



Blutungsneigung:

Neue diagnostische Möglichkeiten zur Abklärung der Thrombozytenfunktion

Teil 2

Mind. 20% aller angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen sind auf Störungen der δ -Granula zurückzuführen. Bestimmte Medikamente lösen eine Funktionseinbuße der δ -Granula aus. Thrombozyten speichern in den δ - (oder dense) Granula neben Ca^{2+} , Phosphat auch Serotonin und Adeninnukleotide (ATP, ADP). Bei Plättchenaktivierung kommt es zur Freisetzung der Granulainhaltsstoffe in die Umgebung des Thrombozyten. Die α -Granula speichern hochmolekulare Inhaltsstoffe wie von Willebrand-Faktor oder Plättchenfaktor 4. Bei Patienten mit einer „Storage Pool Disease“ sind die Speicher reduziert, die Sekretion ist gestört, die sofort einsetzende Blutstillung beeinträchtigt. Diese Störungen kommen ungleich häufiger vor als Defekte von Rezeptoren an der Oberfläche, die Nachweismethoden sind jedoch sehr aufwendig.

Antidepressiva vom Serotonin-Reuptakehemmer-Typ:

Wie real ist die Blutungsgefahr?

Serotoninaufnahme. Serotonin-Reuptakehemmer (SSRI) hemmen den Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter (5-HTT) am Neuron, aber auch an Thrombozyten, glatter Muskulatur, Darmepithelien, Osteoblasten und Lymphozyten. Serotonin im Blut befindet sich in den δ -Granula der Thrombozyten, die keinen Zellkern besitzen und Serotonin nicht synthetisieren können. Nur über den 5-HTT erhalten Thrombozyten Serotonin. SSRI hemmen die Serotoninzufuhr und stören den Haushalt der δ -Granula. Nach einigen Wochen der Behandlung wird der Serotoningehalt im Thrombozyten um 80 bis 90% herabgesetzt. Die ATP-Freisetzung wird pathologisch. Andere Antidepressiva zeigen dagegen überhaupt keinen (Trazodon, Maprotilin) oder nur einen moderaten Effekt (Desipramin, Amitriptylin).

Genetischer Hintergrund. Der Zellbesatz des 5-HTT unterliegt erheblichen genetischen Einflüssen. Die Promoterregion des 5-HTT-Gen hat zwei bedeutsame Allele, das sog. „short“ (S)-Allele mit 14 Kopien und das „long“ (L)-Allele mit 16 Kopien. Die 5-HTT-Dichte in der Zellmembran der L/L-Variante ist höher, womit doppelt so viel Serotonin aufgenommen werden kann wie in Zellen der S/S-Variante. Ein Nukleotidaustausch (Adenin durch Guanin) im L-Allele (L_G statt L_A) kann dabei die Transkriptionsrate ähnlich dem S-Allele herabsetzen. Das ungünstige S-Allel findet sich in der Hälfte der europäischen Bevölkerung.

Klinische Blutungsneigung. 1990 beschrieben Humphries et al. den Fall einer 44 Jahre alten Frau, die aufgrund von Petechien und einer verlängerten Blutungszeit zugewiesen wurde. Seit 2 Jahren nahm sie Fluoxetin 20mg/Tag ein. Zwei Wochen nach Absetzen des Medikaments verschwanden die Petechien wieder und die Blutungszeit wurde normal. Später wurden ähnliche Fälle auch für Serotonin-Norepinephrin-Reuptakehemmer (Venlafaxin) beschrieben. Die erste Fall-Kontroll-Studie erschien 1999, bis heute wurden 34 größere Studien zum Zusammenhang zwischen SSRI und Blutungsneigung veröffentlicht. Eine Metaanalyse gibt es nicht, aber einige Studien lassen sich, insbesondere zum gastrointestinalen Risiko (alleine 15 Arbeiten), zusammenfassen. Die untenstehende Tabelle gibt einen Überblick.

Therapeutische Empfehlungen:

- » SSRI oder Serotonin-Noradrenalin-Reuptakehemmer (Citalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin) sind mit Vorsicht bei Operationen, Zahnbehandlungen, Gastritis, bei gleichzeitiger Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika, oralen Antikoagulantien und Aggregationshemmern einzusetzen.
- » Protonenpumpenhemmer mindern die Gefahr gastrointestinaler Blutungen unter SSRI.
- » SSRI ist bei operativen Eingriffen mit großem Blutungsrisiko rechtzeitig vorher abzusetzen.
- » Patienten mit Blutungsneigung oder Ulkuserkrankung sollte ein Antidepressivum ohne Wirkung auf den Serotoninhaushalt (z.B. Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin, Trazodon, Maprotilin) verschrieben werden.

Literatur:

Lesch et al. J Neurochem 1993;60:2319-22.
 Gerretsen et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:1465-78.
 Galan et al. Thromb Haemost 2009;102:511-9.
 Humphries et al. Arch Pathol Lab Med 1990;114:727-8.
 Ottervanger et al. Am J Psychiatry 1994;151:781-2.
 Calhoun et al. Am J Psychiatry 1996;153:443.
 Khon et al. Can J Psychiatry 1997;42:91.
 De Abajo et al. BMJ 1999;319:1106-9.
 De Abajo. Drugs Aging 2011;28:345-67.
 Andrade et al. J Clin Psychiatry 2010;71:1565-75.
 McCloskey et al. Transl Res 2008;151:168-172.

Blutungsrisiko (nach de Abajo 2011)

Gastrointestinal	Pooled Odds Ratio=1,7 (95%-Konf.interv. 1,4-2,0)
Perioperativ	Uneinheitlich (keine Information zum Zeitintervall zwischen letzter Medikation und Operation)
Intrakranial	Moderates Risiko (RR <1,6) nicht auszuschließen
Nicht-gastrointestinal unter oraler Antikoagulation	1,5- bis 3-fach erhöht
Menorrhagie	Keine Literatur verfügbar

Sekretion und Gehalt der δ - und α -Granula:

Die neuen Nachweismethoden

Etwa 2/3 aller Adeninnukleotide der Thrombozyten sind in den **δ -Granula** gespeichert. Diese Nukleotide (sog. „storage pool“) nehmen nicht am Zellstoffwechsel teil, sondern werden bei Stimulation der Plättchen freigesetzt. Die restlichen 1/3 Nukleotide (zytoplasmatischer Pool) bleiben erhalten. Das Verhältnis von ATP zu ADP in den beiden Pools ist grundverschieden: In den δ -Granula überwiegt ADP, während im Zytoplasmapool fast ausschließlich ATP vorliegt.

Beide Nukleotidanteile (storage bzw. zytoplasmatischer Pool) können durch sofortige Extraktion des Zellinneren oder nach Stimulation der Thrombozyten bestimmt werden. Die Bestimmung des Nukleotidgehalts ist mit dem Enzymsystem des Glühwürmchens durch Biolumineszenz möglich. Biolumineszenz ist charakterisiert als eine enzymgesteuerte Reaktion, deren Energie in Form von Licht abgegeben wird. Bei dem Enzym handelt es sich um die sogenannte Luciferase.

Die hochmolekularen Inhaltsstoffe der α -Granula werden ähnlich gewonnen, einmal wird der Gehalt des Zellinneren und einmal die in die Umgebung freigesetzte Menge eines typischen Vertreters der **α -Granula** gemessen. Wir messen Plättchenfaktor 4, der ausschließlich im Thrombozyten gespeichert wird.

Was bestimmen wir genau und welche Bedeutung steckt dahinter?

Funktion	Messgröße	Bedeutung
δ -Granula-Freisetzung	ATP oder ATP plus ADP	Isoliert verminderte Freisetzung deutet auf reine („primäre“) Sekretionsstörung hin (Speicher intakt).
δ -Granula-Gehalt (im Thrombozy.)	ADP	Vermindert bei δ -Granula-Speichererkrankung.
	ATP: ADP (nach Freisetzung)	Erhöht bei unzureichender Speicherung in den δ -Granula
	ATP: ADP (zellulär)	dto.
α -Granula-Freisetzung	Plättchenfaktor 4	α -Granula-Sekretionsstörungen sind seltener als δ -Granula-Defekte
α -Granula-Gehalt (i. Thrombozy.)	Plättchenfaktor 4	Vermindert bei α -Granula-Speichererkrankung

Wie hilfreich ist der PFA-100?

Der PFA-100 (Platelet Function Analyzer) ist ein weitverbreitetes Gerät und liefert schnell Ergebnisse. Die Verschlusszeit des PFA-100 ist ein Maß der sofort einsetzenden Blutstillung. Mit hoher Empfindlichkeit wird eine von Willebrand-Erkrankung erkannt, insbesondere wenn die besonders wirksamen hochmolekularen Anteile des von Willebrand-Faktors fehlen. Schwere Thrombozytenfunktionsstörungen (z.B. M. Glanzmann) werden gut erfasst. Diese Methode ist aber wenig empfindlich für die häufigeren Storage-Pool-Defekte oder primären Sekretionsdefekte. Eine postoperative Blutung wird oftmals noch im Krankenhaus mit Hilfe des PFA-100 abgeklärt. Eine verlängerte Verschlusszeit kann auf zahllose Einflussgrößen zurückgeführt werden: niedriger Hämatokrit, Thrombozytopenie, Tageszeit, und natürlich aggregationshemmende Medikamente, selbst Gingko-Präparate. Bei eingehender Abklärung des Befundes kann die Konstellation aus nicht zu erklärender verlängerter Verschlusszeit und unauffälliger Aggregometrie auf eine Störung der δ -Granula hinweisen. Nicht selten findet eine verlängerte Verschlusszeit keine schlüssige Erklärung. Mit solch „falsch-positiven“ Befunden am PFA-100 ist zu rechnen.

Eine verlängerte Verschlusszeit, die nicht plausibel zu erklären ist, wird durch Aggregometrie und Freisetzungsteste abgeklärt.

