymogene funktionell nicht mehr aktiv, weil sie ihre Calciumbindungsdomäne verloren haben (Obergfell et al., 2007).

1.6 Angeborene und erworbene Blutgerinnungsstörungen

Eine Blutgerinnungsstörung ist eine Erkrankung, die zu einer verringerten oder verstärkten Blutgerinnung führt. Da das Blutgerinnungssystem sehr komplex ist, kann die Störung unterschiedlichen Ursprungs sein. Es kann ein Defekt der Gefäße (Vasopathien), der primären (Thrombozytopenie/-pathie) oder der sekundären Hämostase (Koagulopathie) bestehen. Dabei können Gerinnungsfaktoren sowohl quantitativ vermindert als auch qualitativ beschädigt sein. Die Koagulopathien können angeboren und somit genetisch bedingt, oder aber erworben sein (Schaenzler et al., 2016). Während die erworbenen Blutgerinnungsstörungen deutlich häufiger festzustellen sind, liegt ihnen meist eine Grunderkrankung als Ursache zugrunde, die zu einem Mangel mehrerer Faktoren führen kann (Kemkes-Matthes et al., 2001). Das kann z.B. eine Erkrankung der Leber, ein Vitamin-K-Mangel, eine disseminierte intravasale Koagulopathie (Verbrauchskoagulopathie) oder eine erworbene Hemmkörperhämophilie im Rahmen einer Hämophilie-A-Therapie sein. Tabelle 2 bietet eine Übersicht über die bekannten Koagulopathien.

1.6.1 Plasmatische Gerinnungsstörungen

Bei plasmatischen Gerinnungsstörungen handelt es sich vorwiegend um Gerinnungsfaktorenmangelzustände. Liegt ein Gerinnungsfaktor in einer Konzentration von 20% unterhalb des Normwerts vor, hat der Patient eine erhöhte Blutungsneigung. Angeborene Gerinnungsstörungen kann man mit Hilfe der genetischen Diagnostik detektieren.

Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom und die Hämophilie A und B sind die häufigsten angeborenen Blutgerinnungsstörungen (Kemkes-Matthes et al., 2001). Die Hämophilie

A und B werden aufgrund ihres X-chromosomal-rezessiven Erbganges überwiegend bei männlichen Patienten gefunden (Müller-Newen et al., 2014). Hämophilie A entsteht durch einen FVIII-Mangel. Bei der deutlich selteneren Hämophilie B liegt ein Mangel des Vitamin-K-abhängigen Faktors FIX vor (Müller-Newen et al., 2014). Da die Faktoren VIIIa und IXa die intrinsische Tenase bilden und somit eine entscheidende Rolle im Hämostasesystem spielen, kann ein Mangel dieser Faktoren in einer ausgeprägten Blutungsneigung des Patienten resultieren. Die Symptomatik beider Hämophilie-Formen ist mit großflächigen Hämatomen, verlängerten Blutungszeiten nach Verletzungen und Hämarthrosen (Gelenkblutungen) identisch; die Hämophilie A kommt jedoch 5-mal häufiger vor (Müller-Newen et al., 2014; Hoth et al., 2016). Schwere Formen der Hämophilie werden durch die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt (Hoth et al., 2016).

Tabelle 2: Blutgerinnungsstörungen

	Blutgerinnungsstörung
	Angeboren
X-chromosomal-rezessiv vererbt	<ul style="list-style-type: none"> • Hämophilie A (FVIII-Mangel) • Hämophilie B (FIX-Mangel)
Autosomal-rezessiv vererbt	<ul style="list-style-type: none"> • Faktorenmangel II, V, VII, X, XI, XII, XIII, I
Ohne definierten Erbgang	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte Faktorenmängel • AT-Mangel • FVII-Mangel
Autosomal-dominant vererbt	<ul style="list-style-type: none"> • Dysfibrinogenämie • von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS)
	Erworben
Hypoprothrombinämien	<ul style="list-style-type: none"> • Prothrombinkomplexmangel bei Neugeborenen • Vit.-K-Resorptions- und Verwertungsstörungen • Antikoagulantientherapie mit Cumarin-Derivaten
Hämorrhagische Diathese bei monoklonalen Gammopathien	<ul style="list-style-type: none"> • Immunkoagulopathien
	Umsatzstörungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Verbrauchskoagulopathie • Sekundäre Fibrinolyse
	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Hyperfibrinogenolyse

Wegen der besonderen Bedeutung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms im Hinblick auf die Nachblutung nach Tonsillektomie wird dieses in Kapitel 1.6.3 gesondert betrachtet.

1.6.2 Autosomal-rezessive Faktorenmangelzustände

Mangelzustände der Faktoren I, II, V, VII, X, XI, XII oder XIII werden autosomal-rezessiv vererbt (Seifried et al., 2011). Da eine klinische Manifestation der Störung nur bei homozygoten Merkmalsträgern zu erwarten ist, wird ein Mangel eines dieser Faktoren eher selten festgestellt (Riess et al., 2008). Hier stellt der Faktor-XII-Mangel eine Ausnahme dar. Neben den quantitativen Störungen können auch qualitative Defekte vorliegen. Die Faktoren können in diesen Fällen fehlstrukturiert und somit untauglich sein (z.B. Dysprothrombinämie) (Kemkes-Matthes et al., 2001). Der am häufigsten auftretende Faktor-XII-Mangel führt als einziger der o.g. Störungen nicht zu einer erhöhten Blutungsneigung, was auf die Nichtbeteiligung der Kontaktphasen-Aktivierung an der physiologischen Hämostase hinweist (Renné et al., 2005; Neumann, 2014; Long et al., 2016). Vielmehr gibt es Hinweise darauf, dass bei einem Faktor-XII-Mangel Thromboembolien auftreten können, da er im Regelfall die Fibrinolyse initiiert (Renné et al., 2005; Revenko et al., 2011; Long et al., 2016). Die Standardtherapie bei Faktorenmangelzuständen besteht in der Substitution von Frischplasma. Im Fall eines Faktor-XII-Mangels wird darauf verzichtet (Riess et al., 2008; Peyvandi et al., 2013).

1.6.3 Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS) ist mit einer Inzidenz von 1:10 000 die häufigste kongenitale humane Blutungsstörung und wird autosomal-dominant vererbt (Riess et al., 2008; Schneppenheim et al., 2008; Castaman et al., 2017). Der von-Willebrand-Faktor (vWF), ein riesiges multimeres Glykoprotein, übt eine sehr wichtige Funktion während der thrombozytären (Adhäsion der Thrombozyten an das verletzte Subendothel) und der plasmatischen (Trägerprotein von FVIII) Hämostase aus (Riess et al., 2008; Budde et al., 2014; Castaman et al., 2017). Er wird von Endothelzellen und Megakaryozyten (Mutterzellen der Thrombozyten) primär als Monomer gebildet (De Meyer et al., 2012; Castaman et al., 2017). Jedes dieser Monomere mit einem Molekulargewicht von ca. 250 kDa besitzt verschiedene Domänen (A–D), die unterschiedliche Moleküle wie z.B. FVIII oder Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche binden können (Abb.5) (Sadler, 1998; Sadler et al., 2006; De Meyer et al., 2012).

Nach ihrer Synthese werden diese Monomere nicht direkt ins Blut abgegeben, sondern erfahren zuerst eine posttranslationale Modifikation (Schneppenheim et al., 2010; Stocksclaeder et al., 2014). Diese umfasst eine Glykosylierung, Dimerisierung und

anschließende Multimerisierung sowie eine Abspaltung des Propeptides und resultiert in der Bildung von vWF-Multimeren unterschiedlicher Größen mit einem Molekulargewicht von 500–20 000 kDa, bestehend aus bis zu 50–100 identischen Untereinheiten (Monomeren) (De Ceunynck et al., 2014; Müller-Newen et al., 2014; Neumann, 2014; Stocksclaeder et al., 2014; Zheng, 2015).

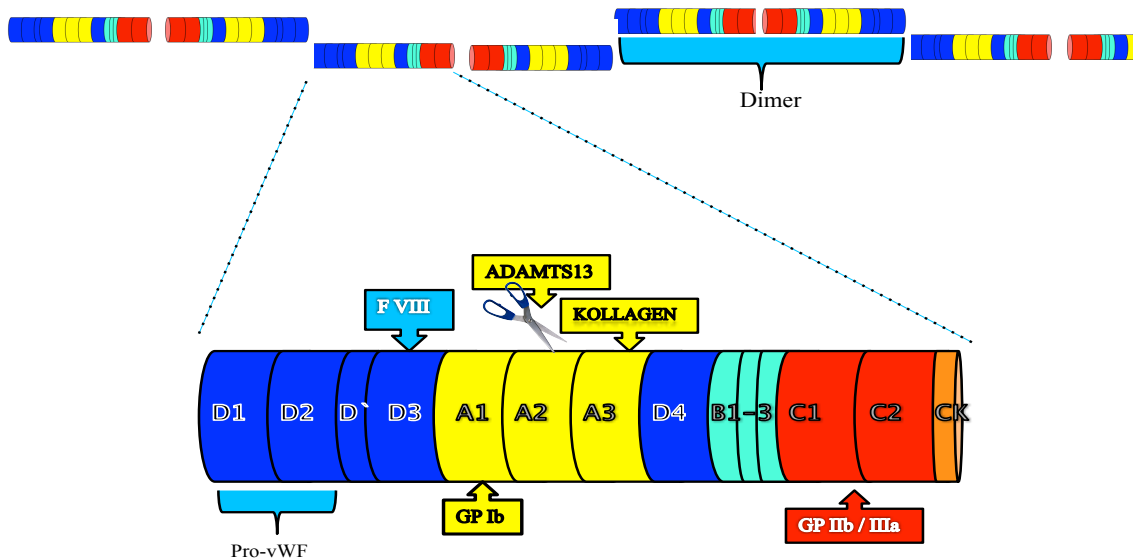


Abbildung 5: Struktur des vWF-Monomers mit den verschiedenen Domänen und Regionen der Bindungspartner (modifiziert nach De Meyer et al., 2012)

Nach der Prozessierung werden die vWF-Multimere überwiegend direkt ins Plasma oder ins Subendothel sezerniert. Besonders große und dadurch hämostatisch bedeutende vWF-Multimere werden mehrheitlich in den Weibel-Palade-Körperchen des Endothels gespeichert (Sadler et al., 2006; Stocksclaeder et al., 2014). Von dort werden sie durch Exozytose nach einer Verletzung oder auf ein adäquates Signal (ADP, Kollagen, Thrombin, Fibrin, Desmopressin) hin freigesetzt (Schneppenheim et al., 2010; Stocksclaeder et al., 2014). Nach der Sekretion in die Blutbahn wird die Größe der vWF-Multimere durch seine spezifische Metalloprotease ADAMTS-13, die in der Leber gebildet wird, proteolytisch reguliert (Schneppenheim et al., 2008). Sie bindet an ihre spezifische Domäne (A2) und spaltet die Multimere progressiv in kleinere Fragmente mit verringerter Adhäsivität (Sadler et al., 2006; Budde et al., 2014; Stocksclaeder et al., 2014). Da nur die großen vWF-Multimere (5000–10 000 kDa) hämostatisch effektiv sind, kann das Fehlen dieser großen vWF-Multimere oder ihr pathologisch gesteigerter Abbau in bestimmten Formen des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms resultieren (Budde et al., 2014; Stocksclaeder et al., 2014). Gleichzeitig kann ein Mangel der ADAMTS-13 eine gesteigerte Ansammlung von sehr großen vWF-Multimeren bedingen und dadurch zu einem erhöhten Thromboserisiko führen (Stocksclaeder et al., 2014).

Das vWJS vom Typ 1 kommt bei etwa 70% der Patienten vor (Castaman et al., 2017). Hier liegt ein rein quantitativer Defekt vor, der autosomal dominant vererbt wird und eine leicht bis mäßig verminderte vWF-Konzentration im Plasma verursacht (Schneppenheim et al., 2004). Er führt zu einer leichten bis mittelschweren Blutungsneigung (Barthels et al., 2012). Eine Unterscheidung vom vWJS Typ 2A ist mitunter sehr schwierig und kann zu einer Fehldiagnose führen (Schneppenheim et al., 2004).

Beim vWJS Typ 2A fehlen im Gegensatz zum Typ 1 nur die großen hämostatisch wirksamen Multimere des vWF im Plasma. Dies führt zu einer Störung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Mit 10% ist dieser Typ die zweithäufigste Form der Erkrankung (Budde et al., 2014).

Der vWJS Typ 2B tritt am dritthäufigsten auf und ähnelt dem Typ 2A (Seifried et al., 2011). Auch hier tritt ein Verlust oder eine Verminderung der hochmolekularen vWF-Multimere auf, wobei in diesem Fall der Verlust durch eine erhöhte Ristocetin-induzierte Thrombozytenaggregation verursacht wird. Durch die anormale Bindung an den Thrombozytenrezeptor GPIb (ohne vorhergehende Gefäßschädigung) wird der Abbau der hochmolekularen vWF-Multimere durch das Enzym ADAMTS13 beschleunigt. Dies hat eine schnelle Abnahme der Thrombozytenzahl zur Folge, wodurch das Risiko einer Thrombozytopenie gegeben ist (Budde et al., 2014).

Beim Typ 2M ist die Struktur individueller Multimere verändert. Daraus resultiert eine verminderte Thrombozyteninteraktion (Sadler et al., 2006; Seifried et al., 2011).

Beim Typ 2N (Typ Normandie) liegt eine verminderte vWF-Affinität und damit defekte Bindung zum Faktor VIII vor. Das Krankheitsbild ist der Hämophilie A sehr ähnlich (Schneppenheim et al., 2004; Sadler et al., 2006).

Die schwerste Form des vWJS stellt der Typ 3 dar (Schneppenheim et al., 2008). Hier fehlt der vWF vollständig, was zu Störungen der Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation (primäre Hämostase) führt. Gleichzeitig ist die sekundäre Hämostase aufgrund der fehlenden Stabilisierung des FVIII von diesem Mangel betroffen, wodurch mitunter schwere Blutungen auftreten können. Diese Form des vWJS wird autosomal-rezessiv vererbt und kommt deshalb nur selten vor (Kleinschmidt et al., 2002; Schneppenheim et al., 2004; Schneppenheim et al., 2008; Seifried et al., 2011). Tabelle 3 zeigt die Einteilung des heterogenen vWJSs.

**Tabelle 3: Einteilung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms
(modifiziert nach Sadler et al., 2006)**

Typ	Kennzeichen	Häufigkeit
Typ 1	Quantitativer Defekt des vWF <ul style="list-style-type: none"> • Leichte bis mäßige Verminderung der großen vWF-Multimere • Die Verteilung der Multimere ist normal und der vorhandene vWF zeigt eine normale Funktion. • Leichte bis mittelschwere Blutungsneigung 	Ca. 70%
Typ 2	Qualitative Defekte des vWF <ul style="list-style-type: none"> • Meist leichte bis mittelschwere Blutungsneigung 	Ca. 25%
-Typ 2 A	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderung, Verlust oder erhöhter Abbau der hochmolekularen vWF-Multimere • Störung der primären Hämostase 	Ca. 10%
-Typ 2 B	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust oder Verminderung der vWF-Multimere durch erhöhte Affinität zum thrombozytären Gp Ib • Gefahr einer Thrombozytopenie 	
-Typ 2 M	<ul style="list-style-type: none"> • Plättchenabhängige, funktionelle Defizite des vWF • Interaktion mit Thrombozyten bzw. Kollagen trotz vorhandener vWF-Multimere gestört. 	
-Typ 2 N	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderte/gestörte vWF Affinität zum FVIII • Krankheitsbild ähnlich der Hämophilie A 	
Typ 3	Quantitativer Defekt des vWF <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiger Verlust des vWF • Meist schwere Blutungsneigung 	Ca. 1–2%

Laboranalytisch kann das vWJS bei 1% der Bevölkerung nachgewiesen werden. Darunter weist nur ein geringer Teil der Betroffenen klinisch relevante Symptome auf (Rodeghiero et al., 1987; Budde et al., 2004; Castaman et al., 2017). Das vWJS kann individuell unterschiedlich stark ausgeprägt sein, da der Defekt sowohl quantitativ als auch qualitativ in verschiedenen Varianten auftritt (s.o.). Somit ist auch die individuelle Blutungsneigung der erkrankten Patienten sehr unterschiedlich (Kemkes-Matthes et al., 2001). Die ausgesprochen variable Ausprägung der Erkrankung, kombiniert mit ihrer fehlenden Nachweisbarkeit mittels der konventionellen Gerinnungsdiagnostik, führt dazu, dass sie häufig übersehen wird (Castaman et al., 2017).

1.6.4 Diagnostik von Gerinnungsstörungen im Zusammenhang mit der Tonsillektomie

Eine adäquate präoperative Diagnostik vor einer Tonsillektomie ermöglicht es dem Behandler, Risikopatienten frühzeitig zu erkennen. Bei der Tonsillektomie wird insbesondere ein Fokus auf Patienten mit erhöhter Blutungsneigung gelegt. Diese können zum Teil durch eine ausführliche präoperative Gerinnungsdiagnostik identifiziert werden, welche die Blutungszeit, die Thromboplastinzeit (Quickwert/INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) umfasst.

Bis jetzt liegt jedoch noch keine hinreichende Evidenz dafür vor, dass die konventionelle präoperative Untersuchung der Gerinnung zu einer Verminderung der Blutungskomplikation nach und während Tonsillektomien führt.

Im Jahr 2006 wurde eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie zur Notwendigkeit präoperativer Gerinnungsdiagnostik vor Tonsillektomie und Adenotomie bei Kindern veröffentlicht. Darin heißt es:

„Auf eine routinemäßig durchgeführte, laborchemische Analyse der Blutgerinnung vor einer Adenotomie oder Tonsillektomie kann im Kindesalter verzichtet werden, wenn eine gründliche Anamnese keinen Hinweis für eine Störung der Blutgerinnung liefert. Die Anamnese umfasst im Kindesalter auch die Familienanamnese. Bei Kindern mit einer bekannten Störung der Hämostaseologie, einer auffälligen oder nicht zu erhebenden Anamnese sowie bei Kindern mit klinischen Blutungszeichen, muss eine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt werden. In diesem Fall sollte auch ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom ausgeschlossen werden.“ (Hörmann et al., 2006)

Die Wertigkeit einer präoperativen Gerinnungsanalyse ist somit umstritten und viel diskutiert. Zwar belegen Studien, dass bis zu 15% der Patienten abnorme Werte und somit ein möglicherweise erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, jedoch ist die klinische Wertigkeit der einzelnen Parameter umstritten (Munro et al., 1997). Insbesondere bei konventionellen laboranalytischen Gerinnungsanalysen – bestehend aus den Globaltests „International Normalized Ratio“ (INR) und „aktivierter partieller Thromboplastinzeit“ (aPTT) – erscheint die Prädiktion von Blutungskomplikationen und Koagulopathien nur bedingt aussagekräftig (Koscielny et al., 2004; Kozek-Langenecker, 2007; Kontorinis et al., 2011). Nicht alle Gerinnungsstörungen werden durch die üblichen Screening-Maßnahmen erkannt. Als besonders fraglich wird die prädiktive Wertigkeit der aPTT angesehen (Burk et al., 1992; Shah et al., 2006). Durch eine normale aPTT

kann beispielsweise eine Erkrankung am von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, einer der häufigsten angeborenen Blutgerinnungsstörungen bei Kindern, nicht ausgeschlossen werden (Dempfle, 2005). Dieses Störungsbild wird bei den üblichen Routineuntersuchungen allenfalls durch eine grenzwertige oder geringfügig erhöhte aPTT auffällig (Krishna et al., 2001; Chee et al., 2003; Kitchens, 2005; Watson et al., 2008). Weiterhin wird die aPTT durch verschiedene Faktoren wie den Lupusinhibitor-Faktor (LI) beeinflusst. Der LI tritt besonders bei Kindern nach einer chronisch rezidivierenden Infektion auf, wie etwa bei einer chronischen Tonsillitis (Singh et al., 1988; Klinge et al., 2004). So überrascht es nicht, dass die entstandenen Antikörper nach Infektion oder auch nach einer Impfung zu einem falsch positiven Ergebnis der aPTT führen (Dempfle, 2005). Endgültig ist die Frage nach der Wertigkeit der aPTT indes noch nicht geklärt (Cobas, 2001; Chee et al., 2003).

Viele Autoren sind der Meinung, dass Gerinnungsstörungen zu selten sind, um ihretwegen routinemäßig Laboruntersuchungen mit großem Aufwand einzuleiten (Krishna et al., 2001; Eckman et al., 2003). Eine präoperative Gerinnungsanalyse ist daher aus medizinischer und ökonomischer Sicht wegen des geringen prädiktiven Wertes umstritten, insbesondere weil Nachblutungen bei Tonsillektomien nur zu einem Teil von Gerinnungsstörungen verursacht werden (Derkey et al., 2000; Kontorinis et al., 2011). Krishna und Lee fanden in einer Metaanalyse zum Wert konventioneller präoperativer Gerinnungsuntersuchungen vor Tonsillektomien keinen Zusammenhang zwischen pathologischen Gerinnungsparametern und Nachblutungshäufigkeit (Krishna et al., 2001).

2 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die retrospektive Erfassung von Nachblutungen bei Tonsillektomien, die in der Hals-Nasen- und Ohrenklinik des Universitätsklinikums Gießen über einen repräsentativen Zeitraum von mehr als 5 Jahren (01.01.2005 – 31.09.2010) auftraten. Dabei soll auf einen Zusammenhang zwischen auffälliger präoperativer Gerinnungsanalyse und tatsächlich aufgetretener Nachblutungen nach Tonsillektomie hin untersucht werden. Dabei stehen folgende Fragestellungen im Vordergrund:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Nachblutungsrisiko nach einer Tonsillektomie und dem Gerinnungsstatus des Patienten?
2. Minimiert eine präoperative Kenntnis über eine Gerinnungsstörung das Nachblutungsrisiko?
3. Kann anhand präoperativer hämostaseologischer Routinediagnostik – bestehend aus den Globaltests INR/Quick, aPTT und der Blutungszeit – das postoperative Blutungsrisiko bei Tonsillektomien gesenkt werden?
4. Finden sich bei Patienten mit einer Blutungskomplikation nach Tonsillektomie trotz unauffälliger laboranalytischer Ergebnisse der präoperativen Gerinnungsuntersuchung vermehrt Patienten mit einer Störung der Hämostase?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden alle Patienten erfasst, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2005 – 31.09.2010 an der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Gießen eine Tonsillektomie unter Berücksichtigung der nachfolgend aufgeführten Indikationen erfolgte:

- Chronische Tonsillitis
- Tonsillenhyperplasie
- Peritonsillarabszess
- Retrotonsillarabszess
- Akute Mononukleose

Die Identifikation der Tonsillektomien erfolgte mittels ICD-Kodierungen (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) über die am

Klinikum verwendete Kodierungssoftware (KODIP-ICD-10 2004). In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Medizincontrolling des Universitätsklinikums Gießen wurden alle Patienten identifiziert, die in dem oben genannten Zeitraum in dieser Klinik therapiert und gemäß einer oder mehrerer dieser Verschlüsselungen kodiert wurden.

Nach Zuordnung der Kodierungen zu den entsprechenden Patientennamen erfolgte die vollständige Sichtung der Patientenakten, Ambulanzkarten und Krankenblätter sowie OP-Berichte. Folgende patientenbezogene Daten wurden erfasst:

- OP-Indikation
- Patientendaten (Name, Alter, Geschlecht)
- Datum der Tonsillektomie
- Anamnese, Medikation, Begleiterkrankungen
- Diagnose
- Globalwerte der Gerinnung
- Präoperativ bekannte Blutgerinnungsstörung/-anomalie
- Blutungszeit
- Auftreten und Zeitpunkt der Nachblutung sowie Schweregrad
- Art der Therapie der Nachblutung
- Postoperativ diagnostizierte Blutgerinnungsstörung

Aufgrund der Besonderheiten der onkologisch veränderten Gerinnung wurden tumor-assoziierte Tonsillektomien von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Tonsillektomie wird in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Gießen überwiegend in Allgemeinnarkose durchgeführt. Im Untersuchungszeitraum erfolgte keine weitere Einspritzung von Lokalanästhetika. Das Verfahren der Wahl war die kalte klassische Dissektion (s. Kapitel 1.3).

Die Literaturrecherche erfolgte über die medizinische Datenbank Pubmed. Weiterhin wurden aktuelle Lehrbücher der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde sowie der Hämostaseologie herangezogen. Es wurden nach Möglichkeit aktuelle Studien und Veröffentlichungen berücksichtigt.

3.2 Präoperative Gerinnungsdiagnostik

3.2.1 Gerinnungsanalyse

Im Rahmen der Voruntersuchungen einer Tonsillektomie wird in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Gießen routinemäßig, einem internen Leitpfad entsprechend,

eine Gerinnungsanalyse – bestehend aus den Globaltests Quick/INR, aPTT und der Messung der Blutungszeit – durchgeführt. Bei auffälligen Befunden wird weiterführend eine Einzelfaktoranalyse vorgenommen. Im Falle einer Nachblutung trotz präoperativ normaler Globalwerte wird ebenfalls eine detaillierte Einzelfaktoranalyse durchgeführt.

3.2.2 Globaltests: Quicktest, aPTT und Blutungszeit

3.2.2.1 Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick

Die Gerinnungsuntersuchung nach Quick gehört zu den Globaltests. Sie dient der Überprüfung des extrinsischen Systems, insbesondere der Vitamin-K-abhängigen Faktoren (II, VII, IX und X) sowie der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade (s. Kapitel 1.5.4) (Barthels, 2012). Die Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen-Marburg. Zur Messung wurde calciumhaltiges Human-Thromboplastin (Thromborel S) der Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH Marburg im BCS-Gerät (Behring Coagulation-Systems) verwendet. Das Prinzip der Methode ist es, den Gerinnungsvorgang durch Inkubation von Citratplasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calcium anzustoßen. Gemessen wird die Zeit (Sekunden) bis zur Bildung eines Fibringerinnsels. Die Gerinnungsaktivität wird anschließend in Prozent angegeben, dabei liegt der Normbereich bei 70–130%. Zur Auswertung des Messergebnisses gibt es unterschiedliche Möglichkeiten: Es kann in Sekunden, in Prozent der Norm (Quick), als Prothrombin-Ratio (PR) oder als Internationale Normalisierte Ratio (INR) angegeben werden. Nach den offiziellen Richtlinien (WHO) und der Literatur wird eine Angabe der Messergebnisse als INR empfohlen, insbesondere beim Monitoring der oralen Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Kemkes-Matthes et al., 2001; Barthels, 2012).

3.2.2.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die Bestimmung der aPTT ist ein Test zur Identifikation von Gerinnungsstörungen des intrinsischen Systems sowie der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade (Barthels, 2012). Er ist besonders empfindlich für die Faktoren VIII (Hämophilie A) und IX (Hämophilie A) sowie für das vWJS vom Typ 2N (Barthels, 2012; Budde et al., 2004). Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen-Marburg wurde der Test mit Pathromtin SL, einem Reagenz aus Phospholipiden und Siliciumdioxid-Partikeln, durchgeführt. Eingesetzt wurde Pathromtin SL der Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, im BCS-Gerät. Das Prinzip ist identisch mit dem der Quick-Wert-Bestimmung. Durch Inkubation von Citratplasma mit der optimalen Menge an Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator werden die Faktoren des intrinsischen Systems

aktiviert. Der Gerinnungsvorgang wird durch Zugabe von Calcium-Ionen ausgelöst. Anschließend wird die Zeit in Sekunden bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen. Messergebnisse im Bereich von 26 bis 36 Sekunden gelten als normwertig.

3.2.2.3 Blutungszeit

Die Bestimmung der Blutungszeit als orientierende Untersuchung erfolgte durch Stichinzision an Fingerbeere oder Ohrläppchen. Die Zeit vom Auftreten der Blutung bis zum Eintritt des Blutungsstillstandes wurde in Sekunden bestimmt. Eine Normierung der Einstichtiefe fand nicht statt. Die Messung der Blutungszeit dient der Erfassung von Störungen der primären Hämostase (s. Kapitel 1.5.1) und von Patienten unter Medikamenteneinnahme (Antikoagulantien, ASS). Die Blutungszeit als alleinstandender Gerinnungstest kann eine Störung der primären Hämostase nicht ausschließen.

3.2.2.4 Von-Willebrand-Faktor

Bei Verdacht auf ein vWJS durch abnorme Testergebnisse der oben beschriebenen Globaltests sowie im Falle einer Nachblutung wurden eine quantitative Bestimmung des vWF-Antigens (Ag) und eine Bestimmung der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität durchgeführt. Um eine Differenzialdiagnose bezüglich des vWF-Subtyps zu treffen, ist eine Durchführung beider Tests notwendig.

Die quantitative Bestimmung des vWF-Ag in Humanplasma wurde mittels Immunturbidimetrie durchgeführt. Dazu wurden das vWF Ag Testkit und Gerinnungsmessgeräte (BCS-Gerät) der Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH eingesetzt. Das Prinzip der Methode beruht auf einer turbidimetrischen Messung der Trübung der Probe. Diese Trübung entsteht durch Mischen der Probe, die das vWF-Ag enthält, mit dem Reagenz. Dadurch aggregieren kleine, mit Antikörpern versehene Polystyrol-Partikel und bewirken eine Zunahme der Trübung der Probe. Das Messergebnis wird in Prozent angegeben, bei einem Referenzbereich von 50–200%, der allerdings von der Blutgruppe und dem Alter abhängig ist.

Die Bestimmung der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität wurde *in vitro* mit BC von-Willebrand Reagenz der Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH durchgeführt. In Gegenwart von Ristocetin verursacht der vWF eine Agglutination der im Reagenz enthaltenen stabilisierenden Plättchen. Durch die Agglutination wird die Trübung der Probe vermindert. Anschließend wird die Veränderung der optischen Dichte bestimmt und somit die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität festgestellt. Diese wird in Prozent der Norm angegeben, der Referenzbereich liegt zwischen 47 und 173% (Herstellerangabe Siemens GmbH, 2010).

3.2.2.5 Gerinnungsfaktornachweis

Zur In-vitro-Diagnostik wurden die entsprechenden Mangelplasmen der Faktoren VIII, IX, XI, XII, II, VII und X und Messgeräte der Firma Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH eingesetzt. Ein Patientenplasma, dem einer der genannten Gerinnungsfaktoren fehlt, kann die Abwesenheit dieses Faktors im Mangelplasma nicht kompensieren, wodurch eine Verlängerung der PT bzw. der aPTT resultiert (Herstellerangabe Siemens GmbH, 2007).

3.3 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2010 von Microsoft Deutschland erfolgte die computergestützte Auswertung der Patientendaten und deren rechnerische Umsetzung in Abbildungen. Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistik-Software SPSS der Firma IBM. Zur Bestimmung der Unabhängigkeit bzw. Abhängigkeit einzelner Parameter wurden Kontingenztafeln erstellt. Der Zusammenhang der einzelnen Parameter wurde mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft. Der Chi-Quadrat-Test ermöglicht es bei ausreichend großer Zellbelegung der Kontingenztafeln, eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit für ein Zufallsereignis beim Vergleich der entsprechenden Werte zu treffen. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Liegt die sogenannte Irrtumswahrscheinlichkeit p unter dem Signifikanzniveau ($p \leq 0,05$), heißt das, dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass beobachtete Unterschiede zufällig zustande gekommen sind, unter 5% liegt. Das spricht für einen klaren Zusammenhang der einzelnen Faktoren, und die beobachtete Verteilungsabweichung gilt somit als statistisch signifikant. Ein großer p -Wert ($p > 0,05$) widerlegt die Abhängigkeit der einzelnen Parameter voneinander. Allerdings kann der p -Wert in einzelnen Fällen leichte Abweichungen zeigen, wenn eine Zelle einen kleineren Wert als 5 enthält. In so einem Fall ist der p -Wert mit Vorbehalt zu werten. Alle Werte und Wahrscheinlichkeiten wurden sowohl als Zahl als auch in Prozent angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

Innerhalb des festgelegten Untersuchungszeitraums (01.01.2005 – 31.09.2010) wurden an 1060 Patienten Tonsillektomien durchgeführt, welche die Einschlusskriterien erfüllten. In der Studiengruppe waren 561 weibliche und 499 männliche Patienten (52,9% vs. 47,1%). Das mittlere Alter der Patienten betrug 20,85 Jahre (Standardabweichung $\sigma = \pm 14,77$). Alle Tonsillektomien wurden mittels kalter Dissektion durchgeführt (s. Kap. 1.3). Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Indikationsstellungen, die bei der Untersuchung berücksichtigt wurden.

Tabelle 4: Diagnosen der Studiengruppe

Diagnose	Anzahl	Prozent
Chronische Tonsillitis	595	56,1%
Tonsillenhyperplasie	226	21,3%
Peri-/Retrotonsillarabszess rechts	108	10,2%
Peri-/Retrotonsillarabszess links	110	10,4%
Abszess beidseitig	2	0,2%
Chronische Tonsillitis und Tonsillenhyperplasie	12	1,1%
Akute therapieresistente Mononukleose	7	0,7%

Für die weitere Auswertung der Ergebnisse, bezogen auf die Nachblutungsereignisse, wurden die verschiedenen Arten von Abszessen (Peri-/Retrotonsillarabszess rechts, links, beidseitig) in einer Indikationsstellung zusammengefasst (Diagramm 1).

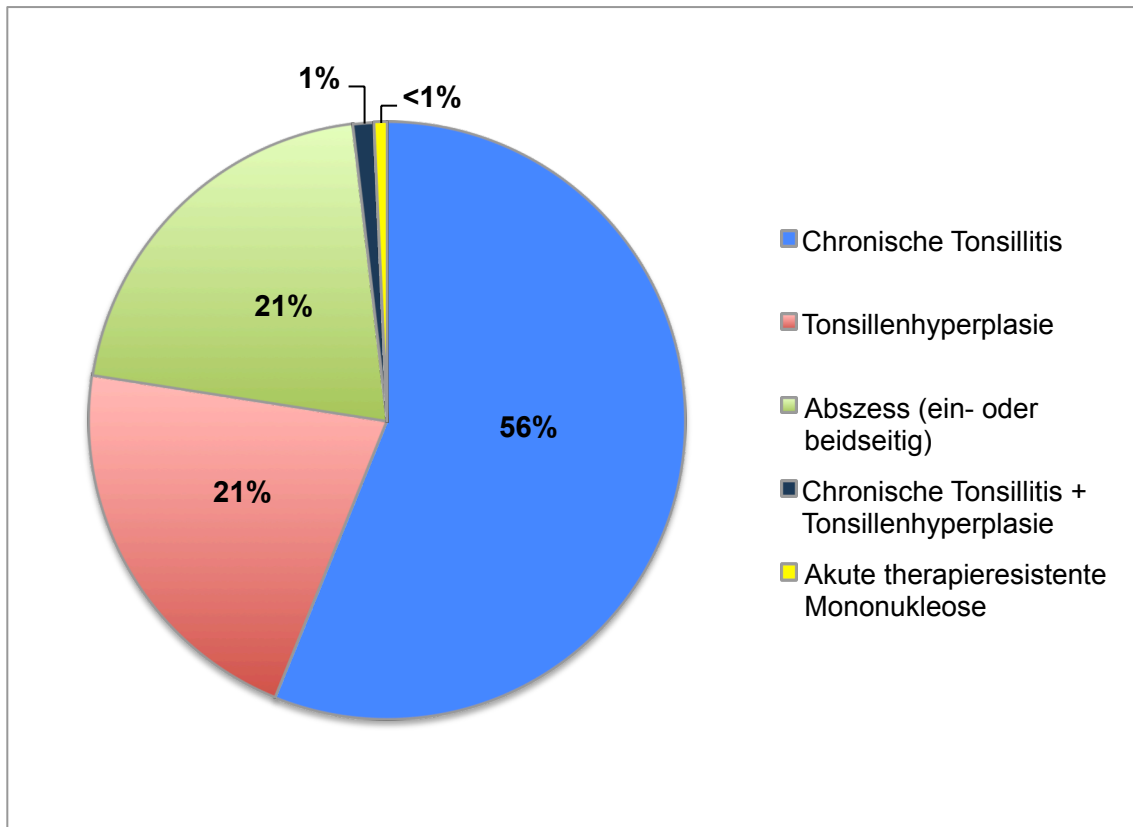
Das Vorliegen einer Mononukleose wurde serologisch gesichert.

Eine Kombination mit einer Adenotomie war möglich, Nachblutungen aus dem Adenotomie-Bett wurden jedoch nicht berücksichtigt.

Tumortonsillektomien und diagnostische Tonsillektomien beim CUP-Syndrom (*cancer of unknown primary*) wurden bei der Studie nicht berücksichtigt.

Die mit Abstand am häufigsten gestellte Indikation zur Tonsillektomie war die chronische Tonsillitis mit 56,1% (595 Patienten). Die Abszesse und die Tonsillenhyperplasien konnten mit knapp 21% fast gleich häufig als Diagnose gestellt werden (Diagramm 1).

Diagramm 1: Diagnosen der Studiengruppe



4.2 Anzahl der Tonsillektomienachblutungen

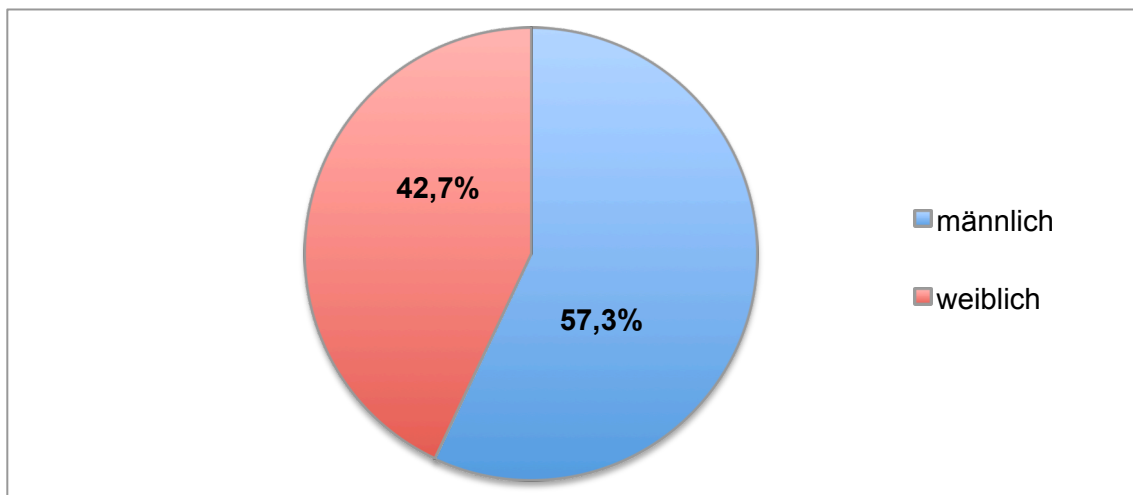
In der vorliegenden Studie wurde jede Art von Blutungsereignis ab dem Zeitpunkt der Operation erfasst und berücksichtigt. Dazu zählten auch Patienten mit einer Nachblutung, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits sistiert hatte. Anzeichen einer zuvor stattgehabten Blutung (Koagel in den Wundbetten, Blutschlieren im Mund-Rachen-Raum) bei der Nachsorgeuntersuchung wurde ebenfalls als Nachblutung gewertet.

Alle Patienten, die sich mit einer ambulant aufgetretenen Tonsillektomienachblutung vorstellten, wurden stationär zur Kontrolle und Beobachtung aufgenommen.

Im Untersuchungszeitraum belief sich die Anzahl der Tonsillektomienachblutungen auf insgesamt 124 Fälle. Alle 124 Nachblutungen wurden in unserer Klinik behandelt. Bei einer Gesamtzahl von 1060 untersuchten Tonsillektomien lag die Nachblutungsrate somit bei 11,7%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur diejenigen Nachblutungen erfasst werden konnten, bei denen die Patienten die Klinik aufsuchten oder die während des stationären Aufenthaltes auftraten.

71 Nachblutungen (57,3%) traten bei männlichen und 53 (42,7%) bei weiblichen Patienten auf (Diagramm 2). Das mittlere Alter der Patienten mit einer Nachblutung betrug 28,12 Jahre (Standardabweichung $\sigma = \pm 14,26$).

Diagramm 2: Geschlecht der Patienten mit Tonsillektomienachblutung

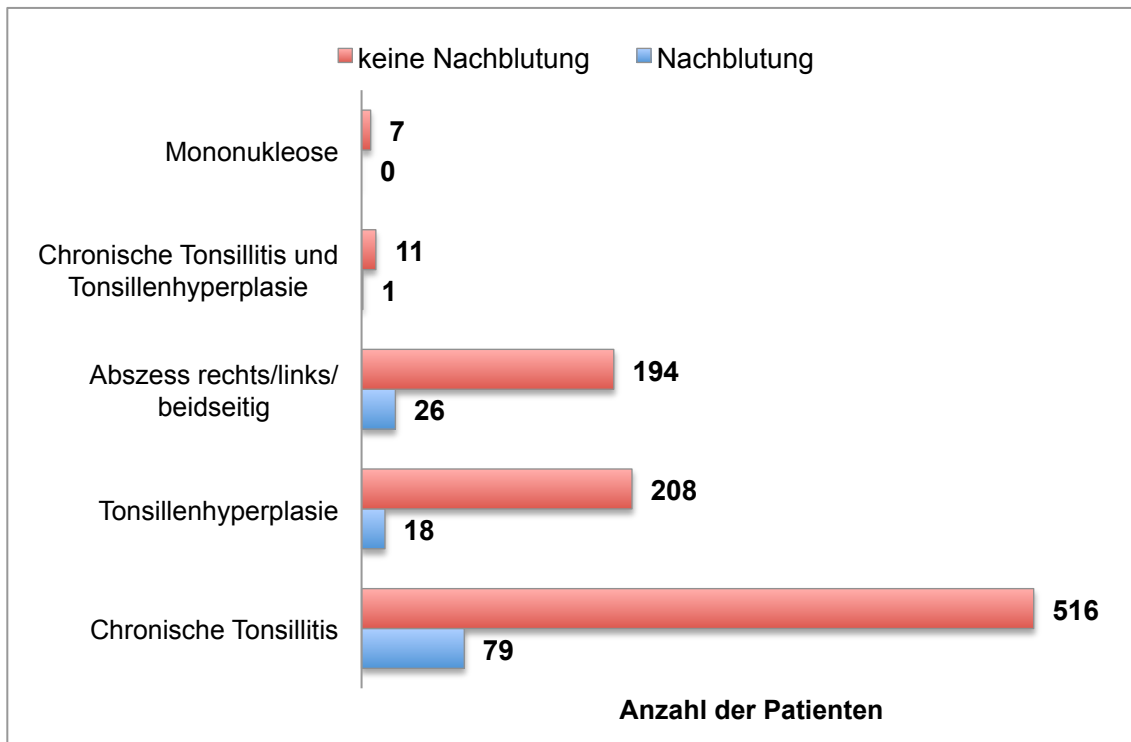


Die Verteilung der Tonsillektomienachblutungen, bezogen auf die Indikationsstellung zur Tonsillektomie, zeigte sich wie folgt:

- 79 (63,7%) der 124 Tonsillektomienachblutungen ereigneten sich bei den Patienten mit der Diagnose chronische Tonsillitis.
- 18 (14,5%) traten bei Patienten mit der Diagnose Tonsillenhyperplasie und
- 26 (21%) bei denen mit der Diagnose Abszess auf.

Die Patienten mit einer chronischen Tonsillitis bildeten somit im Kollektiv der Patienten mit einer Nachblutung die größte Gruppe. Allerdings war die chronische Tonsillitis mit 56,1% auch die häufigste Indikationsstellung für eine Tonsillektomie. Diagramm 3 zeigt die Verteilung der Nachblutungen in Bezug auf die Gesamtzahl der Diagnosen des Gesamtkollektivs.

Diagramm 3: Nachblutungshäufigkeit in Bezug auf Diagnosen



Fasst man die Patienten mit akuter Tonsillitis (Abszess und Mononukleose) zu einer Gruppe zusammen und stellt diese der Patientengruppe mit chronischer Tonsillitis (Tonsillenhyperplasie und chronische Tonsillitis) gegenüber (s. Tab. 5), so errechnet sich ein relatives Risiko von 1,03 für die Nachblutung bei chronischer Tonsillitis im Vergleich zur akuten Tonsillitis. Das heißt, in Bezug auf die Häufigkeit einer Nachblutung unterschieden sich die beiden Gruppen praktisch nicht. Der Chi-Quadrat-Test ergab dementsprechend keinen signifikanten p-Wert für diesen Zusammenhang ($p = 0,99$).

Tabelle 5: Nachblutungsrate in Bezug auf akute vs. chronische Tonsillitis

	Nachblutung		Keine Nachblutung		Summe	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent		
Akute Tonsillitis (Mononukleose, Abszess)	26	11,5%	201	88,5%	227	100%
Chronische Tonsillitis (Tonsillenhyperplasie, Chronische Tonsillitis)	98	11,8%	735	88,2%	833	100%
Summe	124	11,7%	936	88,3%	1060	100%

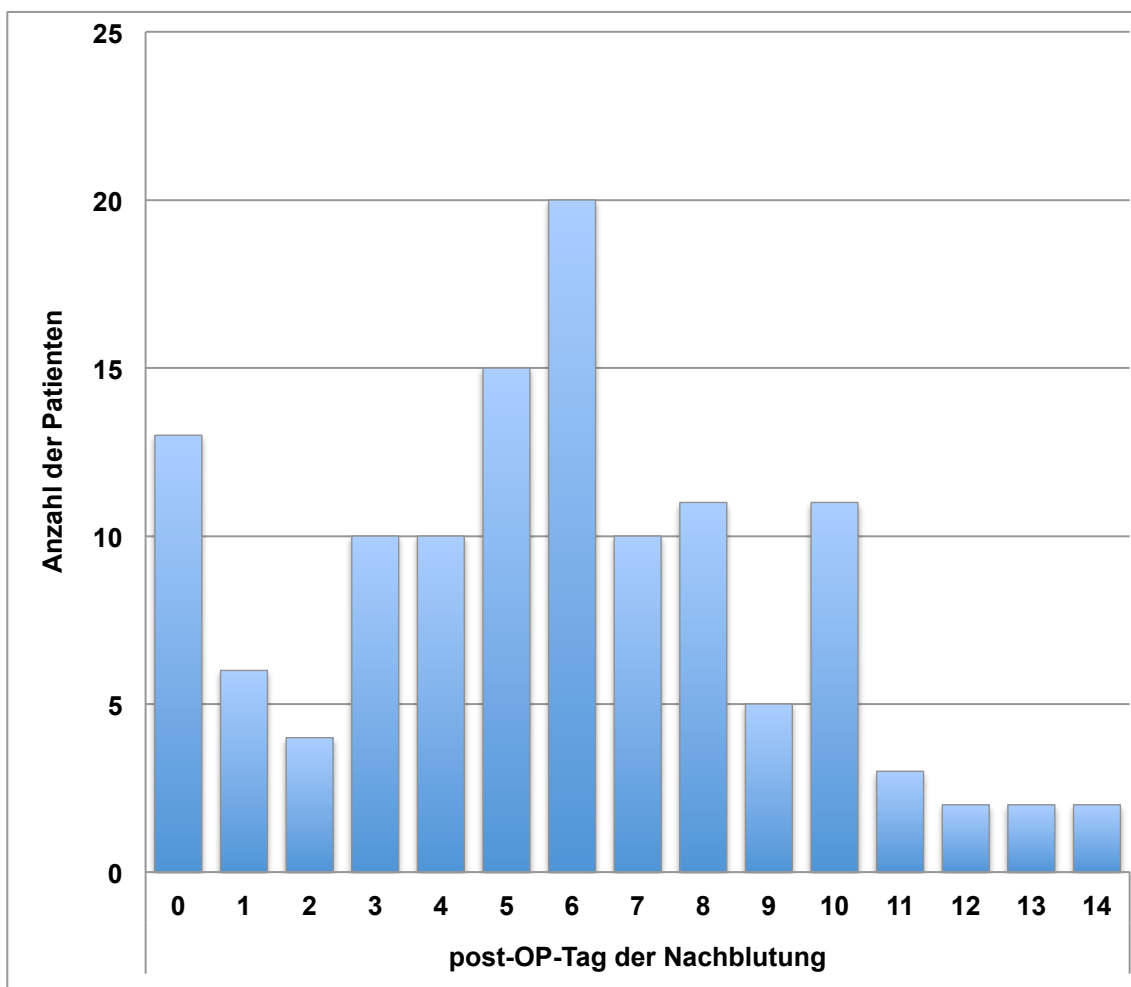
4.3 Zeitpunkt, Schweregrad und Therapie der Nachblutungen

Bei allen 124 Patienten mit einer Tonsillektomienachblutung wurden sowohl der Zeitpunkt als auch die Therapie der Nachblutung dokumentiert. Traten bei Patienten Mehrfachblutungen auf, wurde jede als Einzelereignis in die Auswertung mit einbezogen.

Mit 20 (16,1%) fanden die meisten Nachblutungen am 6. postoperativen Tag statt. Eine weitere Häufung zeigt sich am 5. postoperativen Tag mit 15 (12,1%) Nachblutungen. Am OP-Tag selbst ereigneten sich 13 (10,5%) Nachblutungen. Die späteste Nachblutung trat am 14. postoperativen Tag auf. Nach dem 10. postoperativen Tag ging die Nachblutungswahrscheinlichkeit auf nur noch 1–2% zurück.

Die Verteilung aller Nachblutungen bezogen auf den Beobachtungszeitraum ist in Diagramm 4 dargestellt.

Diagramm 4: Verteilung der Nachblutungen in Bezug zum postoperativen Zeitintervall

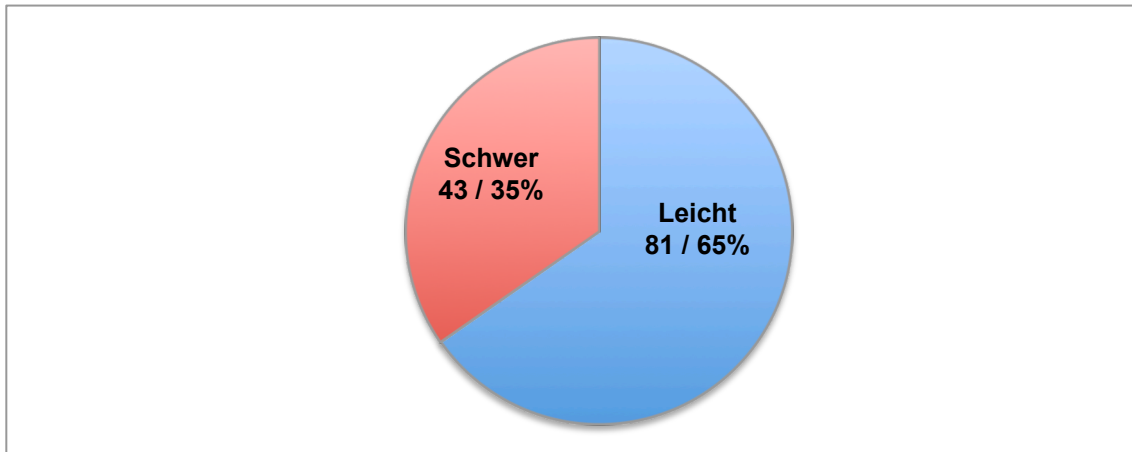


Die Nachblutungen wurden anhand ihrer Therapie in zwei Kategorien unterteilt:

1. In der ersten Kategorie wurden alle Nachblutungen zusammengefasst, die konservativ beherrscht werden konnten. Dabei wurde die Blutstillung in der Regel durch Kompression erreicht, oder die Blutung sistierte spontan. Es handelte sich in der Regel um Sickerblutungen aus Wundgranulationen und um gut lokalisierbare venöse Blutungen. Das Maximum der Therapie stellte in diesen Fällen eine Wundversorgung in Lokalanästhesie dar.
2. In der zweiten Kategorie wurden diejenigen Nachblutungen subsumiert, die nur operativ beherrscht werden konnten. Zu ihnen zählten meist schlecht lokalisierbare oder massive Blutungen, die nur in Intubationsnarkose mittels Umstechungsligaturen und Elektrokoagulation beherrscht werden konnten.

Von den 124 Nachblutungen fielen mit 81 (65,3%) mehr als die Hälfte in die erste Kategorie, d.h., sie wurden als leichte Nachblutungen klassifiziert. Die Rate der schweren Nachblutungen, die mit einem zweiten operativen Eingriff behandelt werden mussten, lag mit 43 Fällen bei 34,7%.

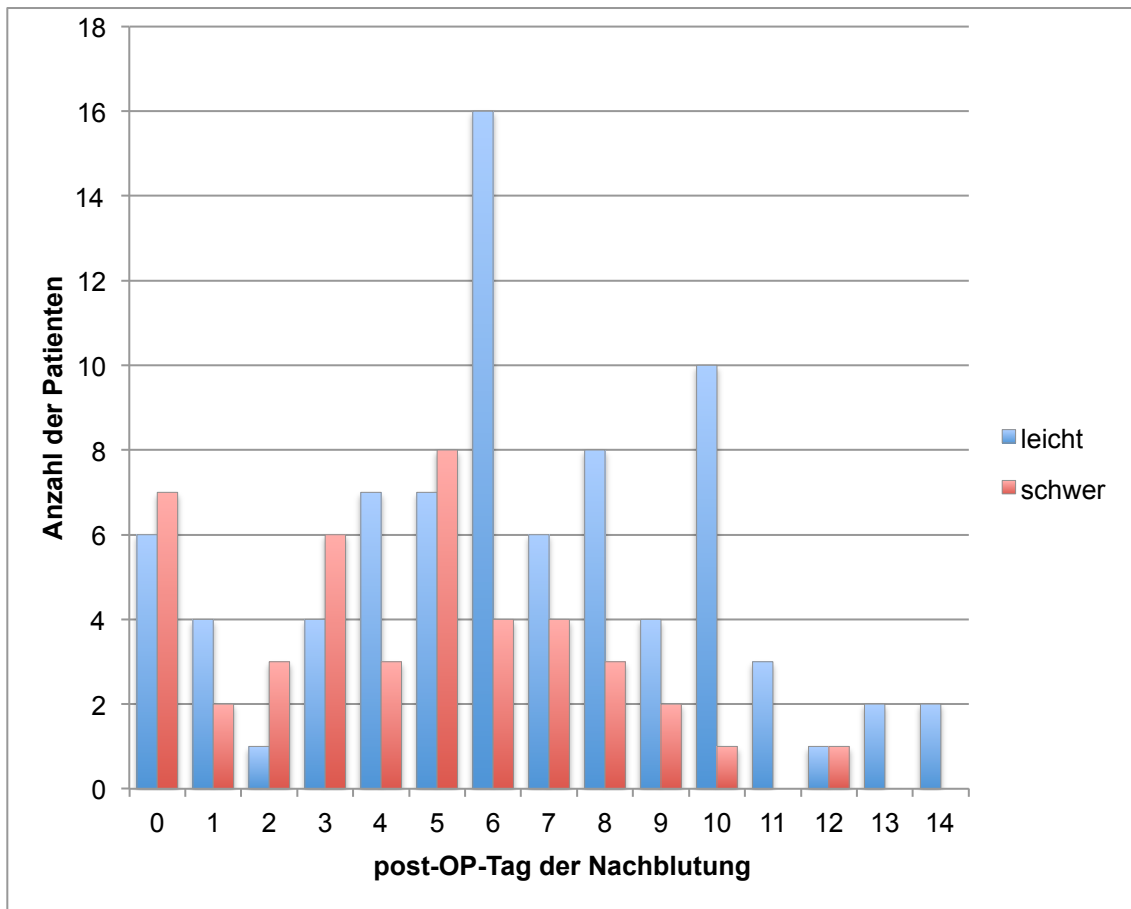
Diagramm 5: Verteilung des Schweregrades der Nachblutung



Die Korrelation des Schweregrades der Nachblutung mit ihrem Zeitpunkt ergab das in Diagramm 6 dargestellte Verteilungsmuster.

Bei der Zuordnung von Häufigkeit und Schweregrad zum postoperativen Zeitintervall (Diagramm 6) zeigt sich eine Häufung von schweren Nachblutungen am OP-Tag, am 3. und am 5. postoperativen Tag. Beim Abgleich des Schweregrades der Nachblutung mit ihrer Häufigkeit, wie in Diagramm 6 dargestellt, ist eine relativ gleichmäßige Verteilung festzustellen. Ab dem 10. postoperativen Tag traten insgesamt nur noch 2 schwere Nachblutungen auf.

Diagramm 6: Häufigkeit und Schweregrad der Nachblutung in Bezug zum postoperativen Zeitintervall



4.4 Mehrfachblutungen

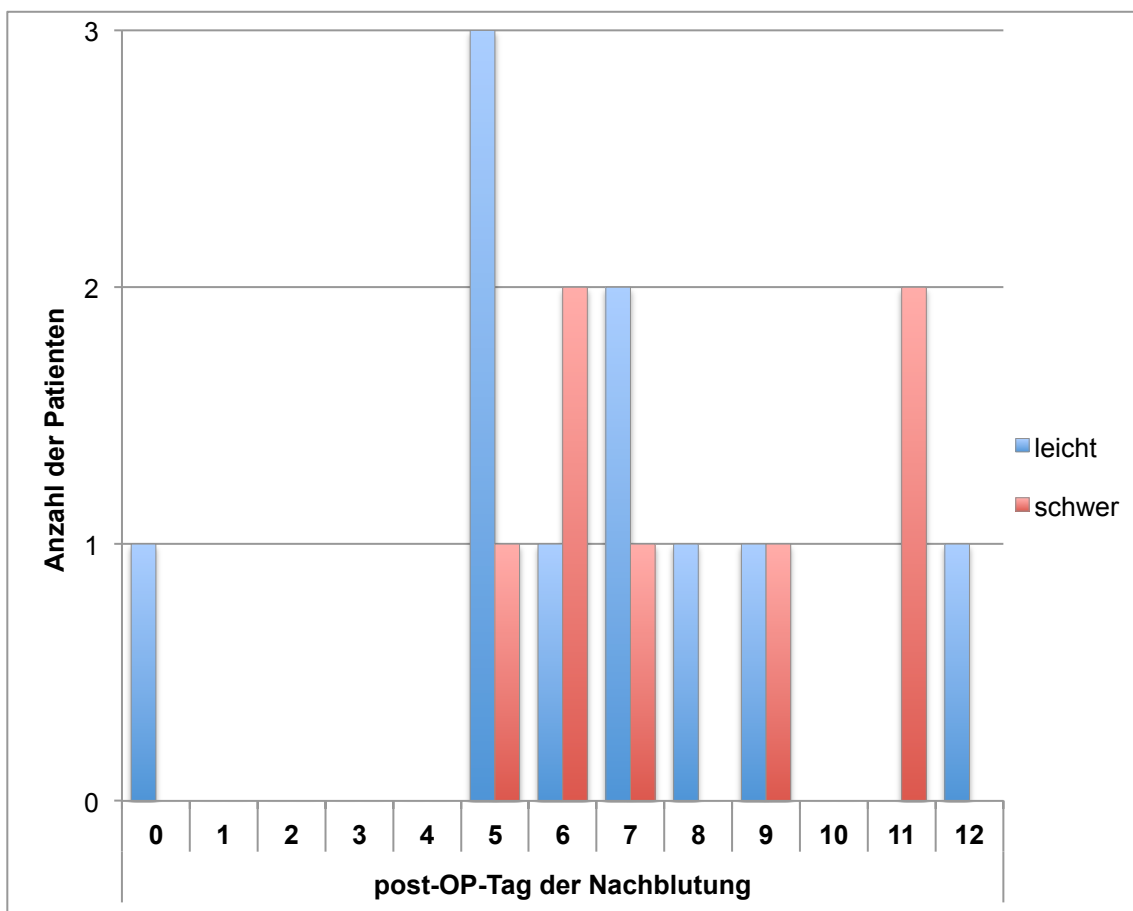
Bei 17 (13,7%) der 124 Patienten kam es nach der ersten zu einer weiteren Nachblutung. Diese Fälle wurden bezüglich der weiteren erhobenen Merkmale untersucht. Auffälligkeiten zeigten sich im Zusammenhang mit der Indikation zur Tonsillektomie. Bei 11 (64,7%) der 17 Patienten lag eine chronische Tonsillitis vor, bei 5 (29,4%) ein Abszess und 1 Fall (5,9%) hatte eine Tonsillenhypertrophie. Zum besseren Vergleich wurden diese Patienten mit Mehrfachblutung erneut wie in Kap. 4.2 beschrieben in Patienten mit einer chronischen Tonsillitis und in Patienten mit einer akuten Tonsillitis eingeteilt. Folglich hatten 12 Patienten (70,6%) eine chronische (chronische Tonsillitis und Tonsillenhypertrophie) und 5 (29,4%) eine akute Tonsillitis (Abszess). Es wurde das relative Risiko einer Mehrfachblutung für beide Indikationen berechnet. Der Vergleich ergibt mit einem Wert von 1,53 ein höheres relatives Risiko einer Mehrfachblutung für Tonsillektomien bei akuter Tonsillitis. Das heißt, das Risiko, nach einer Tonsillektomie eine Mehrfachblutung zu erleiden, ist bei einer akuten Tonsillitis 1,53-mal höher als bei

einer chronischen. Bei der chronischen Tonsillitis liegt der Wert des relativen Risikos für eine Mehrfachblutung bei 0,65.

Das mittlere Alter der Patienten mit einer Mehrfachblutung betrug 30,23 Jahre (Standardabweichung $\sigma = \pm 12,17$).

Eine Tendenz bezogen auf das Geschlecht der Patienten mit einer Mehrfachblutung konnte nicht festgestellt werden.

Diagramm 7: Häufigkeit und Schweregrad der 2. Nachblutung in Bezug zum postoperativen Zeitintervall



Ein zeitlicher Häufigkeitsgipfel für eine zweite Nachblutung lag zwischen dem 5. und 7. postoperativen Tag. Bei einem Fall trat die zweite Nachblutung am gleichen postoperativen Tag (9. post-OP-Tag) wie die erste auf und konnte konservativ beherrscht werden. Bei einem weiteren Fall lagen zwischen der ersten und der zweiten Nachblutung 12 Tage. Die erste Blutung trat am OP-Tag und die zweite am 12. postoperativen Tag auf. In diesem Fall war die erste Nachblutung schwer, mit der Notwendigkeit einer operativen Versorgung. Die zweite Nachblutung konnte konservativ beherrscht werden.

Bei 10 der 17 Patienten (58,8%) konnte die zweite Nachblutung konservativ beherrscht werden und wurde als leicht klassifiziert. 7 Nachblutungen (41,2%) mussten in ITN (Intubationsnarkose) behandelt werden und erfüllten somit die Kriterien für eine schwere Nachblutung. Der Schweregrad der zweiten Nachblutung zeigte eine zeitliche Abhängigkeit (Diagramm 7). Bei späten Nachblutungen bestand eine Tendenz zur Notwendigkeit einer operativen Versorgung und damit zu einem höheren Schweregrad der Nachblutung.

Bei 12 der 17 Patienten mit Mehrfachblutung (70,6%) erfolgte die Therapie der ersten Nachblutung konservativ. Bei 8 Patienten (47,1%) trat nach einer ersten leichten Nachblutung eine weitere leichte Nachblutung auf, die konservativ beherrscht werden konnte. Bei 4 Patienten (23,5%) folgte nach einer ersten leichten eine zweite schwere Nachblutung.

Bei 5 (29,4%) Patienten trat trotz operativer Blutstillung der ersten Nachblutung eine weitere Nachblutung auf. Davon wurden 3 nochmals operativ gestillt. Die 2 weiteren Nachblutungen konnten konservativ beherrscht werden.

4.5 Auftreten der Gerinnungsstörungen

Im Untersuchungszeitraum wurden 1060 Patienten für die Studie berücksichtigt. Bei 48 (4,5%) der Patienten wurde prä- oder postoperativ eine Blutgerinnungsstörung festgestellt.

Von diesen 48 Patienten wiesen 23 (47,9%) ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS) auf. Mit einem Anteil von 2,2% an der Gesamtzahl der Patienten stellte das vWJS mit deutlichem Abstand die häufigste Gerinnungsstörung dar. Daher wird sie in Kapitel 4.10 separat behandelt. An zweiter Stelle der Häufigkeitsverteilung fanden sich erworbene Gerinnungsstörungen durch Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Vitamin-K-Antagonisten. Die übrigen erfassten Gerinnungsstörungen waren mit maximal 3 Patienten in sehr geringer Anzahl vertreten. Nur der Faktor-XII-Mangel, der nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert wird, hatte mit 6 Fällen (12,5%) einen nennenswerten Anteil am Kollektiv der Patienten mit einer diagnostizierbaren Gerinnungsstörung. Die genaue Verteilung der diagnostizierten Gerinnungsstörungen kann Tabelle 6 und Diagramm 8 entnommen werden.

Unter den Patienten mit einer Gerinnungsstörung fanden sich mehr Männer. 31 der 48 Patienten (64,6%) waren männlich, 17 Patienten (35,4%) waren weiblich (s. Diagramm 9). Der p-Wert im Chi-Quadrat-Test zeigte sich mit 0,013 für diesen Zusammenhang signifikant.

Tabelle 6: Art der Gerinnungsstörung

Gerinnungsstörung	Anzahl	Prozent
Keine Gerinnungsstörung	1012	95,5%
ASS	5	0,5%
Faktor-IX-Mangel	3	0,3%
Faktor-VII-Mangel	2	0,2%
Faktor-X-Mangel	1	0,1%
Faktor-XI-Mangel	1	0,1%
Faktor-XII-Mangel	6	0,6%
Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II	1	0,1%
Marcumar	4	0,4%
Protein-Z-Mangel	1	0,1%
Vit.-K-Resorptionsstörung	1	0,1%
vWJS	23	2,2%

Diagramm 8: Art der Gerinnungsstörungen

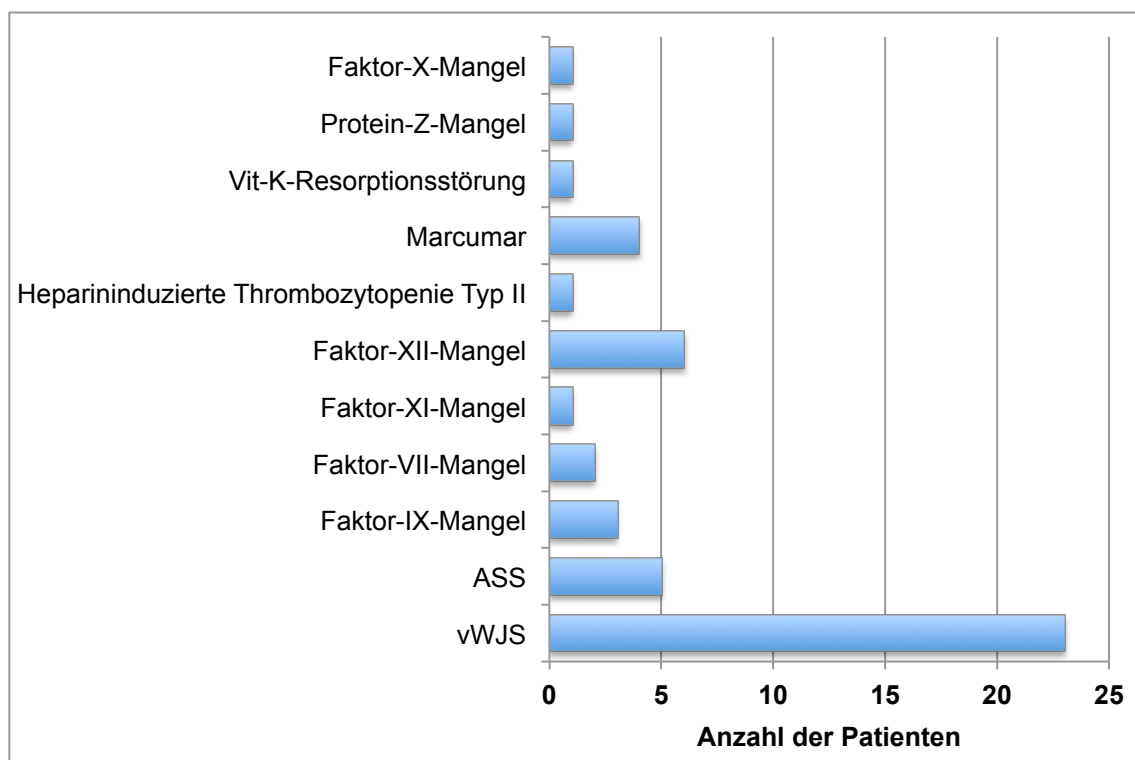
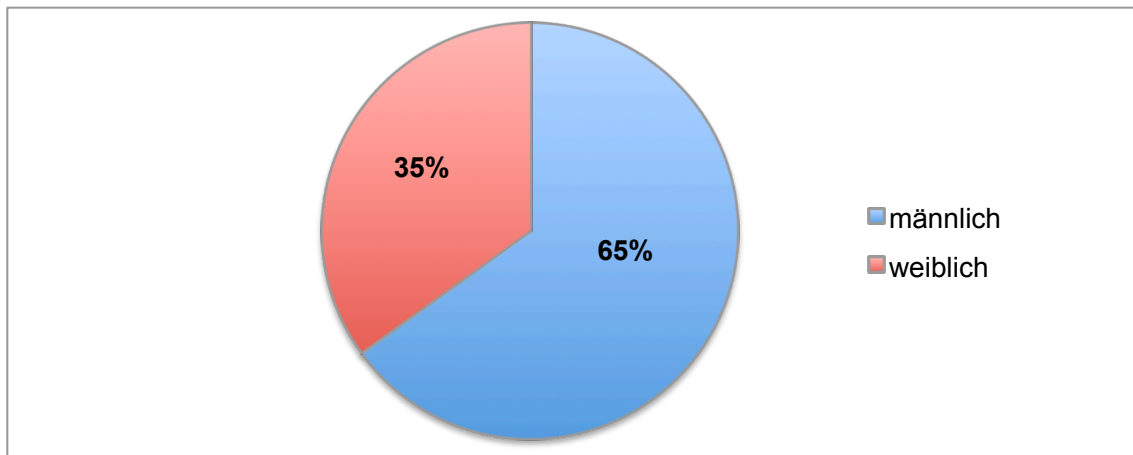
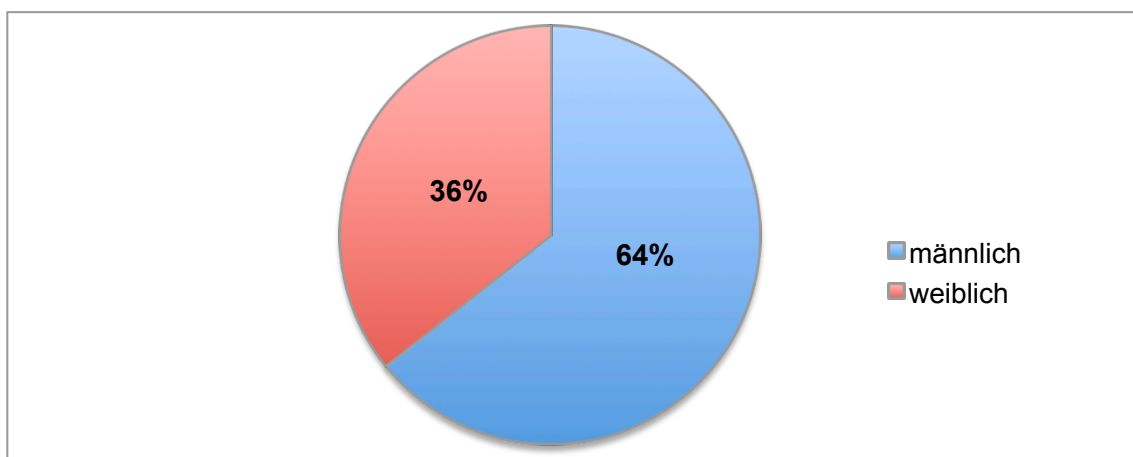


Diagramm 9: Geschlecht der Patienten mit Gerinnungsstörung

4.6 Analyse der Ergebnisse der Globaltests

Bei 56 (5,3%) der 1060 untersuchten Patienten wurden anhand der konventionellen präoperativen Gerinnungsanalyse – bestehend aus den Globaltests INR/Quick und aPTT – laboranalytisch abnorme Werte gemessen.

Mit einem Anteil von 64,3% (36 Patienten) bildeten die Patienten männlichen Geschlechts auch in dieser Gruppe die Mehrheit (Diagramm 10).

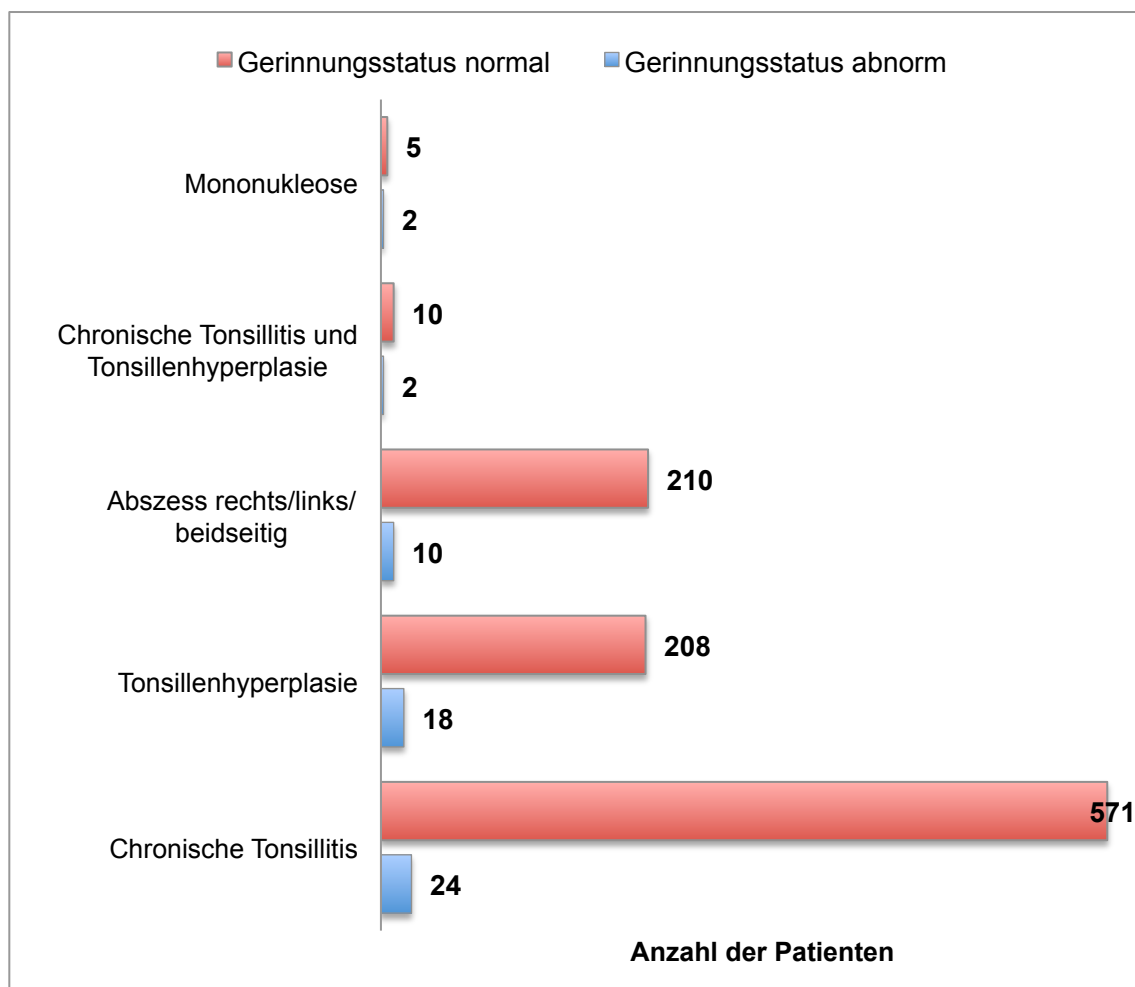
Diagramm 10: Geschlecht der Patienten mit abnormen Globaltestergebnissen

Stellt man die 56 Patienten mit einem abnormen Gerinnungsstatus in Bezug zu ihrer Indikation zur Tonsillektomie, so zeigt sich folgendes Verteilungsmuster: Bei 24 der Patienten (42,9%) lag eine chronische Tonsillitis vor, bei 18 (32,1%) eine Tonsillenhypertrophie und 10 (17,9%) litten an einem Retro- bzw. Peritonsillarabszess. Daraus folgt, dass nur 4% der Patienten mit chronischer Tonsillitis und 4% der Patienten mit

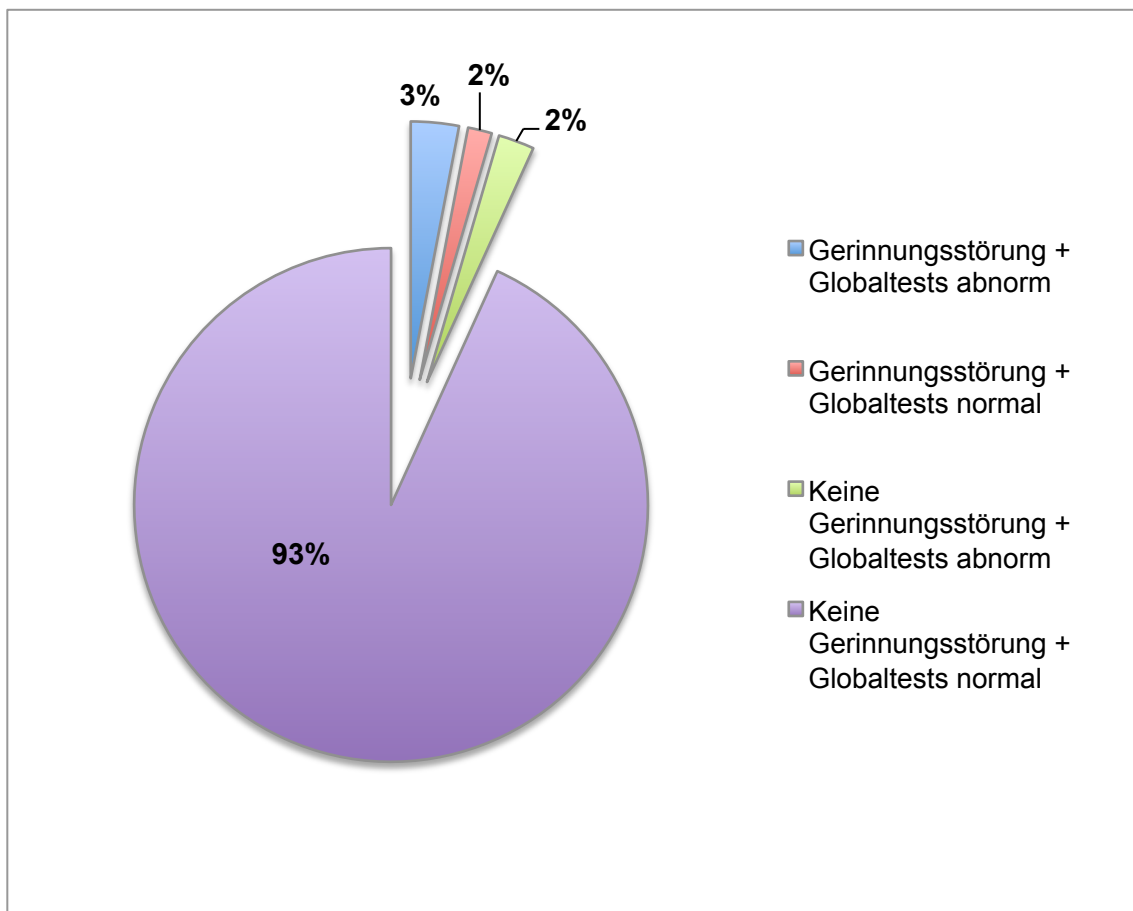
einem ein- oder beidseitigen Abszess auch abnorme Globaltestergebnisse aufwiesen. Dagegen hatten 8% der Patienten mit einer Tonsillenhypertrophie abnorme Ergebnisse bei der routinemäßigen präoperativen Gerinnungsuntersuchung.

Die Verteilung der Diagnosen (Indikation zur Tonsillektomie) in Bezug auf die Ergebnisse der präoperativ erfolgten konventionellen Gerinnungsuntersuchungen (Globaltests) kann Diagramm 11 entnommen werden.

Diagramm 11: Diagnose in Bezug auf den Gerinnungsstatus



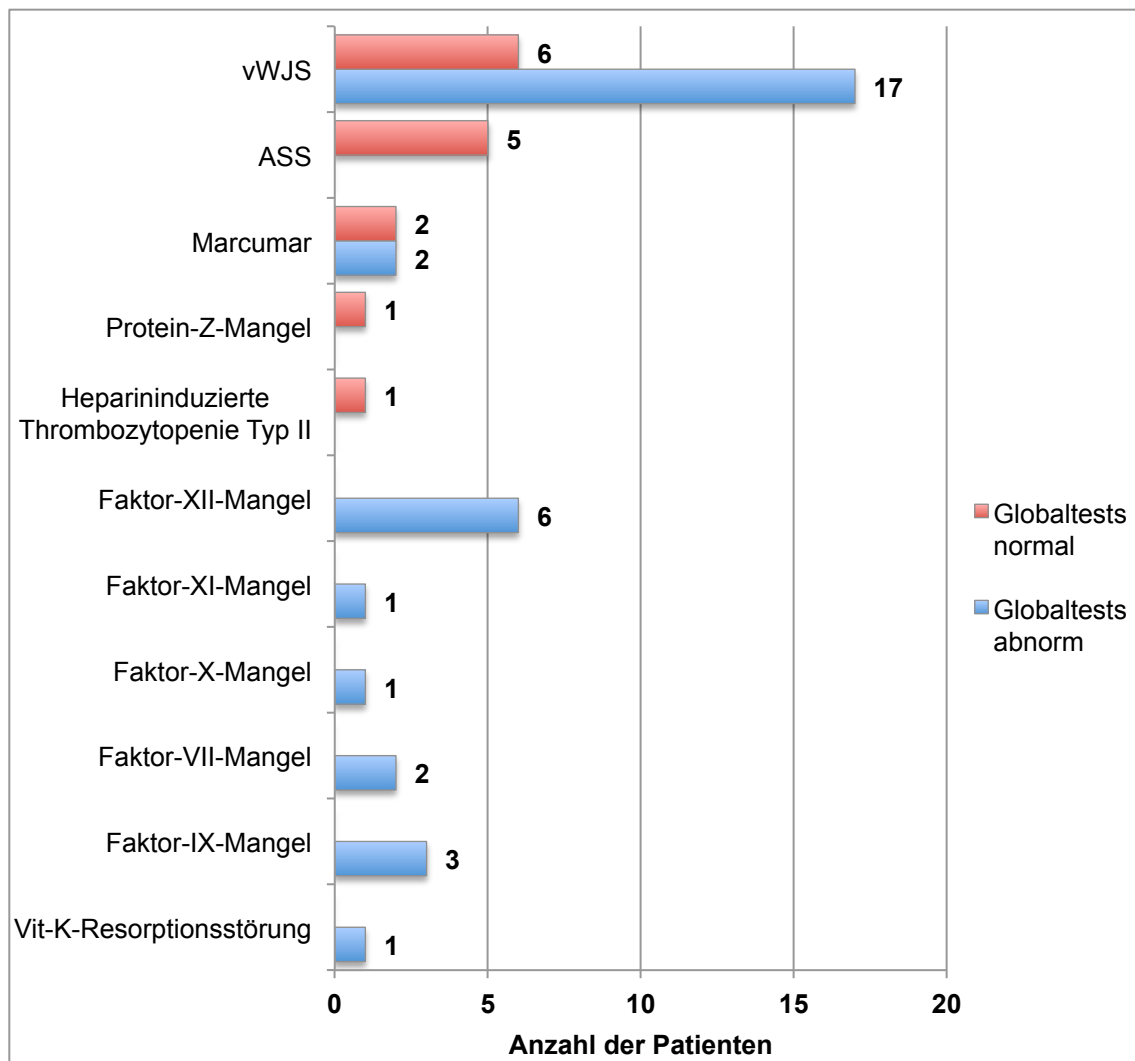
Unter den 56 (5,3%) Patienten mit laboranalytisch abnormem Gerinnungsstatus hatten 32 (57,1%) Patienten eine diagnostizierbare Gerinnungsstörung. Bei 24 (42,9%) Patienten konnte trotz verlängerter aPTT oder abnormem Quickwert bei der präoperativen Gerinnungsanalyse keine Gerinnungsstörung in der weiteren Untersuchung festgestellt werden. Dagegen wiesen 1004 (94,7%) Patienten Normwerte in der routinemäßigen Gerinnungsuntersuchung anhand der Globaltests auf, obwohl in dieser Gruppe bei 16 Patienten (1,6%) eine diagnostizierbare Gerinnungsstörung vorlag (vgl. Diagramm 12).

Diagramm 12: Ergebnisse der Globaltests bei allen diagnostizierbaren Gerinnungsstörungen

Insgesamt wiesen 32 der 48 Patienten (66,7%) mit einer Gerinnungsstörung abnorme Ergebnisse bei der routinemäßigen präoperativen Gerinnungsanalyse anhand der Globaltests auf. Bei 16 der Patienten mit nachgewiesener Gerinnungsstörung (33,3%) wurden bei der konventionellen Gerinnungsuntersuchung (Globaltests) Werte im laboranalytischen Normbereich gemessen.

Diagramm 13 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Gerinnungsstörungen, die durch eine verlängerte aPTT oder einen abnormen Quickwert bei den Globaltests auffällig wurden, im Verhältnis zu den Gerinnungsstörungen, die anhand der Globaltests nicht detektiert werden konnten. Deutlich wird, dass Patienten mit einem vWJS in 6 von 23 Fällen (26,1%) nicht anhand der routinemäßig durchgeführten Globaltests zu diagnostizieren waren. Abgesehen von den Patienten, die Antikoagulantien eingenommen hatten, führten die übrigen Gerinnungsstörungen bis auf einen Fall eines Protein-Z-Mangels zu abnormen Ergebnissen bei der präoperativen Untersuchung auf die Hämostase.

Diagramm 13: Gerinnungsstörung in Bezug auf Globaltestergebnisse



Der Vergleich des Kollektivs der Patienten mit Nachblutung mit dem Kollektiv der Patienten mit abnormen Ergebnissen der Globaltests zeigte, dass bei 11 (19,6%) von 56 Patienten eine Nachblutung auftrat. Bei 45 (80,4%) Patienten konnte trotz abnormer Globaltestergebnisse eine Tonsillektomie ohne postoperative Blutungskomplikation durchgeführt werden. Gleichzeitig bedeutet das, dass 113 (91,1%) der 124 Patienten mit Nachblutung Normwerte bei der präoperativen Gerinnungsanalyse aufwiesen. Vergleicht man die Nachblutungsrate des Kollektivs mit abnormem Gerinnungsstatus (19,6%) mit der Nachblutungsrate des Kollektivs mit normalem Gerinnungsstatus (11,3%), so ergibt sich für das Patientenkollektiv mit abnormem Gerinnungsstatus eine deutlich höhere Nachblutungsrate (Diagramm 14). Tabelle 7 zeigt diesen Zusammenhang. Die Auswertung des Chi-Quadrat-Testes ergibt einen p-Wert von 0,057 und somit einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Nachblutung und abnormen Ergebnissen bei der präoperativen Gerinnungsuntersuchung anhand von Globaltests.

Diagramm 14: Nachblutungsrate in Bezug auf den Gerinnungsstatus

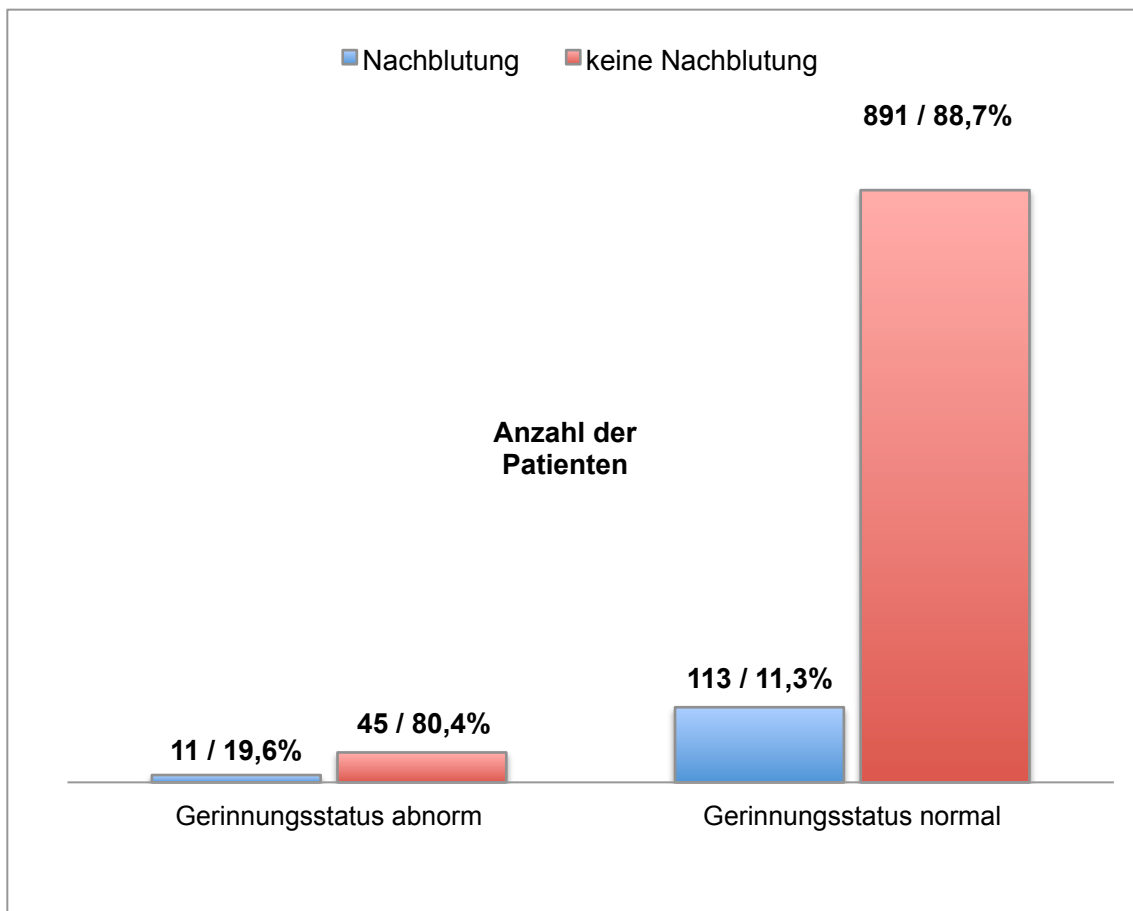


Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Nachblutung und Gerinnungsstatus

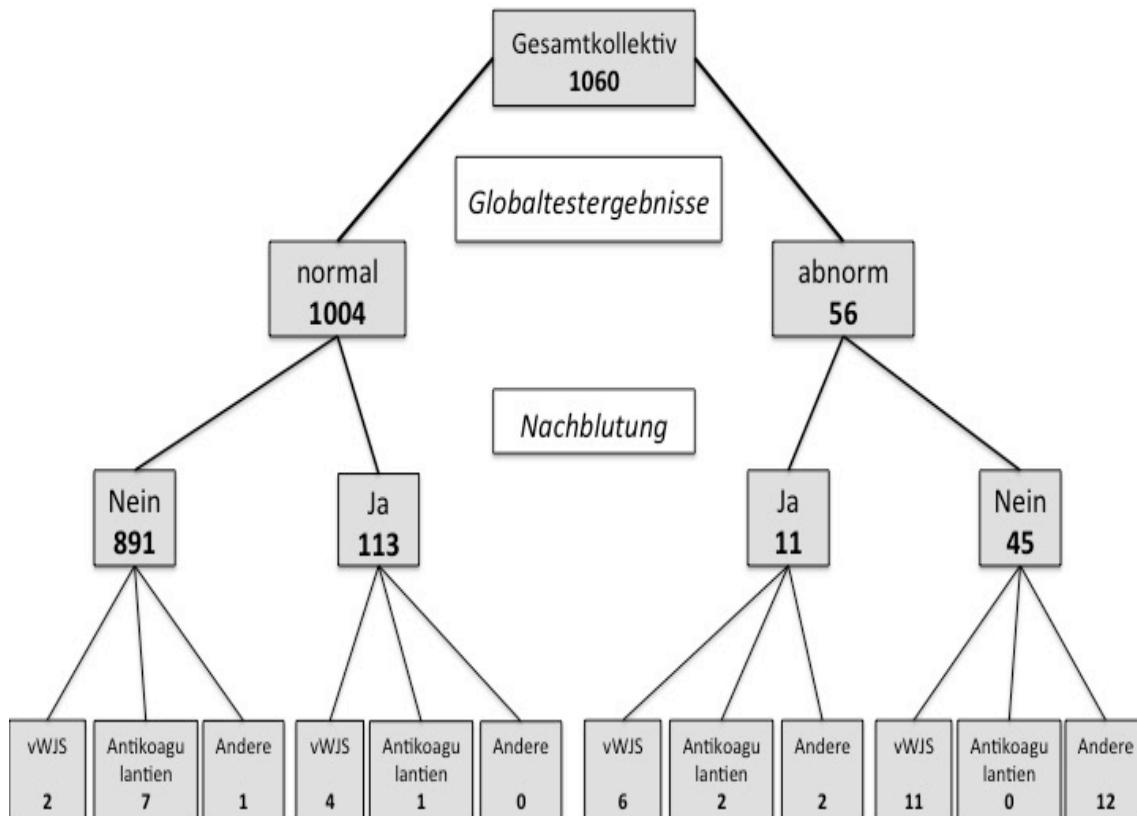
	Nachblutung		Keine Nachblutung			
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Summe	
Abnorm	11	19,6%	45	80,4%	56	100%
Normal	113	11,3%	891	88,7%	1004	100%
Summe	124	11,7%	936	88,3%	1060	100%

Bei den 11 Patienten mit abnormem Gerinnungsstatus und Nachblutung (19,6%) wurde ebenfalls der Schweregrad der Nachblutung erfasst. Von diesen Patienten wiesen 7 (63,6%) eine leichte und 4 (34,4%) eine schwere Nachblutung auf. 2 (18,2%) der 11 Patienten hatten eine zweite Nachblutung am 6. postoperativen Tag.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Nachblutung und dem Gerinnungsstatus ($p = 0,916$).

Setzt man nun die Ergebnisse aus der präoperativen Gerinnungsuntersuchung sowohl mit den Blutungsereignissen nach Tonsillektomie als auch mit den diagnostizierten Gerinnungsstörungen in Zusammenhang, so ergibt sich folgende schematische Darstellung (Diagramm 15):

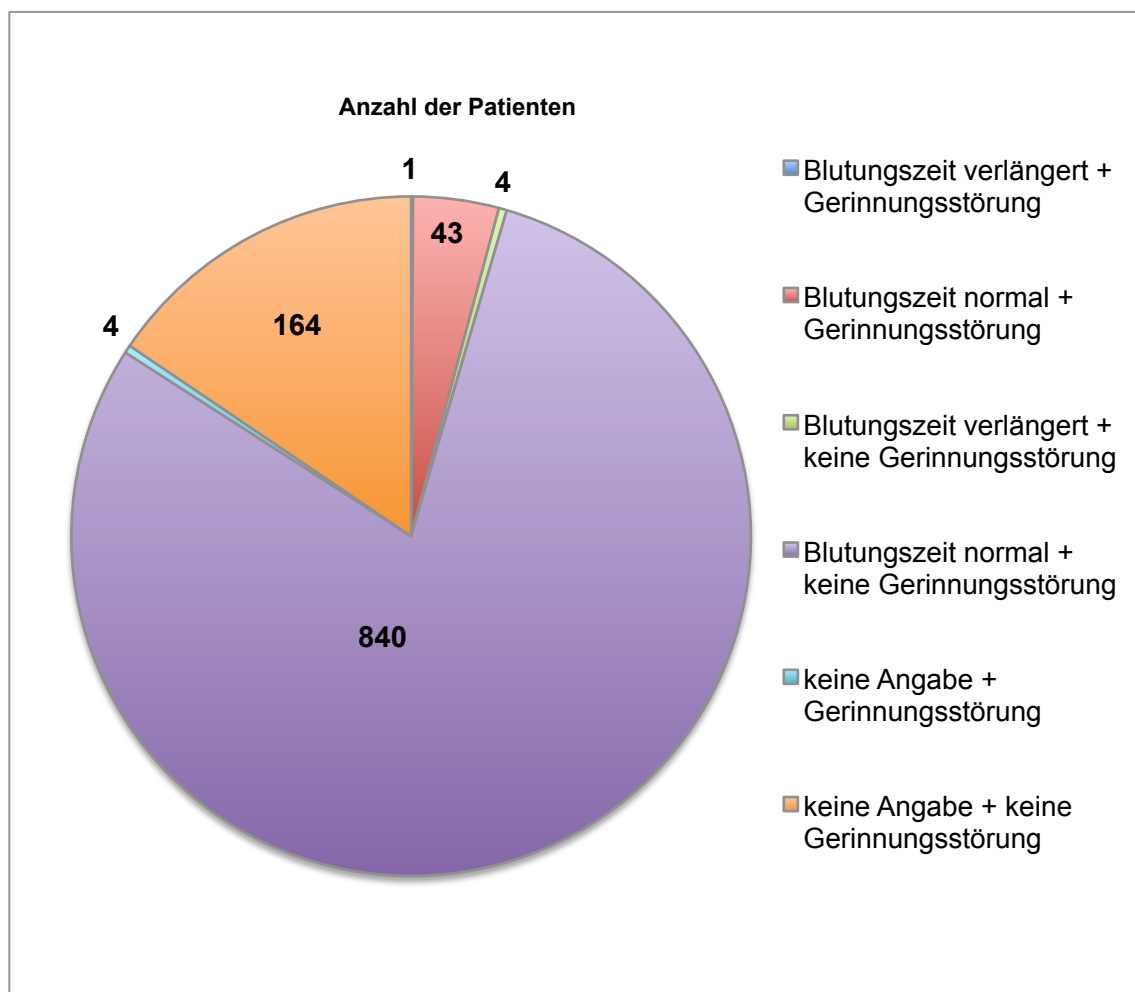
Diagramm 15: Zusammenhang zwischen Globaltestergebnissen, Nachblutung und Gerinnungsstörung



4.7 Analyse der Blutungszeit

Die Bestimmung der Blutungszeit war nicht bei allen Patienten der Studie möglich, da bei einigen Notfallpatienten, welche vorwiegend Retro- bzw. Peritonsillarabszesse aufwiesen, keine Messung durchgeführt werden konnte. Bei 888 (83,8%) der Patienten erfolgte eine Bestimmung der Blutungszeit. Lediglich 5 (0,6%) dieser Patienten wiesen eine gegenüber den Normwerten verlängerte Blutungszeit auf. Nur einer (0,8%) der 124 Patienten mit Nachblutung hatte eine verlängerte Blutungszeit. Bei diesem Patienten war bei weiteren Untersuchungen der Hämostase keine Gerinnungsstörung diagnostizierbar. Bei einem Patienten mit auffälliger Blutungszeit zeigten sich ebenfalls abnorme Ergebnisse bei den Globaltests. Hierbei handelte es sich um einen Patienten unter Therapie mit Marcumar, bei dem die Störung der Hämostase folglich präoperativ bekannt war (Diagramm 16).

Diagramm 16: Gerinnungsstörung in Bezug auf die Blutungszeit



4.8 Korrelation der Tonsillektomienachblutung mit der Blutgerinnungsstörung

Im Patientenkollektiv der Patienten mit einer postoperativen Blutung sollte nun untersucht werden, ob das Nachblutungsereignis mit einer Gerinnungsstörung in Bezug gesetzt werden kann. Bei 48 (4,5%) Patienten im Untersuchungskollektiv konnte eine Gerinnungsstörung diagnostiziert werden. 15 (31,3%) dieser Patienten erlitten eine Nachblutung. Bei 33 (68,7%) Patienten mit diagnostizierbarer Gerinnungsstörung verliefen die Tonsillektomie und die nachfolgende Wundheilung ohne Komplikation.

Diagramm 17: Nachblutungsrate bei Patienten mit Gerinnungsstörung

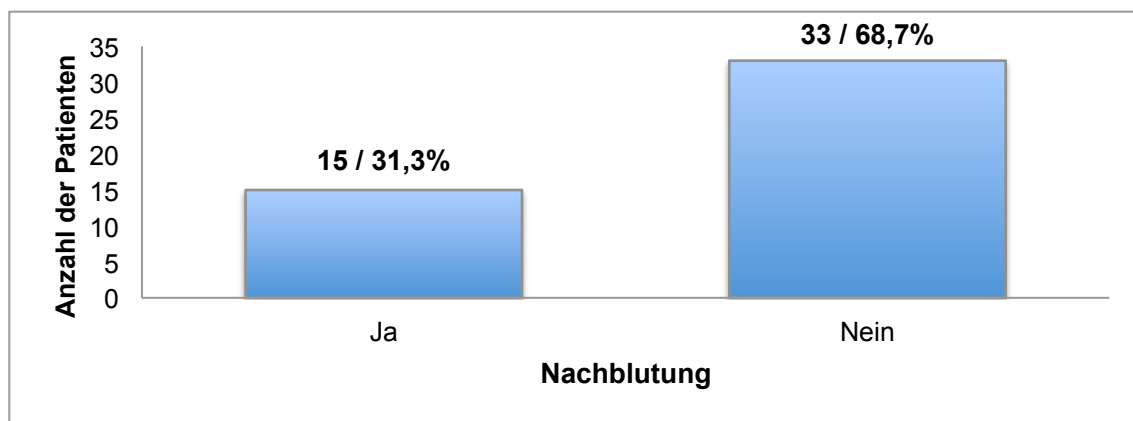


Diagramm 18: Nachblutungsrate bei Patienten ohne Gerinnungsstörung

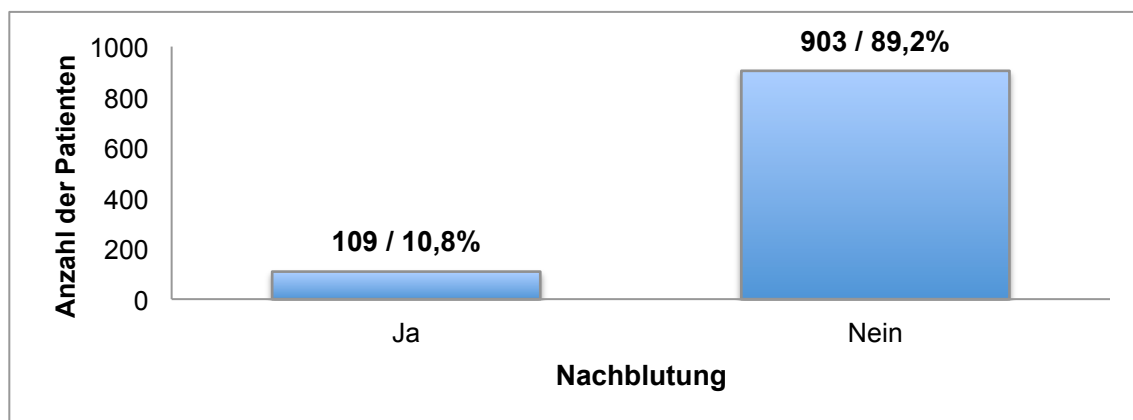


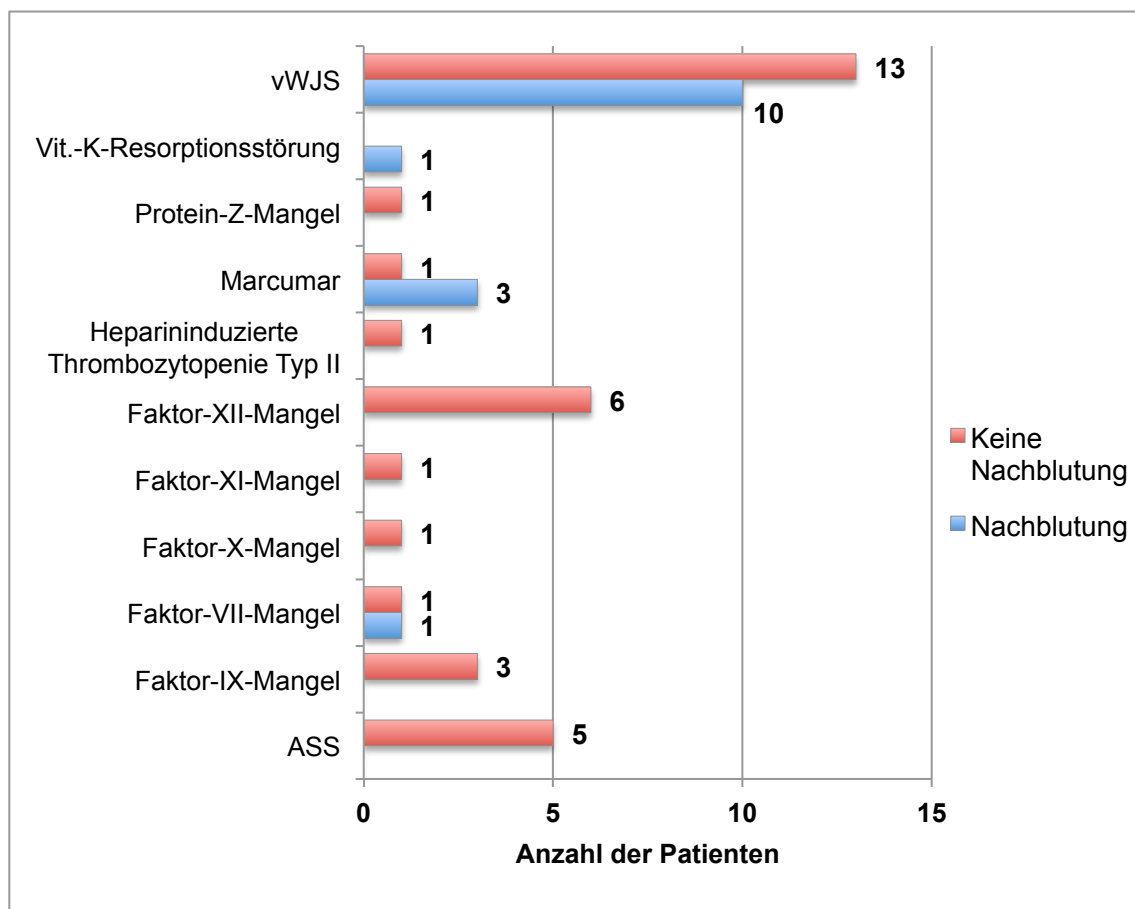
Diagramm 17 zeigt die Nachblutungsrate im Kollektiv der Patienten mit Gerinnungsstörung. Im direkten Vergleich dazu ist in Diagramm 18 die Nachblutungsrate im Kollektiv der Patienten ohne diagnostizierbare Gerinnungsstörung dargestellt. Ersteres weist mit 31,3% eine deutlich höhere Nachblutungsrate auf (31,3% vs. 10,8%; Tabelle 8). Der Chi-Quadrat-Test ergibt einen p-Wert von unter $p < 0,001$, welcher auf einen statistisch eindeutigen Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörung und Nachblutung hinweist.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörung und Nachblutung

		Nachblutung		Keine Nachblutung			
Gerinnungsstörung	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Summe		
Ja	15	31,3%	33	68,7%	48	100%	
Nein	109	10,8%	903	89,2%	1012	100%	
Summe	124	11,7%	936	88,3%	1060	100%	

Weiterführend wurde untersucht, welche Gerinnungsstörungen die Patienten mit einer Nachblutung aufwiesen (Diagramm 19). Unter den 15 Patienten mit Gerinnungsstörung und Nachblutung lag bei 10 Patienten (66,7%) das vWJS vor. Bei 3 Patienten (20%) war Marcumar die Ursache für eine Pathologie der Gerinnung. Ein Patient (6,5%) konnte mit einem Faktor-VII-Mangel und ein weiterer mit einer Vitamin-K-Resorptionsstörung diagnostiziert werden.

Diagramm 19: Korrelation der Art der Gerinnungsstörung mit der Nachblutung



4.9 Nachblutungshäufigkeit bei primär bekannter versus sekundär diagnostizierter Blutgerinnungsstörung

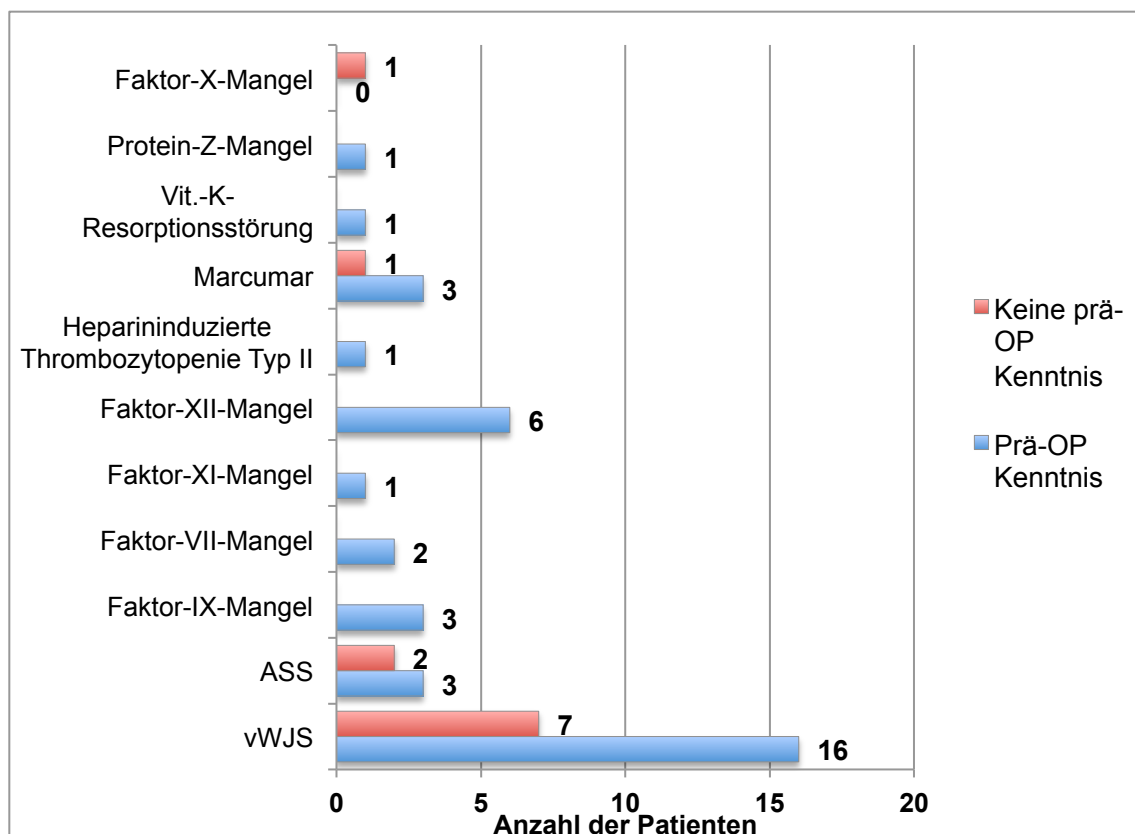
Im Hinblick auf die präventive Wirksamkeit ist weiterhin von Interesse, ob bei den Patienten mit Nachblutung und Gerinnungsstörung diese präoperativ erfasst wurde.

Bei 37 der 48 Patienten mit Gerinnungsstörung (77%) war diese präoperativ bekannt. Davon waren 13 (35,1%) weiblich und 24 (64,9%) männlich. Bei 11 Patienten (23%) wurde eine Gerinnungsstörung erst postoperativ diagnostiziert.

Unter den 37 Patienten mit präoperativ bekannter Gerinnungsstörung hatten 7 (18,9%) eine Nachblutung. Davon litten 3 (42,9%) am vWJS und 2 Patienten (28,6%) nahmen Marcumar ein. Ein weiterer hatte einen Faktor-VII-Mangel und einer eine Vitamin-K-Resorptionsstörung. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten trotz möglicher adäquater Präventionsmaßnahmen eine Nachblutung nicht verhindert werden konnte. 30 Patienten mit präoperativ diagnostizierter Gerinnungsstörung (81,1%) erlitten keine Nachblutung.

Unter den 11 Patienten, bei denen erst postoperativ eine Gerinnungsstörung diagnostiziert werden konnte, hatten 8 (72,7%) eine Nachblutung. 7 (87,5%) dieser 8 Patienten konnten in der weiterführenden Gerinnungsanalyse mit einem vWJS diagnostiziert werden.

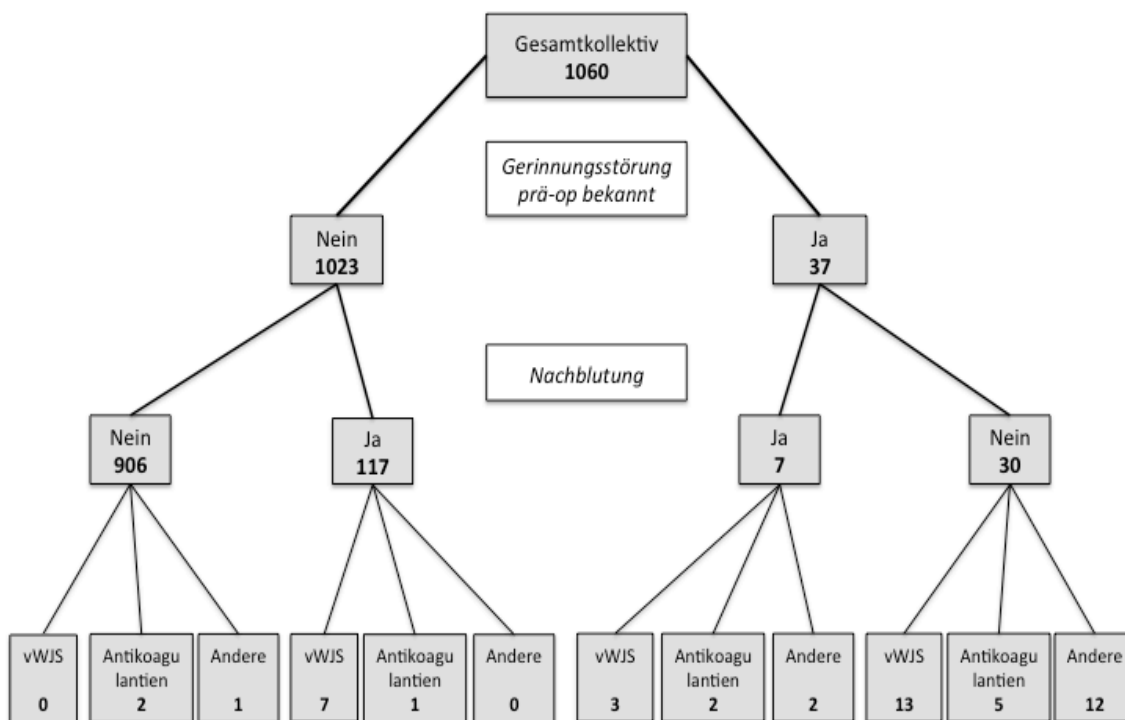
Diagramm 20: Präoperative Kenntnis der Gerinnungsstörung



In Diagramm 20 ist dargestellt, welche Gerinnungsstörungen präoperativ erfasst und welche erst postoperativ diagnostiziert wurden. Deutlich wird, dass es sich bei den postoperativ diagnostizierten Gerinnungsstörungen hauptsächlich um Patienten unter Therapie mit Antikoagulantien oder mit einem vWJS handelte. Von allen aufgetretenen Faktorenmangelstörungen konnte lediglich ein Faktor-X-Mangel nicht präoperativ ermittelt werden.

Die oben beschriebene Verteilung aller Gerinnungsstörungen in Bezug zu allen Nachblutungen wird in Diagramm 21 in Relation zum Gesamtkollektiv gezeigt. Hier sei noch einmal festgehalten, dass bei Patienten mit Normwerten bei den Globaltests und ohne Nachblutung keine weiterführenden Gerinnungsanalysen durchgeführt wurden.

Diagramm 21: Zusammenhang zwischen Nachblutung, präoperativer Kenntnis der Gerinnungsstörung und Art der Gerinnungsstörung



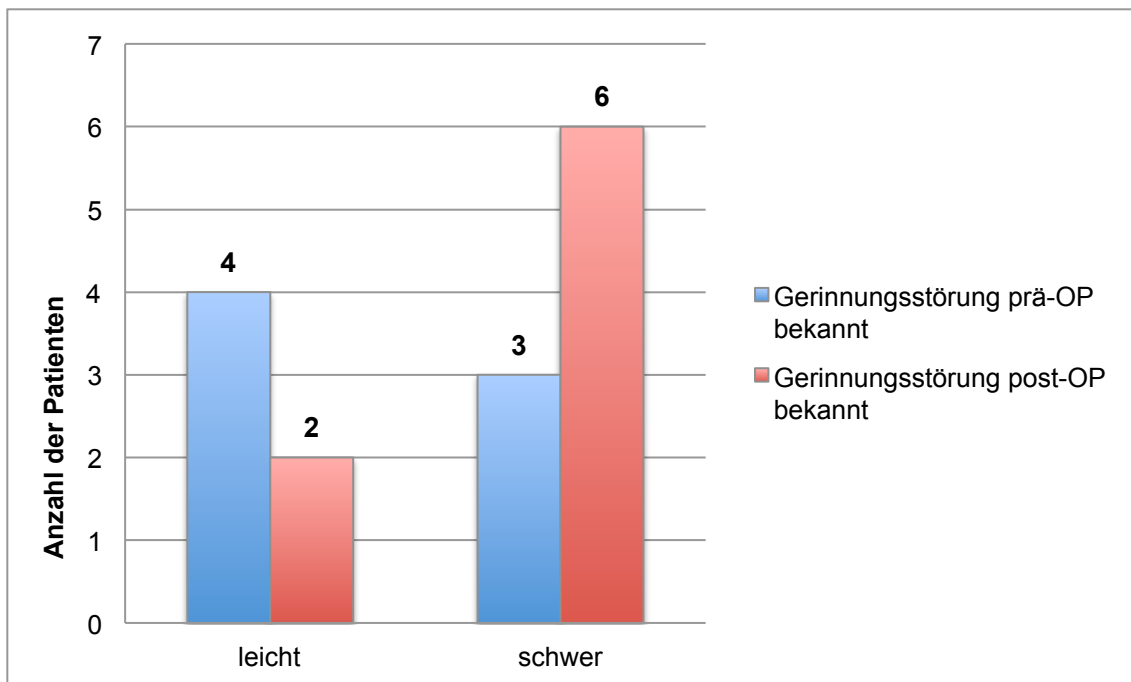
Es erfolgte weiterhin eine Analyse des Patientenkollektivs mit prä- bzw. postoperativ diagnostizierter Gerinnungsstörung in Bezug auf den Zeitpunkt und den Schweregrad der aufgetretenen Nachblutung.

Von den 7 Patienten mit Nachblutung und präoperativer Kenntnis über eine Gerinnungsstörung trat bei 4 (57,1%) eine leichte und 3 (42,9%) Patienten eine schwere Nachblutung auf. Unter den 8 Patienten mit einer Nachblutung und erst postoperativer Kenntnis über eine vorliegende Gerinnungsstörung trat bei 6 Patienten (75%) eine schwere Nachblutung auf, die operativ beherrscht werden musste. Bei 2 Patienten

(25%) kam es zu einer leichten Nachblutung. Tendenziell scheint somit, bei allerdings sehr geringen Fallzahlen, ein Zusammenhang zwischen der präoperativen Kenntnis über eine Gerinnungsstörung und dem Schweregrad der Nachblutung zu bestehen.

Das Diagramm 22 zeigt den Vergleich des Schweregrades der Nachblutung bei präoperativer Kenntnis über eine Gerinnungsstörung mit dem Schweregrad der Nachblutung bei postoperativ diagnostizierter Gerinnungsstörung.

Diagramm 22: Schweregrad der Tonsillektomienachblutung bei prä-OP-Kennntnis vs. post-OP-Kennntnis der Gerinnungsstörung



Mehrfachblutungen kamen bei 17 Patienten (1,6%) des Gesamtkollektivs vor. Bei einem dieser 17 Patienten (5,9%) bestand präoperativ die Kenntnis über eine Gerinnungsstörung. Seine zweite Nachblutung konnte konservativ behandelt werden und war somit als leicht einzustufen. Sie ereignete sich am 6. postoperativen Tag.

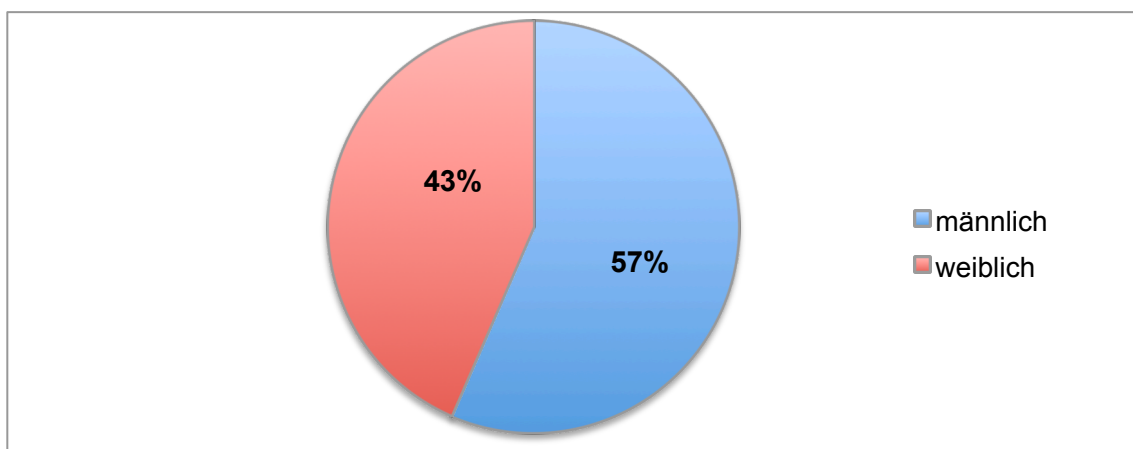
Bei 16 Patienten mit einer zweiten Nachblutung (94,1%) bestand keine präoperative Kenntnis über eine Gerinnungsstörung. Unter diesen 16 Patienten konnte in 2 Fällen (12,5%) postoperativ in der detaillierten Gerinnungsanalyse eine Gerinnungsstörung festgestellt werden. Beide Patienten hatten das vWJS. Einer von ihnen erlitt eine schwere Nachblutung am OP-Tag und eine weitere leichte Nachblutung am 12. postoperativen Tag. Der andere Patient hatte eine leichte Nachblutung am 3. postoperativen Tag und eine weitere schwere Nachblutung am 6. postoperativen Tag.

4.10 Vorkommen des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms

Mit 23 Fällen, entsprechend einem Anteil von 2,2% an der Gesamtzahl der Patienten, war das vWJS die häufigste diagnostizierbare Gerinnungsstörung im Studienkollektiv. Wegen der besonderen Bedeutung dieser Gerinnungsstörung in unserer Untersuchung wird das vWJS in diesem Kapitel separat behandelt.

48 Patienten (4,5%) hatten nachweislich eine Blutgerinnungsstörung. Unter diesen 48 Patienten litten 23 (47,9%) an einem vWJS. Darunter waren 13 Patienten männlichen Geschlechts (56,5%) (Diagramm 23).

Diagramm 23: Geschlechterverteilung der Patienten mit vWJS

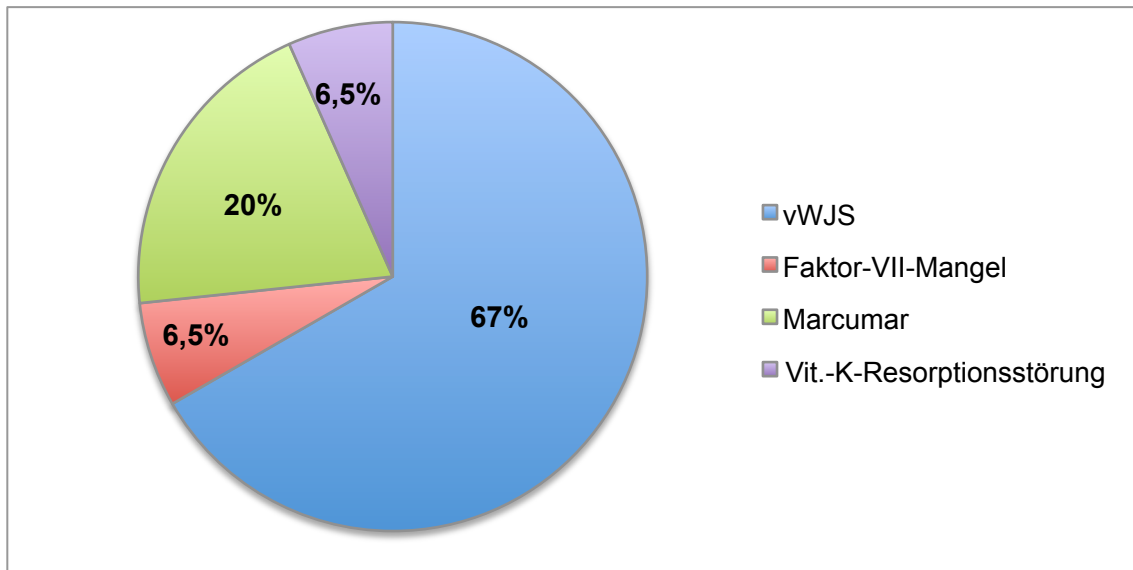


Auch in der Gruppe der Patienten mit einer Nachblutung und einer diagnostizierbaren Gerinnungsstörung machte das vWJS den Hauptanteil aus. Insgesamt trat bei 15 der 48 Patienten mit diagnostizierbarer Gerinnungsstörung (31,3%) eine Nachblutung auf. 10 dieser 15 Patienten (66,7%) hatten das vWJS. Die Verteilung der Gerinnungsstörungen, bei denen es zu einer Nachblutung kam, zeigt Diagramm 24.

17 (73,9%) der 23 Patienten mit einem diagnostizierten vWJS hatten abnorme Ergebnisse bei der konventionellen präoperativen Gerinnungsanalyse – bestehend aus den Globaltests Quick/INR und aPTT (s. Diagramm 25). Bei 6 (26,1%) lieferte diese routinemäßig durchgeführte Gerinnungsanalyse keinen Hinweis auf die Gerinnungsstörung. Davon erlitten 4 (66,7%) eine Nachblutung.

Insgesamt trat bei 10 von 23 Patienten mit einem vWJS eine Nachblutung nach Tonsillektomie auf. Das entspricht einer Nachblutungsrate von 43,5% in diesem Patientenkollektiv. Patienten mit vWJS weisen also gegenüber den anderen untersuchten Patientenkollektiven mit Abstand die höchste Nachblutungsrate auf.

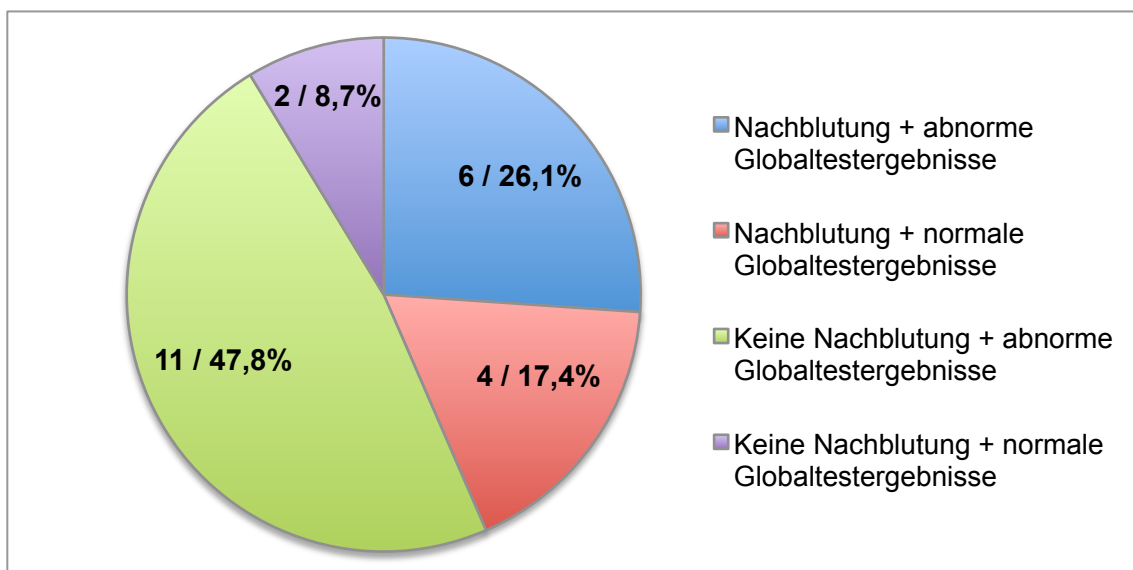
Diagramm 24: Relative Verteilung der Nachblutung in Bezug auf die Gerinnungsstörung



Bei Betrachtung aller 10 Patienten mit Nachblutung und dem vWJS zeigt sich, bezogen auf den Schweregrad, eine gleichmäßige Verteilung. 5 Patienten (50%) hatten eine schwere und 5 (50%) eine leichte Nachblutung. Bei 2 von 10 Patienten mit vWJS (20%) trat eine Mehrfachblutung auf. Das ergibt einen Anteil von 11,8% an allen Fällen von Mehrfachblutungen (17).

Insgesamt wiesen nur 3 (17,6%) der 17 Patienten mit Mehrfachblutung eine Gerinnungsstörung auf. Das bedeutet, dass auch in dieser Gruppe, wenn auch bei sehr kleinen Fallzahlen, die Patienten mit dem vWJS mit einem Anteil von 66,7% (2) überwiegen.

Diagramm 25: Patienten mit vWJS in Bezug auf Globaltestergebnisse und Nachblutung



5 Diskussion

Die Nachblutung stellt, trotz der in den vergangenen Jahren veränderten Operations- und Narkosetechniken sowie der präoperativen Gerinnungsdiagnostik, nach wie vor das häufigste und gefährlichste Operationsrisiko der Tonsillektomie dar. Dabei sind ihre Ursachen multipel (Windfuhr et al., 2015).

In der vorliegenden Arbeit wird die Fragestellung bearbeitet, zu welchem Anteil sich bei Patienten mit einer Blutungskomplikation nach bzw. während einer Tonsillektomie eine Koagulopathie als mögliche Ursache der Blutung findet. Darüber hinaus soll diskutiert werden, ob die präoperative Kenntnis einer erhöhten Blutungsneigung Einfluss auf das Nachblutungsrisiko hat und ob dieses Risiko mittels routinemäßig durchgeführter Gerinnungsuntersuchungen – bestehend aus den Globaltests Quick/INR, aPTT und der Blutungszeit – vor einer Tonsillektomie zu minimieren ist.

In der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Gießen wird die entsprechende Basisuntersuchung (Globaltest: Quick/INR, aPTT) der plasmatischen Gerinnung sowie eine Messung der Blutungszeit routinemäßig vor einer Tonsillektomie durchgeführt. Dadurch soll präoperativ eine erhöhte Blutungsneigung aufgedeckt und einer dadurch bedingten Nachblutung vorgebeugt werden. In der vorliegenden Literatur ist allerdings weder ein hinreichender Beleg für den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Blutungsneigung und einem erhöhten Nachblutungsrisiko bei Tonsillektomien zu finden, noch wird hinreichend belegt, dass konventionelle Gerinnungsanalysen tatsächlich das Nachblutungsrisiko minimieren können.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie soll zudem die Bedeutung der routinemäßig durchgeführten Gerinnungsuntersuchungen bezüglich der Prädiktion eines postoperativen Blutungsereignisses nach Tonsillektomie untersucht werden.

Die der Studie zugrunde liegenden Basisdaten decken sich größtenteils mit anderen Untersuchungen zur Tonsillektomienachblutung, sodass von einem „Normalkollektiv“ auszugehen ist. Lediglich die Nachblutungsrate von 11,7% (124/1060) liegt insgesamt im oberen Bereich der bisher bekannten Daten, wobei die Angaben in der Literatur von unter 1% bis über 20% variieren (Windfuhr et al., 2001a; Noon et al., 2003; Günzel et al., 2004; Heidemann et al., 2009; Hessén Söderman et al., 2011; Sarny et al., 2011). Ein Grund für die relativ hohe Blutungsrate im vorliegenden Patientenkollektiv ist möglicherweise, dass in der vorliegenden Studie jede – auch eine spontan sistierende – Blutung unabhängig von ihrer Intensität in die Bewertung mit einbezogen wurde.

Der Zeitpunkt der Nachblutung deckt sich in den vorliegenden Häufigkeiten mit den Daten aus der Literatur (Windfuhr et al., 2001a; Windfuhr et al., 2002; Alexander et al., 2004; Günzel et al., 2004; Windfuhr et al., 2005; Attner et al., 2009; Amir et al., 2012). Es sind mit 10,5% der Nachblutungen ein Häufigkeitsgipfel am OP-Tag selbst sowie zwei weitere am 5. (12,1%) und am 6. (16%) postoperativen Tag zu finden. Letzterer wird am ehesten als „Lösungsblutung“ bei Ablösen der Wundbeläge interpretiert.

Die Auswertung der Verteilung der singulären Nachblutungen, bezogen auf die Indikationsstellung zur Tonsillektomie, zeigte in der vorliegenden Untersuchung keine Abhängigkeit der relativen Häufigkeit einer Nachblutung von der Diagnose. Bei den Mehrfachblutungen bestand ein höheres Nachblutungsrisiko bei Patienten mit Peri- bzw. Retrotonsillarabszessen. Dieses Ergebnis überrascht aufgrund der deutlich erhöhten Durchblutung bei infiziertem Wundgebiet nicht und wird in der Literatur bestätigt (Sarny et al., 2011).

Bei der Interpretation der oben genannten Fragestellung nach dem Gerinnungsstatus des Gesamtkollektivs konnten anhand der konventionellen präoperativen Gerinnungsanalyse bei insgesamt 56 Patienten (5,3%) abnorme Werte im Rahmen der laboranalytisch vorgegebenen Referenzbereiche gemessen werden. Darunter hatten 32 Patienten (57,1%) tatsächlich eine diagnostizierbare Gerinnungsstörung. Bei den verbleibenden 24 Fällen (42,9%) konnte in der detaillierten Gerinnungsanalyse keine bekannte Koagulopathie festgestellt werden. Bei 1004 Patienten (94,7%) ergab die präoperativ durchgeführte hämostaseologische Routinediagnostik keinen Hinweis auf eine Gerinnungsstörung. Davon litten dennoch 16 Patienten (1,6%) trotz regelrechter Gerinnungsparameter an einer bekannten Gerinnungsstörung mit einer Pathologie einzelner Faktoren oder an einer medikamentös bedingten Störung der Hämostase. Insgesamt konnte bei 48 der 1060 Patienten (4,5%) eine Gerinnungsstörung prä- bzw. postoperativ diagnostiziert werden. In dieser Gruppe hatten 32 Patienten (66,7%) auffällige Parameter bei der präoperativen Routinediagnostik. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass anhand der routinemäßig durchgeführten Gerinnungsuntersuchungen – bestehend aus den Globaltests Quick/INR und aPTT – bei auffälligen Werten zumindest in mehr als der Hälfte der Fälle tatsächlich ein Hinweis auf eine Koagulopathie vorliegt. Regelrechte Werte hingegen maskieren nur selten (in der vorliegenden Untersuchung nur in rund 2 von 100 Fällen, 1,6%) eine dennoch vorliegende Gerinnungsauffälligkeit. Unter den 56 Patienten mit abnormen Werten bei der hämostaseologischen Routineuntersuchung erlitten weiterhin 11 (19,6%) Patienten eine Nachblutung. Diese Nachblutungsrate liegt über der Nachblutungsrate von 11,7% des Gesamtkollektivs, mit einem relativen Risiko von 1,68 (vgl. Kap. 4.6).

Die zugrunde liegende Fragestellung, ob die konventionelle Gerinnungsuntersuchung (Globaltests Quick/INR und aPTT) eine Gerinnungsstörung oder Nachblutung vorher-sagen kann, wird in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert.

Zagólski et al. untersuchten 222 Patienten, bei denen die aPTT, der Quickwert und die Blutungszeit ermittelt wurden. Weiterhin wurde eine gezielte Blutungsanamnese er-hoben. Keiner der insgesamt 16 Patienten mit einer Nachblutung wies präoperative Auffälligkeiten in der hämostaseologischen Laboruntersuchung auf, während 6 Patien-ten in der Blutungsanamnese kleinere Auffälligkeiten (erhöhte Hämatombildung, rezidivierende Epistaxis etc.) zeigten. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die hämostaseologische Routinediagnostik (Globaltests) im Gegensatz zur Anamnese keine Prädiktion für ein Blutungsereignis ermöglicht. Eine Untersuchung auf Gerin-nungspathologien erfolgte jedoch nicht (Zagólski et al., 2010).

Krishna und Lee führten eine Metaanalyse unter Berücksichtigung von 4 prospektiven Studien mit insgesamt 3384 Patienten bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Nachblutung bei Tonsillektomien und dem Vorhersagewert von präoperativen Ge-rinnungsuntersuchungen durch. Darin zeigten 8,7% der Patienten eine Nachblutung und abnorme Ergebnisse bei den präoperativen hämostaseologischen Analysen. 3,3% zeigten eine Nachblutung und normale Parameter bei der präoperativen Gerinnungs-untersuchung. Die Analyse deckte eine geringe Sensitivität und einen geringen positi-ven Vorhersagewert der präoperativen Gerinnungsuntersuchungen für eine postopera-tive Blutung auf. Die Autoren schlossen daraus, dass die Sensitivität der hämostase-ologischen Routinediagnostik zu gering ist, um eine präoperative routinemäßige Durch-führung der Globaltests vor Tonsillektomien zu rechtfertigen (Krishna et al., 2001).

In einer Untersuchung der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Mainz wurden 92 Patienten bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Nachblutungsrisi-ko und einer Gerinnungsstörung untersucht. Präoperativ wurde neben den Globaltests – aPTT, Quick-Wert sowie der Blutungszeit – auch eine Spezialgerinnungsdiagnostik durchgeführt (vWF:AG, vWF:RCo, vWF:AG/vWF:RCo, Faktor XIII, PFA 100TM ADP, PFA 100TM Epinephrin). Patienten mit positiver Blutungsanamnese oder prädiagnos-tisch bekannter Gerinnungsstörung wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei Pati-enten mit laboranalytisch abnormen Werten in den oben beschriebenen Globaltests bzw. der weiterführenden Gerinnungsdiagnostik wurden keine besonderen Maßnah-men getroffen. Alle Patienten wurden mit der gleichen Operationsmethode behandelt. Bei Patienten mit Faktor-XIII-Mangel wurde intra- oder präoperativ kein Faktor XIII ver-abreicht. Lediglich 2 Patienten mit einem vWJS erhielten präoperativ Desmopressin-

acetat. Beide bluteten dennoch nach und mussten nochmals mit Desmopressinacetat behandelt werden. Im Studienkollektiv fand sich eine Nachblutungsrate von 20,7%. 12 der 92 Patienten (13%) wiesen eine Gerinnungsstörung auf. Darunter erlitten 4 (30%) eine Nachblutung. Bei 2 dieser Patienten (50%) konnte ein vWJS und bei 2 weiteren ein Faktor-XIII-Mangel diagnostiziert werden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nachblutungen und den ermittelten Gerinnungsstörungen festgestellt werden. Dennoch wurde festgehalten, dass Patienten mit Gerinnungsstörung tendenziell häufiger nachbluteten als das Gesamtkollektiv. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine routinemäßige präoperative Gerinnungsanalyse das Nachblutungsrisiko bei Tonsillektomien nicht minimiert (Papasprou et al., 2012).

2012 erschien eine Studie der Universität Graz ausschließlich über erwachsene Patienten mit Tonsillektomie. Insgesamt wurde bei 3041 Patienten eine Blutungsanamnese erhoben. 98,6% durchliefen eine präoperative Gerinnungsanalyse (aPTT, PT). Weiterhin wurde auf den vWF und die Faktoren V, VII, VIII, IX, XII untersucht. Bei einer Nachblutungsrate von 16% wurde letztendlich festgestellt, dass nur 3% aller Patienten (94/3041) abnorme Ergebnisse in der Gerinnungsanalyse aufwiesen. Gleichzeitig verdoppelte sich jedoch bei einer bestehenden Gerinnungsstörung das Nachblutungsrisiko. Eine positive Blutungsanamnese bei erwachsenen Patienten hatte indes einen deutlich höheren Aussagewert für das Erkennen von Gerinnungsstörungen als die Laboruntersuchungen der Gerinnung. Schlussfolgernd wurde festgehalten, dass eine positive Blutungsanamnese ein wichtiger Hinweis für eine bestehende Gerinnungsstörung sein kann (Sarny et al., 2012).

Auch Asaf und Reuveni kamen in einer ähnlichen Studie mittels Untersuchung des Gerinnungsstatus (PT, PTT, INR) und Erhebung der Gerinnungsanamnese bei 416 Kindern, an denen eine Tonsillektomie und Adenotomie durchgeführt wurde, zum gleichen Ergebnis. Sie stellten eine geringe Sensitivität und einen geringen positiven Vorhersagewert der o.g. Gerinnungsuntersuchungen für eine Blutungskomplikation nach Tonsillektomie und Adenotomie fest. Die Indikation zur Durchführung solcher Globaltests beschränkten die Autoren auf Patienten mit positiver Blutungsanamnese (Asaf et al., 2001).

An der Kinderklinik in Boston wurde 2008 eine retrospektive Studie über Nachblutungen bei 7730 pädiatrischen Patienten durchgeführt. Die Autoren schlussfolgerten aus den Ergebnissen, dass sowohl bei einer positiven Blutungsanamnese als auch bei abnormen Ergebnissen in der präoperativen Routineuntersuchung der Gerinnung ein erhöhtes Nachblutungsrisiko besteht und es in diesen Fällen auch sinnvoll ist, die Blutgerinnung fortführend detailliert zu untersuchen (Licameli et al., 2008).

In der hier vorliegenden Studie wurden systematische Untersuchungen zur Blutungsanamnese nicht berücksichtigt. Die Auswertung der Ergebnisse der präoperativen hämostaseologischen Routineuntersuchung zeigte, dass im vorliegenden Patientenkollektiv eine detaillierte Gerinnungsuntersuchung bei abnormen Ergebnissen der Globaltests durchaus indiziert ist: So ließ sich bei 57,1% (32/56) der diesbezüglich auffälligen Studienpatienten tatsächlich eine Koagulopathie diagnostizieren (vgl. Kapitel 4.6).

Umgekehrt wurden bei Patienten mit normalen Ergebnissen der Globaltests keine weiteren Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt, sodass nicht auf die Gesamtprävalenz der vorliegenden Gerinnungsstörungen geschlossen werden kann. Hier kann allenfalls auf epidemiologische Daten zurückgegriffen werden.

Welche Konsequenz die global als „Gerinnungsstörung“ formulierte Pathologie des Gerinnungssystems hat, zeigt sich an der Zahl der Nachblutungen in dieser Untergruppe. Von den Patienten mit einer diagnostizierten Gerinnungsstörung erlitten 31,3% (15/48) eine Nachblutung, also nahezu jeder Dritte. Unter diesen Patienten mit einer singulären Nachblutung wiesen 46,7% (7/15), also fast die Hälfte, ebenfalls abnorme Werte bei der konventionellen präoperativen Gerinnungsuntersuchung („Globaltests“) auf (vgl. Kap. 4.6 und 4.8). Wie bereits weiter oben erwähnt, wurden mit 66,7% (32/48) zwei Drittel aller diagnostizierten Gerinnungsstörungen bei der präoperativen hämostaseologischen Routinediagnostik auffällig.

Da eine pauschalisierte Aussage über alle Formen der Koagulopathien nicht sinnvoll ist, soll im Folgenden nach der Art der Gerinnungsstörung differenziert werden. In erster Linie wird dabei wegen seiner Häufigkeit und seiner gehäuften Assoziation mit Nachblutungen auf das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS) eingegangen.

Die Patienten mit einem vWJS bildeten die größte Gruppe unter den Patienten mit einer diagnostizierten Gerinnungsstörung. 23 der insgesamt 48 Patienten (47,9%) mit Gerinnungsstörung litten an einem vWJS. Bei 6 dieser Patienten (26,1%) lieferte die präoperative hämostaseologische Routinediagnostik keinen Hinweis auf eine Gerinnungsstörung. Von diesen 6 Patienten mit unauffälligen Testergebnissen erlitten 4 (66,7%) eine Nachblutung (vgl. Kap. 4.10). Insgesamt trat bei 10 der 23 Patienten mit einem nachgewiesenen vWJS eine Nachblutung auf. Das entspricht einer Nachblutungsrate von 43,5% in dieser Patientengruppe. Gegenüber den anderen untersuchten Patientenkollektiven ist dies mit Abstand die höchste Nachblutungsrate.

Auch in der Subgruppe der 15 Patienten mit einer diagnostizierbaren Gerinnungsstörung und einer singulären postoperativen Blutung war das vWJS mit 10 von 15 Fällen (66,7%) die häufigste Koagulopathie.

Der Zusammenhang zwischen dem vWJS als häufigster diagnostizierbarer Gerinnungsstörung und einer postoperativen Blutung nach Tonsillektomie ist Thema zahlreicher Studien, welche die hier gefundenen Ergebnisse im Wesentlichen stützen:

Die Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenerkrankungen der Universitätsklinik Pittsburgh veröffentlichte 1999 eine Studie mit 69 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1992 bis 1996 eine Tonsillektomie und Adenotomie erfolgte. Alle von ihnen litten an einem vWJS, welches bei 67 dieser Patienten präoperativ bekannt war. 2 wurden aufgrund von sehr starken Nachblutungen postoperativ diagnostiziert. 7 der Patienten (10,1%) hatten eine leichte Nachblutung. 9 (13%) hatten eine späte Nachblutung, davon wurden 4 (5,8%) operativ versorgt. Ein erhöhtes Nachblutungsrisiko bei Patienten mit vWJS konnte bestätigt werden (Allen et al., 1999). Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls Sun et al. in ihrer Studie mit 508 Patienten, die entweder ein vWJS oder eine Hämophilie aufwiesen. Sie fanden heraus, dass Patienten mit einer Koagulopathie, insbesondere dem vWJS, häufiger an einer späten postoperativen Blutung nach Tonsillektomie litten (Sun et al., 2013).

2010 wurde eine Vergleichsstudie an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen in Pittsburgh, USA durchgeführt. Nachblutungsraten von Patienten unter 18 Jahren mit und ohne vWJS wurden verglichen. Bei der Auswertung wurden 99 Patienten mit und 99 Patienten ohne ein vWJS berücksichtigt. Die Nachblutungsrate der Patienten mit einem vWJS wurde mit 8% (8/99) angegeben. Bei den Patienten ohne ein vWJS belief sich die Rate auf 6% (6/99). 4 der 8 Patienten mit einem vWJS mussten operativ behandelt werden, bei den Patienten ohne ein vWJS waren es 2. Diese Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant; es wurde allerdings ein Trend zu einer erhöhten postoperativen Blutungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem vWJS gesehen. Allerdings bekamen alle Patienten mit einem vWJS präoperativ Desmopressinacetat verabreicht. Dieses bewirkt eine verstärkte Freisetzung des vWF und soll so den Faktorenmangel beim vWJS ausgleichen. Zusätzlich bestand präoperativ auch die Kenntnis über die Gerinnungsstörung, weshalb möglicherweise vonseiten des Operateurs eine erhöhte Aufmerksamkeit vorlag (Rodriguez et al., 2010).

Zumtobel und Frei veröffentlichten 2011 eine Untersuchung von 3 Fällen, die trotz laboranalytischer Normwerte bei der präoperativen Gerinnungsanalyse innerhalb eines Jahres rezidivierende (2–7) Spätblutungen nach Tonsillektomie erlitten. Nach einer

umfassenden Untersuchung des Gerinnungsstatus dieser Patienten konnte ein Faktor-XII-Mangel, ein Faktor-XIII-Mangel und ein vWJS festgestellt werden. Schlussfolgernd wurde festgehalten, dass die präoperative hämostaseologische Routinediagnostik oftmals keine Auskunft über eine evtl. vorhandene versteckte Gerinnungsstörung geben kann. Weiterhin wurde empfohlen, die konventionelle Gerinnungsdiagnostik um eine detaillierten Gerinnungsuntersuchung auf Einzelfaktoren zu ergänzen, um das postoperative Blutungsrisikos zu minimieren (Zumtobel et al., 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurde weiterhin untersucht, bei wie vielen Patienten mit Nachblutung und Gerinnungsstörung präoperativ Kenntnis über die Gerinnungsstörung bestand. Insgesamt kam es bei 15 Patienten mit einer nachgewiesenen Gerinnungsstörung zu einer Nachblutung. Dabei war von 7 Patienten (46,7%) die Gerinnungsstörung präoperativ erfasst worden. Das bedeutet, dass bei diesen Patienten trotz adäquater Präventionsmaßnahmen eine Nachblutung nicht verhindert werden konnte. Bei 3 dieser 7 Patienten (42,9%) wurde ein vWJS diagnostiziert.

Auch dieser Aspekt ist ein Ausgangspunkt mehrerer Studien. So untersuchten etwa Witmer und Elden 2009 das Nachblutungsrisiko bei Patienten mit einem vWJS vom Typ 1. Im Untersuchungszeitraum hatten 41 Patienten mit einem vWJS vom Typ 1 eine Adenotonsillektomie. Bei 7 dieser Patienten (17%) kam es zu einer postoperativen Blutung. 5 dieser 7 Nachblutungen mussten operativ versorgt werden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass auch Präventivmaßnahmen bei Patienten mit einem vWJS wie die präoperative Desmopressingabe das Nachblutungsrisiko nicht absolut senken konnten (Witmer et al., 2009).

In der vorliegenden Arbeit kann keine eindeutige Aussage bezüglich der Wertigkeit der präoperativen Kenntnis über eine Koagulopathie getroffen werden. Bei 37 der 48 Patienten mit einer diagnostizierbaren Gerinnungsstörung (77%) war diese präoperativ bekannt. Dennoch erlitten 7 dieser Patienten (18,9%) eine Nachblutung. Obwohl die Nachblutungsrate in dieser Gruppe mit 18,9% höher ist als die Nachblutungsrate des Gesamtkollektivs (11,7%), erlaubt dies keine Rückschlüsse auf die Wertigkeit der präoperativen Kenntnis um die Gerinnungsstörung. Wie bereits zuvor beschrieben, ist die Gesamtprävalenz der vorliegend untersuchten Koagulopathien bei Patienten mit normalen Ergebnissen der Globaltests unbekannt. Ein direkter Vergleich darüber, wie sich maskierte Koagulopathien auf das Nachblutungsrisiko auswirken, ist also nicht möglich. Einen Hinweis darauf, dass eine vorher bekannte Diagnose einer Gerinnungsstörung das Nachblutungsrisiko senkt, lieferte eine weitere Subgruppenanalyse: In der vorliegenden Studie konnte eine Gerinnungsstörung bei 11 Patienten erst postoperativ diagnostiziert werden. In dieser Gruppe erlitten 8 (72,7%) eine Nachblutung (vgl. Kap.

4.9). Diese Nachblutungsrate unterscheidet sich erheblich von der des Kollektivs der präoperativ bekannten Gerinnungsstörungen. Allerdings muss auch hier wiederum auf die unbekannte Gesamtprävalenz der Gerinnungsstörung hingewiesen werden. Daneben könnte jedoch auch eine Rolle spielen, dass die ausführenden Chirurgen bei der Tonsillektomie sich im Fall einer bereits bekannten Gerinnungsanomalie entsprechend vorsichtiger verhielten sowie z.B. bestimmte Sicherheitsmaßnahmen routinemäßig beachteten.

Neben der oben diskutierten präoperativen hämostaseologischen Routinediagnostik – bestehend aus den Globaltests Quick/INR und aPTT – wurde in der HNO-Klinik Gießen routinemäßig die Blutungszeit bestimmt. Die Messung erfolgte bei 888 Patienten (83,8%). Lediglich 5 (0,6%) dieser Patienten hatten eine verlängerte Blutungszeit. Davon konnte nur bei einem eine Gerinnungsstörung diagnostiziert werden. Dieser Patient befand sich unter Marcumar-Therapie. Weiterhin hatte nur einer der 5 Patienten mit einer verlängerten Blutungszeit eine Nachblutung. Diese ereignete sich am OP-Tag und musste operativ behandelt werden. Hier konnte jedoch postoperativ keine Gerinnungsstörung nachgewiesen werden. Aufgrund der Analyse der vorliegenden Daten erscheint die routinemäßige Messung der Blutungszeit vor einer Tonsillektomie als nicht zielführend. Sie sollte als normierte Blutungszeit speziellen Fragestellungen wie z.B. im Bereich der thrombozytären Fehlfunktionen vorbehalten bleiben. In unserer Studie lieferte die Messung der Blutungszeit weder einen hinreichenden Hinweis auf eine Gerinnungsstörung noch auf eine postoperative Blutung. Folglich war es auch nicht möglich, anhand der Messung der Blutungszeit das Risiko einer postoperativen Blutung nach Tonsillektomie zu senken.

Insgesamt wird sowohl an den hier vorliegenden Untersuchungen als auch an der oben zitierten Literatur deutlich, dass es sinnvoll ist, zwischen der Wertigkeit der präoperativ üblichen Gerinnungsuntersuchungen in Bezug auf die Prädiktion einer Gerinnungsstörung und auf die Prädiktion einer Nachblutung zu unterscheiden.

Vorliegend wurde bei abnormen Ergebnissen der präoperativen hämostaseologischen Routinediagnostik – bestehend aus den Globaltests Quick/INR und aPTT – eine erhöhte Wahrscheinlichkeit sowohl einer Koagulopathie als auch einer Nachblutung gefunden. 19,6% (11/56) der Patienten mit abnormen Parametern der Globaltests, also etwa einer von 5 Patienten aus dieser Gruppe, erlitten tatsächlich eine postoperative Blutung nach Tonsillektomie. Diese Nachblutungsrate liegt deutlich über der Nachblutungsrate des Kollektivs mit normalen Ergebnissen der Globaltests (11,3%). Auch der Chi-Quadrat-Test ergab hier mit einem p-Wert von 0,057 einen Trend für einen statistisch signifikan-

ten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Dennoch muss einschränkend die offensichtlich geringe Spezifität dieser Untersuchung festgehalten werden, denn 113 (91,1%) der insgesamt 124 Patienten mit Nachblutung wiesen bei der konventionellen laboranalytischen Gerinnungsuntersuchung vor Tonsillektomie Normwerte auf. Hier liegt entweder eine andere Ursache für die Nachblutung zugrunde oder eine Gerinnungsstörung, welche keine Veränderungen des Quick-Wertes oder der aPTT verursacht.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass insbesondere die aPTT von vielen externen Parametern beeinflusst wird. So können präanalytische Bedingungen (Abnahmebedingungen und Probentransport) die Ergebnisse verfälschen. Oft wird die aPTT auch von unspezifischen Antikörpern beeinflusst, die sich im Rahmen von Infektionen entwickeln können. Besonders häufig treten diese Antikörper bei einer chronischen Tonsillitis auf (s. hierzu: Klinge et al., 2004; Dempfle et al., 2005; Eberl et al., 2005; Kitchens, 2005; Lillicrap et al., 2006; Barthels, 2012). Aus diesem Grund ist die aPTT möglicherweise speziell für die Anwendung vor einer Tonsillektomie nur eingeschränkt geeignet.

In die Diskussion um die routinemäßige Durchführung einer mehr oder weniger ausführlichen und damit kostenintensiven präoperativen Gerinnungsdiagnostik fließen neben rein medizinischen auch zunehmend ökonomische Aspekte im Sinne einer Kosten-Nutzen-Abwägung ein. Mit der präoperativen Gerinnungsdiagnostik und dem stationären Aufenthalt steigt der ökonomische Druck auf Kliniken und Kostenträger. In Anbetracht der Tatsache, dass es noch keine Bestätigung dafür gibt, dass diese Untersuchungen das Nachblutungsrisiko tatsächlich minimieren, wird der finanzielle und betriebliche Aufwand als zu hoch diskutiert.

Mit diesem Zusammenhang beschäftigten sich Cooper und Smith. Sie veröffentlichten 2010 eine Studie, in der drei verschiedene Vorgehensweisen bei der Tonsillektomie untersucht wurden. Die erste bestand in einer präoperativen Untersuchung der Blutungsneigung bei allen Patienten anhand von aPTT und INR sowie der Blutungszeit. In der zweiten Gruppe wurden nur Patienten mit positiver Blutungsanamnese laboranalytisch abgeklärt und in der dritten Gruppe wurde kein Patient getestet. Verglichen wurden internationale Veröffentlichungen, Studien und Statistiken. Die Kosten des gesamten Krankheitsfalls wurden anhand der bestehenden Datenbanken der Kliniken ermittelt. Medizinische Daten wie die Nachblutungsrate in Kombination mit oder ohne Gerinnungsstörung wurden erhoben. Die Kosten der präoperativen Gerinnungsuntersuchungen, des Eingriffs und der Versorgung im Falle einer Nachblutung wurden ermittelt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Durchschnittswerte für Medi-

kamente, Krankenhausaufenthalte und Operationen festgelegt. Bei Betrachtung einer rein ökonomischen Kostenanalyse kam diese Studie zu dem Ergebnis, dass der Verzicht auf jegliche Tests die beste Kosten-Nutzen-Strategie gegenüber den beiden anderen Strategien darstellt. Dies wurde damit begründet, dass die Zahl der Patienten mit einer Nachblutung weit höher ist als die Zahl der Patienten, bei denen eine Gerinnungsstörung oder abnorme Ergebnisse der Globaltests ermittelt wurden. Die Untersuchung erscheint damit aufgrund der Tatsache, dass dem mit ihr verbundenen Zeit- und Kostenaufwand lediglich eine minimale Reduktion des Nachblutungsrisikos im gesamten Patientenkollektiv gegenüber steht, als nicht effektiv (Cooper et al., 2010).

Gerlinger und Török veröffentlichten 2008 eine Studie, die erörtern sollte, ob präoperative Gerinnungsanalysen eine Prädiktion über ein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko nach Tonsillektomien zulassen. Auch hier wurden jedoch u.a. ökonomische Aspekte berücksichtigt. Letztlich erschien in dieser Untersuchung ein allumfassendes präoperatives Screening der Blutgerinnung in Kosten-Nutzen-Relation ebenfalls nicht sinnvoll. Weiterhin wurde festgehalten, dass bei Kindern mit anamnestischen Hinweisen auf eine Blutungsneigung eine Analyse der Blutgerinnung empfehlenswert ist, um mögliche, aufgrund der kurzen Lebenszeit noch nicht aufgefallene Gerinnungsstörungen aufzudecken. Dabei schien die aPTT der Parameter mit der höchsten Sensitivität zu sein (Gerlinger et al., 2008).

Die Kosten-Nutzen-Relation der präoperativen hämostaseologischen Routinediagnostik – bestehend aus den Globaltests Quick/INR und aPTT – bezogen auf das Nachblutungsrisiko wird also wie beschrieben in vielen Studien als zu gering eingeschätzt. Andererseits konnte belegt werden, dass bei einer Gerinnungsstörung, insbesondere bei einem vWJS, das Nachblutungsrisiko – und damit das Risiko für erhöhte Behandlungskosten – steigt (Allen et al., 1999; Witmer et al., 2009; Rodriguez et al., 2010). Diese Kontroverse kann dadurch erklärt werden, dass, wie auch die eigenen Untersuchungen belegen, ein vWJS alleine anhand der Globaltests – aPTT und Quick/INR – nicht zu identifizieren ist. Das Erkennen eines vWJS anhand der konventionellen Gerinnungsuntersuchungen ist aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes erschwert. Häufig liegen, wie auch in den vorliegenden Daten, die Ergebnisse der Globaltests im Referenzbereich. Eine Verlängerung der aPTT ist allenfalls bei gleichzeitig fehlender Stabilisierung des FVIII wie etwa beim vWJS Typ 2N zu messen und muss differenzialdiagnostisch durch weiterführende Untersuchungen von einer Hämophilie A unterschieden werden (Budde et al., 2004; Barthels, 2012). In jedem Fall ist für eine zuverlässige Erfassung eines vWJS eine detaillierte Gerinnungsanalyse mit Messung des vWF-Antigens, des Ristocetin-Cofaktors und des Faktors VIII:C notwendig

(Barthels, 2012). Eine ausführliche postoperative Gerinnungsanalyse im Falle einer Nachblutung kann zwar ein bestehendes vWJS aufdecken, führt postoperativ jedoch zu keiner Minimierung des Nachblutungsrisikos mehr.

In der Bewertung des Nutzens der präoperativen Gerinnungsdiagnostik müssen daher der Nutzen für die mit ihrer Hilfe vorab identifizierten Patienten mit einer bestehenden Gerinnungsstörung und die geringe Sensitivität gegeneinander abgewogen werden.

Zusammenfassend kann aus den hier vorliegenden Daten geschlossen werden, dass trotz der begrenzten Sensitivität der Tests ein vollkommener Verzicht auf die präoperative hämostaseologische Routinediagnostik auch unter steigendem Kostendruck nicht sinnvoll erscheint. Einzig die Blutungszeit erwies sich als nicht aussagekräftig. Wie oben beschrieben, konnte unter den Patienten dieser Studie mit abnormen Werten in den Globaltests eine deutlich erhöhte Anzahl von Patienten mit einer diagnostizierbaren Gerinnungsstörung identifiziert werden. Die Nachblutungsraten sowohl des Patientenkollektivs mit Gerinnungsstörung (31,3%) als auch des Kollektivs der Patienten mit auffälligen Gerinnungsparametern (19,6%) lagen deutlich über der Nachblutungsrate des Gesamtkollektivs (11,7%). Dass ein Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Gerinnungsstörung und einem erhöhten Nachblutungsrisiko besteht, ist sowohl in der Literatur gut belegt als auch in der vorliegenden Untersuchung deutlich zu erkennen. Selbst wenn die fehlende Reduktion der Nachblutungsrate einen validen Kritikpunkt im Hinblick auf die Durchführung einer hämostaseologischen Routine-labordiagnostik darstellt, profitiert der Patient dennoch von einer adäquaten Untersuchung. Von einer erhöhten Aufmerksamkeit des Operateurs sowie des medizinischen Personals bei der anschließenden Nachsorge bis hin zum Bereithalten spezieller technischer Hilfsmittel und möglicher medikamentöser Therapeutika im Falle einer Nachblutung können sich durchaus Konsequenzen aus diesem Wissen ergeben, von denen der Patient trotz oder gerade bei einer Nachblutung profitiert.

Um das Risiko einer postoperativen Blutung nach Tonsillektomie zu senken, sollten aus medizinischer Sicht präoperative Gerinnungsuntersuchungen zumindest bei Patienten mit Indikation bzw. auffälliger Blutungs- und Familienanamnese durchgeführt werden. In Einzelfällen sollte sich daran eine weiterführende Gerinnungsdiagnostik zum Ausschluss eines vWJS anschließen, da sich in der Literatur wie in der vorliegenden Arbeit zum einen die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes und zum anderen auch die schwierige Erkennbarkeit in der Routinediagnostik gezeigt hat.

6 Zusammenfassung

Die Nachblutung stellt ein ernstzunehmendes Risiko bei Tonsillektomien dar. Zur Minimierung des Risikos werden präoperativ hämostaseologische Routineuntersuchungen durchgeführt.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war die umfassende Analyse von Blutungsereignissen im Zusammenhang mit einer Tonsillektomie und einer evtl. bestehenden Gerinnungsstörung. In einem Zeitraum von über 5 Jahren (01.01.2005 – 31.09.2010) wurden Daten von 1060 Tonsillektomiepatienten – unter Ausschluss von tumorassoziierten Indikationen – erfasst. Präoperativ wurde eine hämostaseologische Routinediagnostik bestehend aus den Globaltests Quick/INR, aPTT und der Blutungszeit durchgeführt. Im Falle von abnormen Testergebnissen oder einer Nachblutung erfolgten weiterführende Einzelfaktoranalysen.

In 124 Fällen trat eine postoperative Blutung nach Tonsillektomie auf, was einer Nachblutungsrate von 11,7% (124/1060) entspricht. Am häufigsten betroffen waren dabei männliche Patienten mit einem Anteil von 57,3% (71/124). Die Nachblutungen traten zwischen dem OP-Tag und dem 14. postoperativen Tag auf, mit je einem Häufigkeitsgipfel innerhalb der ersten 24 Stunden, am 5. und am 6. postoperativen Tag. Bei 1,6% (17/1060) der Patienten traten Mehrfachblutungen auf.

Eine Blutgerinnungsstörung konnte bei 4,6% (48/1060) der Patienten nachgewiesen werden. Diese wurde in 77% (37/48) der Fälle präoperativ festgestellt. Unter den 33% (11/48) Patienten mit postoperativ ermittelten Gerinnungsstörungen erlitten 72,7% (8/11) eine Nachblutung. 47,9% (23/48) der Patienten mit Gerinnungsstörung hatten ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS). Dieses stellte mit einem Anteil von 2,2% (23/1060) am Gesamtkollektiv die häufigste nachgewiesene Gerinnungsstörung dar. Nur 73,9% (17/23) der Patienten mit einem vWJS wiesen jedoch abnorme Werte bei der präoperativen Gerinnungsuntersuchung auf. Insgesamt trat bei 31,3% (15/48) der Patienten mit Gerinnungsstörung eine Nachblutung auf. 66,7% (10/15) dieser Patienten waren vom vWJS betroffen. Bei 5,3% (56/1060) des Gesamtkollektivs wurden präoperativ abnorme Werte bei der Gerinnungsdiagnostik gemessen. Von diesen 56 Patienten konnte bei 57,1% (32/56) eine Gerinnungsstörung diagnostiziert werden. Bei 19,6% (11/56) dieser Patienten trat eine Nachblutung auf.

Grundsätzlich konnte die Kenntnis über eine regelrechte Blutgerinnung oder über eine bestehende Gerinnungsstörung eine Nachblutung nicht verhindern. Die massenhafte Durchführung eines Gerinnungsscreenings muss daher generell kritisch betrachtet

werden. Oftmals liefert sie eine große Anzahl von außerhalb des Normbereichs liegenden Laborwerten, ohne dabei zwangsläufig das Nachblutungsrisiko zu minimieren. Die vorliegend am häufigsten diagnostizierte Gerinnungsstörung, das vWJS, die auch mit einem erhöhten Nachblutungsrisiko assoziiert war, wurde trotz der präoperativen hämostaseologischen Untersuchung in 26,1% (6/23) der Fälle, also bei rund 1 von 4 Betroffenen, nicht aufgedeckt. Die Blutungszeit war lediglich bei 0,6% (5/888) des Gesamtkollektivs verlängert und hatte eine sehr geringe prädiktive Aussagekraft hinsichtlich eines Blutungsereignisses nach Tonsillektomie sowie einer Gerinnungsstörung. Dagegen konnte ein Zusammenhang zwischen abnormen Globaltestergebnissen und Gerinnungsstörungen gefunden werden. Gleichzeitig wurde ein erhöhtes Nachblutungsrisiko bei Gerinnungsstörungen belegt.

Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass ein vollständiger Verzicht der präoperativen Gerinnungsuntersuchung vor Tonsillektomien trotz fehlender Reduktion der Nachblutungsrate nicht empfehlenswert ist. Vielmehr sollten bei einer auffälligen Blutungs- und Familienanamnese weiterführende Gerinnungsanalysen durchgeführt werden, welche die Diagnostik eines vWJS mit einschließen. Dadurch kann der Patient von einer erhöhten Aufmerksamkeit des Operateurs bis hin zum Bereithalten möglicher medikamentöser Therapeutika im Falle einer Nachblutung profitieren. Nur dann kann eine Minimierung des Nachblutungsrisikos durch präoperative Gerinnungsdiagnostik gewährleistet werden.

7 Summary

Haemorrhage after tonsillectomy is the most common postoperative complication. Preoperative coagulation screenings are therefore routinely performed.

The aim of this retrospective study was a comprehensive analysis of postoperative haemorrhage with tonsillectomy linked to a possible bleeding disorder.

During a period of over 5 years, data of 1060 patients who underwent tonsillectomy were collected and analysed. Tumor-related indications were excluded. Preoperative coagulation screening including aPTT, INR and bleeding time was carried out. In case of abnormalities in the coagulation screening or post-tonsillectomy bleeding, further detailed coagulation screenings were performed.

124 patients had post-tonsillectomy haemorrhagic complications, resulting in a bleeding-rate of 11.7% (124/1060). Male patients were prevalently affected (57.3%). Bleeding occurred between the day of operation and the 14th postoperative day, with a peak within the first 24 h, as well as around the 5th and 6th day after surgery. 1.6% (17/1060) of the patients experienced multiple bleedings.

A bleeding disorder could be detected in 4.6% (48/1060) of the patients. In 77% (37/48) of these patients with coagulation disorders, the diagnosis was available before surgery. Despite a preoperative coagulation screening, 33% (11/48) of the patients with bleeding disorders were only identified after surgery. Amongst these 11 patients, 8 (72.7%) suffered from post-tonsillectomy haemorrhage. 47.9% (23/48) of the patients with a bleeding disorder and thus 2.2% (23/1060) of all patients were diagnosed with Von Willebrand disease. This was the most commonly found bleeding disorder. However, only 73.9% (17/23) of these patients presented with abnormal coagulation values. Among the patients with a singular post-operative bleeding complication, 31.6% (15/48) had a bleeding disorder. 67% (10/15) of these Patients were diagnosed with Von Willebrand disease. The coagulation screenings showed abnormalities in 5.3% (56/1060) of all patients. 57.1% (32/56) of these patients were diagnosed with bleeding disorder. 19.6% (11/56) of the patients with abnormalities in the coagulation screenings experienced postoperative haemorrhage.

In principle our results show that a normal coagulation or the knowledge about a coagulation disorder will not necessarily prevent post-tonsillectomy haemorrhage. A routine preoperative coagulation screening in all patients needs to be considered with caution, as some values, especially the aPTT, are influenced by many different

external parameters. The most common bleeding disorder, Von Willebrand disease, was found to be related to a higher bleeding risk. It could, however, not be reliably identified by means of the routine coagulation screenings. 26.1% (6/23) of the patients with Von Willebrand disease had normal results in the coagulation screenings.

The bleeding time was found to be the least reliable value in predicting bleeding disorders or bleeding risk in this study. Only 0.6% (5/888) of the patients had a prolonged bleeding time. On the other hand, routine coagulation screenings (aPTT/Quick) helped to identify more than half of the bleeding disorders, while bleeding disorders could be related to a higher bleeding risk.

As a conclusion, patients with an abnormal medical bleeding history should undergo further detailed coagulation screenings including tests for Von Willebrand disease in order to reduce the risk of post-tonsillectomy haemorrhage.

8 Abbildungs-/Diagrammverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Pharynx	2
Abbildung 2: Zungenrücken mit Darstellung der <i>Tonsilla palatina</i>	3
Abbildung 3: Schematische Darstellung der primären Blutgerinnung	17
Abbildung 4: Gerinnungskaskade	22
Abbildung 5: Struktur des vWF-Monomers mit den verschiedenen Domänen und Regionen der Bindungspartner.....	28
Diagramm 1: Diagnosen der Studiengruppe.....	39
Diagramm 2: Geschlecht der Patienten mit Tonsillektomienachblutung.....	40
Diagramm 3: Nachblutungshäufigkeit in Bezug auf Diagnosen	41
Diagramm 4: Verteilung der Nachblutungen in Bezug zum postoperativen Zeitintervall	42
Diagramm 5: Verteilung des Schweregrades der Nachblutung	43
Diagramm 6: Häufigkeit und Schweregrad der Nachblutung in Bezug zum postoperativen Zeitintervall	44
Diagramm 7: Häufigkeit und Schweregrad der 2. Nachblutung in Bezug zum postoperativen Zeitintervall	45
Diagramm 8: Art der Gerinnungsstörungen	47
Diagramm 9: Geschlecht der Patienten mit Gerinnungsstörung	48
Diagramm 10: Geschlecht der Patienten mit abnormen Globaltestergebnissen	48
Diagramm 11: Diagnose in Bezug auf den Gerinnungsstatus	49
Diagramm 12: Ergebnisse der Globaltests bei allen diagnostizierbaren Gerinnungsstörungen.....	50
Diagramm 13: Gerinnungsstörung in Bezug auf Globaltestergebnisse	51
Diagramm 14: Nachblutungsrate in Bezug auf den Gerinnungsstatus	52

Diagramm 15: Zusammenhang zwischen Globaltestergebnissen, Nachblutung und Gerinnungsstörung.....	53
Diagramm 16: Gerinnungsstörung in Bezug auf die Blutungszeit	54
Diagramm 17: Nachblutungsrate bei Patienten mit Gerinnungsstörung	55
Diagramm 18: Nachblutungsrate bei Patienten ohne Gerinnungsstörung.....	55
Diagramm 19: Korrelation der Art der Gerinnungsstörung mit der Nachblutung	56
Diagramm 20: Präoperative Kenntnis der Gerinnungsstörung	57
Diagramm 21: Zusammenhang zwischen Nachblutung, präoperativer Kenntnis der Gerinnungsstörung und Art der Gerinnungsstörung	58
Diagramm 22: Schweregrad der Tonsillektomienachblutung bei prä-OP-Kennntnis vs. post-OP-Kennntnis der Gerinnungsstörung	59
Diagramm 23: Geschlechterverteilung der Patienten mit vWJS	60
Diagramm 24: Relative Verteilung der Nachblutung in Bezug auf die Gerinnungsstörung ...	61
Diagramm 25: Patienten mit vWJS in Bezug auf Globaltestergebnisse und Nachblutung....	61

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zymogene der Gerinnungsfaktoren sowie Protein-Cofaktoren und ihre Funktion	19
Tabelle 2: Blutgerinnungsstörungen.....	26
Tabelle 3: Einteilung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms	30
Tabelle 4: Diagnosen der Studiengruppe	38
Tabelle 5: Nachblutungsrate in Bezug auf akute vs. chronische Tonsillitis	41
Tabelle 6: Art der Gerinnungsstörung	47
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Nachblutung und Gerinnungsstatus	52
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörung und Nachblutung	56

10 Literaturverzeichnis

Adams, R.L.; Bird, R.J. (2009):

Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology.
Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants.
In: *Nephrology (Carlton)* 14 (5), S. 462–470.

Alexander, R.J.; Kukreja, R.; Ford, G.R. (2004)

Secondary post-tonsillectomy haemorrhage and informed consent.
In: *J Laryngol Otol* 118 (12), S. 937–940.

Allen, G.C.; Armfield, D.R.; Bontempo, F.A.; Kingsley, L.A.; Goldstein, N.A. et al. (1999):

Adenotonsillectomy in children with von Willebrand disease.
In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 (5), S. 547–551.

Amir, I.; Belloso, A.; Broomfield, S.J.; Morar, P. (2012):

Return to theatre in secondary post-tonsillectomy haemorrhage: a comparison of coblation and dissection techniques.
In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269 (2), S. 667–671.

Andrew, M.; Paes, B.; Milner, R.; Johnston, M.; Mitchell, L. et al. (1987):

Development of the human coagulation system in the full-term infant.
In: *Blood* 70 (1), S. 165–172.

Andrew, M., Paes, B.; Milner, R.; Johnston, M.; Mitchell, L. et al. (1988):

Development of the human coagulation system in the healthy premature infant.
In: *Blood* 72 (5), S. 1651–1657.

Asaf, T.; Reuveni, H.; Yermiahu, T.; Leiberman, A.; Gurman, G. et al. (2001):

The need for routine pre-operative coagulation screening tests (prothrombin time PT/partial thromboplastin time PTT) for healthy children undergoing elective tonsillectomy and/or adenoidectomy.
In: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 63 (3), S. 217–222.

Attner, P.; Haraldsson, P.O.; Hemlin, C.; Hessén Soderman, A.C. (2009):

A 4-year consecutive study of post-tonsillectomy haemorrhage.
In: *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 71 (5), S. 273–278.

AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin (2015):

S2k-Leitlinie 017/024: Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis.

Unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024I_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf)

[024I_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024I_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf) (Stand 8/2015)

Barthels, M. (2012):

Das Gerinnungskompodium. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Başaran, B.; Orhan, K.S.; Yildirmaz, K.; Hafiz, G. (2011):

A case of secondary post-tonsillectomy bleeding: necrosis of the internal carotid artery.

In: Journal of ear, nose and throat 21 (2), S. 98–101.

Baumann, I. (2009):

Chronische Tonsillitis.

In: Reiß, M. (Hrsg.): Facharztwissen HNO-Heilkunde – Differenzierte Diagnostik und

Therapie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Bidlingmaier, C.; Olivieri, M.; Stelter, K.; Eberl, W.; von Kries, R. et al. (2010):

Postoperative bleeding in paediatric ENT surgery. First results of the German ESPED trial.

In: Hamostaseologie 30 (1), S. 108–111.

Brummel-Ziedins, K.E.; Orfeo, T.; Gissel, M.; Mann, K.G.; Rosendaal, F.R. (2012):

Factor Xa Generation by Computational Modeling: An Additional Discriminator to

Thrombin Generation Evaluation.

In: PLoS ONE 7(1): e29178.

Unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029178>

Budde, U.; Drewke, E.; Will, K.; Schneppenheim, R. (2004):

Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms.

In: Hämostaseologie 24 (1), S. 12–26, Schattauer Verlag

Budde, U.; Schneppenheim, R. (2014):

Interactions of von Willebrand factor and ADAMTS13 in von Willebrand disease and thrombotic thrombocytopenic purpura.

In: Hämostaseologie 34 (3), S. 215–25, Schattauer Verlag

Burk, C.D.; Miller, L.; Handler, S.D.; Cohen, A.R. (1992):

Preoperative history and coagulation screening in children undergoing tonsillectomy.

In: Pediatrics 89 (4), S. 691–695.

Castaman, G.; Linari, S. (2017):

Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders.

In: J Clin Med. 6 (4).

Ceylan, S.; Salman, S.; Bora, F. (2010):

Anomaly of the internal carotid artery detected during tonsillectomy.

In: J Craniofac Surg 21 (5), S.1638–1639.

Chee, Y.L.; Greaves, M. (2003):

Role of coagulation testing in predicting bleeding risk.

In: Hematol J 4 (6), S. 373–378.

Cobas, M. (2001):

Preoperative assessment of coagulation disorders.

In: Int Anesthesiol Clin 39 (1), S. 1–15.

Colman, R.W. (1969):

Activation of plasminogen by human plasma kallikrein.

In: Biochem Biophys Res Commun 35 (2), S. 273–279.

Cooper, J.D.; Smith, K.J.; Ritchey, A.K. (2010):

A cost-effectiveness analysis of coagulation testing prior to tonsillectomy and adenoidectomy in children.

In: Pediatr Blood Cancer 55 (6), S. 1153–1159.

David, H.; Darrow, M.D.; Siemens, C. (2002):

Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy.

In: Laryngoscope 112 (8), S. 6–10.

De Ceunynck, K; Rocha, S.; De Meyer, S.F.; Sadler, J.E.; Uji-i, H.; Deckmyn, H.;**Hofkens, J.; Vanhoorelbeke, K. (2014):**

Single particle tracking of ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type-1 repeats) molecules on endothelial von Willebrand factor strings.

In: J Biol Chem. 289 (13), S. 8903–8915.

De Meyer, S.F.; Stoll, G.; Wagner, D.D.; Kleinschnitz, C. (2012):

Von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy.

In: Stroke 43 (2), S. 599–606.

Dempfle, C.E. (2005):

Perioperative coagulation diagnostics.

In: Anaesthesist 54 (2), S. 176–177.

Derkay, C.S. (2000):

A cost-effective approach for preoperative hemostatic assessment in children undergoing adenotonsillectomy.

In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126 (5), S. 688.

Eberl, W.; Wendt, I.; Schroeder, H.G. (2005):

Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillektomie.

In: Klinische Pädiatrie 217 (1), S. 20–24.

Eckman, M.H.; Erban, J.K.; Singh, S.K.; Kao, G.S. (2003):

Screening for the risk for the bleeding or thrombosis.

In: Ann Intern Med 138 (3), S. 15–24.

Günzel, T.; Zenev, E.; Heinze, N.; Schwager, K. (2004):

Postoperative bleeding after tonsillectomy between 1985 and 2001 and experiences to perform laser tonsillotomy.

In: Laryngorhinootology 83 (9), S. 579–584.

Ganz, H.; Jahnke, V. (1996) (Reprint 2013):

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 2. Auflage, Walter de Gruyter Lehrbuch, Berlin.

Georgalas, C.C.; Tolley, N.S.; Narula, P.A. (2014):

Tonsillitis.

In: BMJ Clinical Evidence, 0503.

Gerlinger, I.; Török, L.; Nagy, A.; Patzkó, A.; Losonczy, H. et al. (2008):

Frequency of coagulopathies in cases with post-tonsillectomy bleeding.

In: Orv Hetil 149 (10), S. 441–446.

Hörmann, K. (2006):

Gemeinsame Stellungnahme zur Notwendigkeit präoperativer Gerinnungsdiagnostik vor Tonsillektomie und Adenotomie bei Kindern.

In: Laryngorhinootology 85 (8), S. 580–581.

Heidemann, C.H.; Wallén, M.; Aakesson, M.; Skov, P.; Kjeldsen, A.D. et al. (2009):

Post-tonsillectomy hemorrhage: assessment of risk factors with special attention to introduction of coblation technique.

In: Eur Arch Otorhinolaryngol 266 (7), S. 1011–1015.

Herrschaft, H. (1969):

Abnormal tortuosity of the internal carotid artery and its clinical significance in surgery of the neck area.

In: Z Laryngol Rhinol Otol 48 (2), S. 85–98.

Hessén Söderman, A.C.; Ericsson, E.; Hemlin, C.; Hultcrantz, E.; Månsson, I. et al. (2011):

Reduced risk of primary postoperative hemorrhage after tonsil surgery in Sweden: results from the National Tonsil Surgery Register in Sweden covering more than 10 years and 54,696 operations.

In: Laryngoscope 121 (11), S. 2322–2326.

Hofman, R.; Zeebregts, C.J.; Dijkers, F.G. (2005):

Fulminant post-tonsillectomy haemorrhage caused by aberrant course of the external carotid artery.

In: J Laryngol Otol 119 (8), S. 655–657.

Hoth, M.; Wischmeyer, E. (2016):

Blut.

In: Behrends, J.C.; Bischoffberger, J.; Deutzmann, R.; Ehmke, H.; Frings, S. et al. (Hrsg.): Physiologie. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Ikincioğullari, A.; Doğu, F.; Eğin, Y.; Babacan, E. et al. (2002):

Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children?

In: Int J Pediat Otorhinolaryngol 66 (3), S. 251–257.

Jacob, R. (2017):

Pharynx.

In: Strutz, J.; Mann, W.J. (Hrsg.): Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Kaygusuz, I.; Gödekmerdan, A.; Karlidag, T.; Keleş, E.; Yalçın, S. et al. (2003):

Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children.

In: Int J Pediat Otorhinolaryngol 67 (12), S. 1311–1315.

Kaygusuz, I.; Alpay, H.C.; Gödekmerdan, A.; Karlidag, T.; Keles, E. et al. (2009):

Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: a follow-up study.

In: *Int J Pediat Otorhinolaryngol* 73 (3), S. 445–449.

Kemkes-Matthes, B.; Oehler, G. (2001):

Blutgerinnung und Thrombose. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart.

Kim, D.W.; Koo, J.W.; Ahn, S.H.; Lee, C.H.; Kim, J.W. (2010):

Difference of delayed post-tonsillectomy bleeding between children and adults.

In: *Auris Nasus Larynx* 37 (4), S. 456–460.

Kinzer, S.; Maier, W.; Ridder, G.J. (2007):

Peritonsillar abscess: a life threatening disease – diagnostic and therapeutic aspects.

In: *Laryngorhinootologie* 86 (5), S. 371–375.

Kitchens, C.S. (2005):

To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT?

In: *J Thromb Haemost* 3 (12), S. 2607–2611.

Kleinschmidt, S.; Fuchs-Buder, T.; Wilhelm, W.; Seyfert, U.T.; Mörsdorf, S. (2002):

Die perioperative Therapie des Von-Willebrand-Syndroms.

In: *Anaesthesist* 51 (10), S. 825–834.

Klinge, J.; Eberl, W.; Lischetzki, G. (2004):

Die präoperative aPTT-Verlängerung.

In: *Pädiat Prax* 65, S. 57–66.

Kontorinis, G.; Schwab, B. (2011):

Significance of advanced haemostasis investigation in recurrent, severe post-tonsillectomy bleeding.

In: *J Laryngol Otol* 125 (9), S. 952–957.

Kornmesser, H.J. (1978):

Blutungen und Blutstillung im Bereich des Gesichtsschädels, des Halses und des Mittelohres In: *Arch Otorhinolaryngol* 219 (1), S. 209–283.

Koscielny, J.; Ziemer, S.; Radtke, H.; Schmutzler, M.; Pruss, A.; Sinha, P.; Salama, A.; Kieseewetter, H.; Latza, R. (2004):

A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis.

In: Clin Appl Thromb Hemost. 10 (3), S. 195–204.

Kozek-Langenecker, S. (2007):

Management of massive operative blood loss.

In: Minerva Anesthesiol. 73 (7-8), S. 401–15.

Krishna, P.; Lee, D. (2001):

Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis.

In: Laryngoscope 111 (8), S. 1358–1361.

Kurachi, K.; Zhang, K.; Ameri, A.; Huo, J.; Atoda, H. et al. (2000):

Genetic and molecular mechanisms of age regulation (homeostasis) of blood coagulation.

In: IUBMB Life 49 (3), S. 189–196.

Kühnel, T.; Strutz, J. (2017):

Pharynx.

In: Strutz, J.; Mann, W.J. (Hrsg.): Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Landwehr, P.; Arnold, S.; Vorshage, G.; Reimer, P. (2008):

Grundlagen der Embolisation und anderer verschließender Verfahren.

In: Der Radiologe 2008 (1), Springer Medizin Verlag

Lenarz, T.; Boenninghaus, H.G. (2012):

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Licameli, G.R.; Jones, D.T.; Santosuosso, J.; Lapp, C.; Brugnara, C. et al. (2008):

Use of a preoperative bleeding questionnaire in pediatric patients who undergo adenotonsillectomy.

In: Otolaryngol Head Neck Surg 139 (4), S. 546–550.

Lillicrap, D.; Nair, S.C.; Srivastava, A.; Rodeghiero, F.; Pabinger, I. et al. (2006):

Laboratory issues in bleeding disorders.

In: Haemophilia 12 (3), S. 68–75.

Linnemann, M.; Köhl, M. (2005):

Biochemie für Mediziner – Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug.
7. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Long, A.T.; Kenne, E.; Jung, R.; Fuchs, T.A.; Renné, T. (2016):

Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and immunity.
In: J Thromb Haemost 14 (3), S. 427–437.

Mann, K.G.; Brummel, K.; Butenas, S. (2003a):

The dynamics of thrombin formation.
In: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 23 (1), S. 17–25.

Mann, K.G.; Brummel, K.; Butenas, S. (2003b):

What is all that thrombin for?
In: J Thromb Haemost. 1 (7), S. 1504–14.

Munro, J.; Booth, A.; Nicholl, J. (1997):

Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence.
In: Health Technol Assess 1 (12), S. 1–62.

Müller-Newen, G.; Petrides, P.E. (2014):

Blut – Thrombocyten und Leukocyten.
In: Heinrich, P.C.; Müller, M.; Graeve, L. (Hrsg.): Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Neumann, H.A. (2014):

Das Gerinnungssystem. 2. Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin.

Noon, A.P.; Hargreaves, S. (2003):

Increased post-operative haemorrhage seen in adult coblation tonsillectomy.
In: J Laryngol Otol 117 (9), S. 704–706.

Obergfell, A.; Walter, U.; Preissner, K.T. (2007):

Thromboseprophylaxe und Thrombolytika.
In: Estler, C.J.; Schmidt, H. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage,
Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart.

Papaspyrou, K.; von Creytz H.; Kolonko, K.; Mewes, T.; Mann, W. et al. (2012):

Bleeding and coagulation disorders in tonsillectomies.
In: HNO 60 (6), S. 511–517.

Paulsen, F.; Tillmann, B.; Christofides, C.; Richter, W.; Koebe, J. (2000):

Curving and looping of the internal carotid artery in relation to the pharynx: frequency, embryology and clinical implications.

In: J Anat 197 (3), S. 378–381.

Peyvandi, F., Garagiola, I., Seregini, S. (2013):

Future of coagulation factor replacement therapy.

In: J Thromb Haemost. 6 (11), S. 84–98.

Pfeiffer, J.; Ridder, G.J. (2008):

A clinical classification system for aberrant internal carotid arteries.

In: Laryngoscope 118 (11), 1931–1936.

Poustka, F. (2003):

Kinder- und Jugendpsychiatrie.

In: Gastpar, M.T.; Kasper, S.; Linden, M. (Hrsg.): Psychiatrie und Psychotherapie. 2.

Auflage, Springer Verlag, Wien.

Preissner, K.T. (2007):

Extracellular RNA - A new player in blood coagulation and vascular permeability.

In: Hämostaseologie 27 (5), S. 373–377, Schattauer Verlag.

Preissner, K.T. (2008):

Physiologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse.

In: Hämostaseologie 28 (5), S. 259–271, Schattauer Verlag.

Putz, R.; Pabst, R. (2000):

Atlas der Anatomie des Menschen – Sobotta, Band 1. Urban & Fischer, München.

Radomski, M. W.; Palmer, R. M.; Moncada, S. (1987).

The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide.

In: Br J Pharmacol 92 (3), S. 639–646.

Reiß, M.; Reiß, G. (2009):

Postoperative Probleme.

In: Reiß, M. (Hrsg.): Facharztwissen HNO-Heilkunde – Differenzierte Diagnostik und

Therapie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Renné, T.; Pozgajova, M.; Gruner, S.; Schuh, K.; Pauer, H.U.; Burfeind, P.; Gailani, D.; Nieswandt, B. (2005):

Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII.

In: J Exp Med 202 (2), S. 271–281.

Revenko, A.S.; Gao, D.; Crosby, J.R.; Bhattacharjee, G.; Zhao, C.; May, C.; Gailani, D.; Monia, B.P.; MacLeod, A.R. (2011):

Selective depletion of plasma prekallikrein or coagulation factor XII inhibits thrombosis in mice without increased risk of bleeding.

In: *Blood* 118 (19), S. 5302–5311.

Riess, H.; Massenkeil, G. (2008):

Hämatologie und Onkologie.

In: Haverkamp, W.; Herth, F.; Messmann, H. (Hrsg.): *Internistische Intensivmedizin*.

Elsevier, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Rodeghiero, F.; Castmaman, G.C.; Dini, E.; (1987):

Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease.

In: *Blood* 69 (2), S. 454–459.

Rodriguez, K.D.; Sun, G.H.; Pike, F.; Mandel, E.M.; Casselbrant, M.L. et al. (2010):

Post-tonsillectomy bleeding in children with von Willebrand disease: a single-institution experience.

In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 142 (5), S. 715–721.

Sadler, J.E. (1998):

Biochemistry and Genetics of von Willebrand Factor.

In: *Annual Review of Biochemistry* 67 (1), S. 395–424.

Sadler, J.E.; Budde, U.; Eikenboom, J.C.; Favaloro, E.J.; Hill, F.G.; Holmberg, L.;

Ingerslev, J.; Lee, C.A.; Lillicrap, D.; Mannucci, P.M.; Mazurier, C.; Meyer, D.;

Nichols, W.L.; Nishino, M.; Peake, I.R.; Rodeghiero, F.; Schneppenheim, R.;

Ruggeri, Z.M.; Srivastava, A.; Montgomery, R.R.; Federici, A.B. (2006):

Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor.

In: *J Thromb Haemost.* 4 (10), S. 2103–2114.

Sarny, S.; Ossimitz, G.; Habermann, W.; Stammberger, H. (2011):

Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study.

In: *Laryngoscope* 121 (12), S. 2553–2560.

Sarny, S.; Ossimitz, G.; Habermann, W.; Stammberger, H. (2012):

Preoperative coagulation screening prior to tonsillectomy in adults: current practice and recommendations.

In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270 (3), S. 1099–1104.

Schaenzler, N.; Bieger, W.P. (2016):

Laborwerte – Alles über Normbereiche, Befunde und Co.
Gräfe und Unzer Verlag, München.

Schiebler, H.T.; Korf, H.W. (2007):

Anatomie. 10. Auflage, Steinkopff-Verlag, Heidelberg.

Schneppenheim, R.; Budde, U. (2004):

Klassifikation des von-Willebrand-Syndroms
In: Hämostesologie 24 (1), S. 27–36, Schattauer Verlag.

Schneppenheim, R.; Budde, U. (2008):

Angeborenes und erworbenes von-Willebrand-Syndrom.
In: Hämostesologie 28 (5), S. 312–319, Schattauer Verlag.

Schneppenheim, R.; Budde, U. (2010):

Von-Willebrand-Faktor und ADAMTS13.
In: Pötzsch, B.; Madlener, K. (Hrsg.): Hämostaseologie – Grundlagen, Diagnostik,
Therapie. 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Seifried, E.; Müller, M.M.; Miesbach, W.; Oldenburg, J. (2011):

Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen einschließlich von-Willebrand-Syndrom.
In: Kiefel, V. (Hrsg.): Transfusionsmedizin und Immunhämatologie – Grundlagen,
Therapie, Methodik. 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Shah, M.; O’Riordan, M.A.; Alexander, S.W. (2006):

Evaluation of Prolonged aPTT Values in the Pediatric Population.
In: Clin Pediatr 45 (4), S. 347–353.

Siemens Healthcare Diagnostics GmbH (2007):

Gerinnungsfaktor II-, VII-, X-, VIII-, IX-, XI-, XII- Mangelplasmen.
Artikel-Nr.: OSGRG13E0501B – Gebrauchsanweisung.

Siemens Healthcare Diagnostics GmbH (2010):

BC von Willebrand-Reagenz. Artikel-Nr.: OUBDG37E0502 – Gebrauchsanweisung.

Singh, A.K.; Kizer, J.; Lazarchick, J. (1988):

Lupus Anticoagulants in Children.
In: Annals of Clinical and Laboratory Science 18 (5), S. 384–387.

Smith, S.A. (2009):

The cell-based model of coagulation.

In: J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) 19 (1), S. 1476–4431

Spindler, J.; Schelhase, T. (2009):

Krankenhauslandschaft im Umbruch.

In: Wirtschaft und Statistik (Statistisches Bundesamt), S. 650.

Sun, G.H.; Auger, K.A.; Aliu, O.; Patrick, S.W.; DeMonner S.; Davis, M.M. (2013):

Posttonsillectomy Hemorrhage in Children With von Willebrand Disease or Hemophilia.

In: JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 139 (3), S. 245–249.

Stockschlaeder, M.; Schneppenheim, R.; Budde, U. (2014):

Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis.

In: Blood Coagul Fibrinolysis. 25 (3), S. 206–216.

Striebel, H.W. (2013):

Anästhesie – Intensivmedizin – Notfallmedizin. 8. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.

Tishler, P.V.; Redline, S.; Ferrette, V.; Hans, M.G.; Altose, M.D. (1996):

The association of sudden unexpected infant death with obstructive sleep apnea.

In: Am J Respir Crit Care Med 153 (6), S. 1857–1863.

Van Hinsbergh, V.W.M. (2012):

Endothelium–role in regulation of coagulation and inflammation.

In: Seminars in Immunopathology 34(1), S. 93–106.

Verse, T. (2009):

Mundraum, Meso- und Epipharynx.

In: Reiß, M. (Hrsg.): Facharztwissen HNO-Heilkunde – Differenzierte Diagnostik und Therapie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Voigt, J.; Schmidt, J.; Riss, R.; Schmitz, M. (2016):

Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung.

In: Kneser, U.; Horch, R.; Lehnhardt, M., (Hrsg.): Grundkurs Mikrochirurgie. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Waldeyer, A.; Fanghänel, J.; Pera, F. et al. (2009):

Waldeyer – Anatomie des Menschen. 17. Auflage, De Gruyter, Berlin, Boston.

In: <https://www.degruyter.com/view/product/42130> (Stand: 03.06.2017)

Waldfahrer, F.; Reiß, M. (2009):

Hyperplasie der Rachen- und Gaumenmandeln.

In: Reiß, M. (Hrsg.): Facharztwissen HNO-Heilkunde – Differenzierte Diagnostik und Therapie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Watson, H.G.; Greaves, M. (2008):

Can we predict bleeding?

In: Semin Thromb Hemost. 34 (1), S. 97–103.

Westermann, J. (2010):

Organe des Abwehrsystems.

In: Zilles, K.; Tillman, B. (Hrsg.): Anatomie. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Windfuhr, J.P.; Sesterhenn, K. (2001a):

Hemorrhage after tonsillectomy. Analysis of 229 cases.

In: HNO 49 (9), S. 706–712.

Windfuhr, J.P.; Ulbrich, T. (2001b):

Post-tonsillectomy hemorrhage: results of a 3-month follow-up.

In: Ear Nose Throat J 80 (11), S. 790, 795–798, 800.

Windfuhr, J.P.; Chen, Y.S. (2002):

Incidence of post-tonsillectomy hemorrhage in children and adults: a study of 4,848 patients.

In: Ear Nose Throat J 81 (9), S. 626–628, 630, 632.

Windfuhr, J.P. (2003):

Lethal post-tonsillectomy hemorrhage.

In: Auris Nasus Larynx 30 (4), S. 391–396.

Windfuhr, J.P.; Chen, Y.S.; Remmert, S. (2005):

Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients.

In: Otolaryngol Head Neck Surg 132 (2), S. 281–286.

Windfuhr, J.P.; Schloendorff, G.; Baburi, D.; Kremer, B. (2008a):

Lethal outcome of post-tonsillectomy hemorrhage.

In: Eur Arch Otorhinolaryngol 265 (12), S. 1527–1534.

Windfuhr, J.P.; Schloendorff, G.; Baburi, D.; Kremer, B. (2008b):

Life-threatening posttonsillectomy hemorrhage.

In: Laryngoscope 118 (8), S. 1389–1394.

Windfuhr, J.P.; Schloendorff, G.; Baburi, D.; Kremer, B. (2008c):

Serious post-tonsillectomy hemorrhage with and without lethal outcome in children and adolescents.

In: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72 (7), S. 1029–1040.

Windfuhr, J.P. (2013):

Serious complications following tonsillectomy: how frequent are they really?

In: *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 75 (3), S. 166–173.

Windfuhr, J.P.; Vespoehl, B.C.; Chen, Y.S.; Dahn, J.D; Werner, J.A. (2015):

Post-tonsillectomy hemorrhage--some facts will never change.

In: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272 (5), S. 1211–1218.

Witmer, C.M.; Elden, L.; Butler, R.B.; Manno, C.S.; Raffini, L.J. (2009):

Incidence of bleeding complications in pediatric patients with type 1 von Willebrand disease undergoing adenotonsillar procedures.

In: *J Pediatr* 155 (1), S. 68–72.

Zagólski, O. (2010):

Post-tonsillectomy haemorrhage – do coagulation tests and coagulopathy history have predictive value?

In: *Acta Otorrinolaringol Esp* 61 (4), S. 287–292.

Zenner, H.P. (2008):

Praktische Therapie von HNO-Krankheiten. 2. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.

Zhang, K.; Kurachi, S.; Kurachi, K. (2002):

Genetic mechanisms of age regulation of protein C and blood coagulation.

In: *J Biol Chem* 277 (6), S. 4532–4540.

Zheng, X.L. (2015):

ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.

In: *Annu Rev Med*. 66, S. 211–225.

Zumtobel, M.; Frei, K. (2011):

Occurrence of coagulation factor deficiency in post-tonsillectomy hemorrhage.

In: *Wien Klin Wochenschr* 123 (8), S. 241–244.

11 Publikationen

Langer, C.; Sadri, R.; Klusmann, J. (2012):

Prävalenz und Bedeutung von Gerinnungsstörungen bei Tonsillektomienachblutung.
In: Vortrag auf der 21. Jahrestagung der Vereinigung Mitteldeutscher Hals-Nasen-
Ohrenärzte, 08.09.2012, Wiesbaden.

Langer, C.; Sadri, R.; Klusmann, J. (2012):

Gerinnungsstörungen bei Tonsillektomienachblutung – eine retrospektive Analyse
prospektiv erhobener Daten.

Vortrag auf der 83. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-
Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 17.05.2012, Mainz.

12 Anhang

12.1 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 10.12.2017

12.2 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Jens Peter Klußmann, Direktor des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Christine Langer für die herzliche und immerwährende fachliche, menschliche und freundschaftliche Betreuung meiner Arbeit.

Für die professionelle und zuverlässige Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit, möchte ich mich ganz besonders bei Dr. J. Pons-Kühnemann bedanken.

Ich möchte mich weiterhin bei meinen Eltern bedanken, die mich immer unterstützt haben und mir liebevoll in allen Lebenssituationen zur Seite standen. Sie haben ihr Erdenklichstes gegeben, um mir und meinem Bruder das Beste zu ermöglichen. Ohne sie wäre ich nicht da, wo ich jetzt stehe. Herzlichen Dank auch an meinen Bruder, der mich durch unser freundschaftliches Verhältnis immer aufgemuntert und unterstützt hat.

Besonderer Dank gilt allen meinen Freunden, die immer mit viel Geduld und Ruhe für mich da waren und mein Jammern und Klagen ertragen haben. Sie haben es immer geschafft, mich aufzumuntern und zu motivieren. Insbesondere möchte ich meinen Freunden Dr. Thea Bauer, Dr. Sarah Sonnenschein und Dr. Maria Reusch für ihre sehr konstruktiven und hilfreichen Ratschläge danken.

12.3 Lebenslauf