Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie

Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Zeisberg

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Klinische Charakteristika, laborchemische Parameter und deren prognostische Bedeutung für Therapieansprechen und Überleben bei Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Krüger Irina, geb. Polevikova

aus

Sankt-Petersburg

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in:	Priv.-Doz. Dr. med. R. Vasko
Ko-Betreuer/in:	

Prüfungskommission

Referent/in:	Priv.-Doz. Dr. med. R. Vasko
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. A. Bleckmann
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 31.1.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Klinische Charakteristika, laborchemische Parameter und deren prognostische Bedeutung für Therapieansprechen und Überleben bei Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien"eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ....(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **iii**

1 Einleitung **1**
1.1 Bezeichnung thrombotische Mikroangiopathien 1
1.2 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura 2
1.2.1 Hereditäre TTP 4
1.2.2 Idiopatische TTP 4
1.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) 5
1.3.1 Typisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) 6
1.3.2 Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) 9
1.4 Sekundäre Formen der TMA 13
1.4.1 Transplantationsassoziierte TMA (TA-TMA) 14
1.4.2 Medikamentös-induzierte TMA 14
1.4.3 TMA bei Systemerkrankungen 15
1.4.4 Maligne Hypertonie 15
1.4.5 Sepsis 16
1.4.6 Schwangerschaftsassoziierte TMA 16
1.4.7 Tumorassozierte TMA 17
1.5 Diagnostik der TMA 17
1.6 Fragestellung der Arbeit 19

2 Materialien und Methoden **20**
2.1 Patientenkollektiv 20
2.2 Methodik 21

3 Ergebnisse **23**
3.1 Geschlechter- und TMA-Verteilung 23
3.2 Altersverteilung in den TMA Gruppen 24
3.3 Sterblichkeit bei TMA 25
3.4 Thrombozytendynamik 27
3.4.1 Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Aufnahme 27
3.4.2 Rekonvaleszenz der Thrombozytenzahlen im Verlauf der TMA 29
3.4.3 Maximale Thrombozytenzahlen im Verlauf der TMA 30
3.5 Fragmentozytenzahlen zum Zeitpunkt der Aufnahme 31
3.6 Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme 32
3.7 Harnstoff-N- und Kreatininwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme 33
3.7.1 CRP Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme 34

3.8 Parameter für die Prognoseabschätzung der TMA 35

4 Diskussion **45**
4.1 Thrombozytenwerte 46
4.2 Fragmentozytenwerte 47
4.3 Kreatinin- und Harnstoffwerte 47
4.4 Hämoglobinwert 49
4.5 CRP Wert 49
4.6 Alters- und Geschlechtseinfluss 50
4.6.1 Geschlechtsverteilung 50
4.6.2 Altersverteilung 50
4.7 Zusammenhang der Laborparameter 50
4.8 Klinische Charakteristika mit prognostischer Bedeutung 51
4.9 Laborchemische Charakteristika mit prognostischer Bedeutung 53
4.9.1 Minimaler Hämoglobinwert als Prognoseparameter 53
4.9.2 Serum-Laktat als Prognoseparameter 54
4.9.3 Bilirubinwert als Prognoseparameter 54

5 Zusammenfassung **55**

6 Anhang - Analysen ohne statistische Signifikanz **56**
6.1 Laborwerte bei der Aufnahme 56

7 Literaturverzeichnis **64**

Abkürzungsverzeichnis

ADAMTS13	*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AKI	*akute kidney injuri*
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
C3	Komplement C3
CFB	Komplementfaktor B
CFH	Komplement Faktor H
CFH	Komplementfaktor H
CFI	Komplement Faktor I
CKD	*chronic kidney disease*
COPD	*chronic obstructive lung disease*
CRP	C-reaktives Protein
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EBV	Epstein-Barr-Virus
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
FFP	*fresh frozen plasma*
Gb3	Globotriaosylceramide
Hb	Hämoglobin

HELLP	*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*
HIV	*human immunodeficiency virus*
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
KDIGO	*kidney disease: improving global outcomes*
LDH	Lactatdehydrogenase
MAC	*membrane attack complex*
MAHA	Mikroangiopathische hämolytische Anämie
MCP	Membranangriffskomplex
N.E	Nicht eindeutig
N/A	Nicht anwendbar
NET	*neutrophil extracellular traps*
NST	Neurologische Störung
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
sek. TMA	Sekundäre thrombotische Mikroangiopathien
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
STEC-HUS	Shigatoxinbildende Escherichia coli assoziiertes HUS
Stx	Shigatoxin
TA-TMA	Transplantationsassoziierte TMA
THBD	Thrombomodullin
TMA	Thrombotische Mikroangipathien
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UL-vWF	Ultralange Multimere von-Willebrand-Faktor
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Bezeichnung thrombotische Mikroangiopathien

Unter der Bezeichnung "thrombotische Mikroangiopathien" (TMA) wird eine heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammengefasst, die sich histologisch durch eine Schädigung des Endothels der kleinen Gefäße kennzeichnet (Kistler 2016). Heutzutage umfasst der Begriff TMA die Hauptformen: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), typisches hämolytisch-urämisches Syndrom (zur Vereinfachung weiter in dieser Arbeit als STEC-HUS bezeichnet), atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) und sekundäre thrombotische Mikroangiopathien (sek. TMA). Klinisch ist eine TMA durch folgende Trias charakterisiert: Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie und variable Organmanifestationen. Durch die pathologisch erhöhte Bildung von Mikrothromben wird die Mikrozirkulation in den Arteriolen und Kapillaren gestört. Als Folge resultiert eine Minderperfusion der betroffenen Organe, je nach dem welches Organ betroffen ist, können die klinischen Symptome und laborchemischen Parameter variieren. Bei der Entstehung von zahlreichen Mikrothromben werden Thrombozyten verbraucht und es entsteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Thrombozytopenie. Die Mikrothromben verringern das Lumen der kleinen Gefäße und die durchfließenden Erythrozyten werden an diesen Engstellen mechanisch beschädigt (fragmentiert). Die beschädigten Erythrozyten werden dementsprechend als Fragmentozyten bezeichnet. Der periphere Blutausstrich zeigt typischerweise über 0,5-1% Fragmentozyten (Beneke et al. 2016). Zu den charakteristischen histologischen Merkmalen einer TMA zählen Gefäßwandverdickung, Endothelzellschwellung und -ablösung gefolgt von Bildung von Mikrothromben an solchen exponierten Stellen, die die Perfusion in den Arteriolen und Kapillaren beeinträchtigen (Benz und Amann 2009). In der Vergangenheit wurden das HUS und die TTP vor allem aufgrund der unterschiedlichen klinischen Bilder differenziert, wobei beim HUS überwiegend die Nierenschädigung und bei der TTP die zerebrale Symptomatik im Vordergrund steht (Amann und Benz 2010). Eine TMA kann sich primär oder sekundär manifestieren. Zu den primären (genuinen) Formen gehören die TTP und das HUS (Nguyen und Han 2011). Eine sekundäre TMA kann u. a. durch Autoimmunerkrankungen, Medikamente, Infektionen, Schwangerschaft oder durch eine Stammzelltransplantation ausgelöst werden (Stavrou und Lazarus 2010). Die nächste Einordnung in nicht-immunvermittelten und immunvermittelten Formen bezieht sich auf die kausalen Mechanismen (Stavrou und Lazarus 2010). Die nicht-immunvermittelten Formen entstehen infolge einer inten-

siven Endothelstimulation. Diese Anregung führt zu einer verstärkter Produktion von ultralangen Multimeren des von-Willebrand-Faktor (UL-vWF). Trotz normaler oder nur leicht verminderter ADAMTS13 Aktivität kann diese enorme Portion an UL-vWF nicht mehr abgebaut werden. Die Abbaufähigkeit des Systems wird überbeansprucht, was zu einer vermehrten Thrombozytenaggregation führt(Stavrou und Lazarus 2010). Zu nicht-immunvermittelten Formen gehören die TMA, die durch eine maligne Hypertension, metastasierte Tumore, Medikamente (z. B. Mitomycin C, Alpha-Interferon, Tacrolimus, Cyclosporin), Organtransplantation und Stammzelltransplantation ausgelöst werden (Choi et al. 2009; Stavrou und Lazarus 2010). Die immunvermittelten Formen charakterisieren sich durch Autoantikörper gegen Faktoren des Komplementsystems, z. B. Antikörper gegen Komplementfaktor H oder gegen ADAMTS13[1] (Nguyen und Han 2011; Clark 2012; George et al. 2006; Noris et al. 2010). In der Tabelle 1.1 ist die Übersicht der unterschiedlichen Formen von TMA dargestellt.

Tabelle 1.1: Einordnung der verschiedenen Formen von thrombotischen Mikroangiopathien. In Anlehnung an Stavrou und Lazarus 2010.

	Primäre TMA	Sekundäre TMA
Immunvermittelt	♦ Idiopathische TTP ♦ Atypisches HUS (inhibierende Antikörper gegen Komplementfaktoren)	♦ Schwangerschaft ♦ Autoimmunerkrankungen ♦ Infektionen ♦ Medikamente
Nicht Immunvermittelt	♦ Hereditäre TTP ♦ Atypisches HUS (Mutation der Komplementfaktoren) ♦ Typisches HUS	♦ Maligne Hypertension ♦ Organtransplantation ♦ Stammzelltransplantation ♦ Metastasierte Tumoren ♦ Medikamente

Die Einordnung für primäre und sekundäre Formen. Eine weitere Einordnung erfolgt durch den zugrundeliegenden Pathomechanismus in immunvermittelten und nicht immunvermittelten Formen. Die folgenden Abschnitte sollen die in der Tabelle 1.1 dargestellten TMA Formen genauer vorstellen.

1.2 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Die erste Erwähnung in der Literatur findet sich in der Arbeit von amerikanischem Arzt Eli Moschcowitz aus dem Jahr (1924). Herr Moschcowitz hat in seinem Fallbericht erstmalig das Krankheitsbild präsentiert und aus diesem Grund wird die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) häufig als Moschcowitz-Syndrom bezeichnet. In dem Originalbericht hat er eine Kombination aus fünf

[1] *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*

Leitsymptomen bei einer 17-jährigen Patientin beschrieben: hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Nierenversagen mit Fieber und neurologische Störungen. Durch das gemeinsame Auftreten dieser Merkmale wurde durch F. Bornstein, K. Singer und A.Wiles später die Bezeichnung thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) eingeführt (Singer et al. 1947). Die TTP gehört zu den sehr seltenen Erkrankungen und betrifft überwiegend junge Erwachsene. Die Inzidenz beträgt 2-4 Fälle pro Million Einwohner und Jahr (Guthoff und Heyne 2016). Der zugrundeliegende Pathomechanismus der TTP basiert auf einem Aktivitätsmangel der ADAMTS13 Metalloprotease, die den vWF spaltet (Beneke et al. 2016; Benz und Amann 2010; Barbour et al. 2012; Levy et al. 2001). Diese Metalloprotease wird von den Megakaryozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen der Gefäßwände, Sternzellen in der Leber sowie von Podozyten und renalen Tubulusepithelzellen exprimiert (Bockmeyer et al. 2013). ADAMTS13 ist essenziell für die Spaltung von von-Willebrand Faktor (Bockmeyer et al. 2013). Der vWF bildet eine Multimerkette, mit einer Länge von bis zu 2 mm und einem Molekulargewicht von 20.000 kDa, und ist damit das größte menschliche Protein (Bockmeyer et al. 2013). Der im Blut zirkulierende von-Willebrand Faktor funktioniert als Adhäsivprotein und verbindet, bei einer Gefäßwandverletzung das verletzte Endothel mit den Thrombozyten und aktiviert dadurch die primäre Hämostase. Das Adhäsivprotein organisiert die Thrombozytenadhäsion, indem er an die Proteine der subendothelialen Matrix als auch an den vWF Rezeptor (Glykoprotein Ib/IX) auf der Oberfläche von Thrombozyten bindet. Obwohl der vWF Faktor nicht direkt an der Gerinnungskaskade teilnimmt, wird er trotzdem häufig inkorrekt als Gerinnungsfaktor bezeichnet. In Wirklichkeit gehört der vWF zu den Akute-Phase-Proteinen und bildet im Plasma immer länger werdende Ketten. Diese Multimere werden im zirkulierenden Blut normalerweise durch die Metalloprotease ADAMTS13 in kleinere Dimere gespaltet. Ein ADAMTS13 Mangel verändert die natürliche Balance der Gerinnbarkeit des Blutes und fördert die Thrombenbildung. Die gestörte Spaltung der UL-vWF bei verminderter ADAMTS13 Aktivität führt zur Entstehung von Mikrothromben. Daraus entsteht ein höher Thrombozytenverbrauch mit nachfolgender Thrombozytopenie (Zipfel et al. 2010; Noris et al. 2010). Die Pathogenese wird in der Abbildung 1.1 dargestellt. Durch die Thromben in der Mikrozirkulation entstehen hohe Scherkräfte, die eine mechanische Schädigung der Erythrozyten verursachen und folglich zur mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MAHA) führen (Noris et al. 2012). Die histologischen Untersuchungen zeigten, dass in den Kapillaren und Arteriolen verschiedener Organe entstehen Mikrothromben, die eine große Menge an vWF haben (Nguyen und Han 2011; Zipfel et al. 2010; Levy et al. 2001). Im Glomerulus ist die Wirkung von ADAMTS13 besonders wichtig, da es durch die hohen Scherkräfte zu einer Freilegung der vWF Multimere mit Thrombozytenbindungsstellen auf dem Glomerulusendothel kommt. Nur durch eine erhaltene Funktion der ADAMTS13 können die thrombogenen vWF Multimere gekürzt und dadurch die Mikrothrombenbildung verhindert werden (Bockmeyer et al. 2013). Die normale Aktivität von ADAMTS13 liegt im Bereich zwischen 40% und 140% (Barbour et al. 2012). Bei einer ADAMTS13 Aktivität unter 5% kann die TTP getriggert werden (Barbour et al. 2012; Bozdag et al. 2009). Die Erniedri-

gung der ADAMTS13 Aktivität kann durch angeborene oder erworbene Störungen verursacht werden.

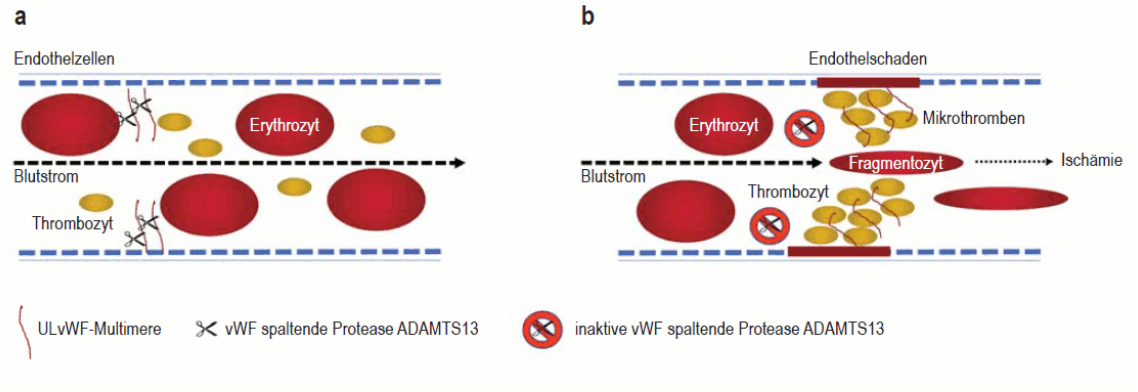


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Pathogenese bei TTP. (a) Physiologische Bedingungen: ADAMTS13 spaltet die extragroße vWF-Multimere. Diese werden aus den verletzten Endothelzellen freigesetzt. Die vWF-Multimere haben sehr starke thrombotische Wirkung, weil sie die Bindung zwischen den Thrombozyten und der extrazellulären Matrix aufbauen. **(b)** TTP: Der Mangel an ADAMT13 Metalloprotease führt zur gestörten Spaltung von extragroßen vWF (UL-vWF) Ketten in kleinere, weniger thrombogene Multimere. Dadurch erhöht sich die Konzentration von UL-vWF im Blut und es entstehen zahlreiche Mikrothromben. Quelle: (Bommer et al. 2018; Feldkamp et al. 2017). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Detuscher Ärzte-Verlag.

1.2.1 Hereditäre TTP

Bei dem angeborenen ADAMTS13 Mangel handelt es sich um die erbliche Form der TTP, die auch als Upshaw-Schulman-Syndrom bezeichnet wird. Diese Form wird durch eine Missense-Mutation verursacht, die zu einer intrazellulären ADAMTS13-Akkumulation und somit zur verminderten Serum-Konzentration und Aktivität der ADAMTS13 führt (Bockmeyer et al. 2013). Der ADAMTS13 Mangel führt zur erhöhten Konzentration der vWF-Multimere im Blut und nachfolgend zur Entstehung von Mikrothromben. Die hereditäre TTP wird autosomal rezessiv vererbt und ist ungefähr für 1-5% aller TTP Fälle verantwortlich (Barbour et al. 2012; Levy et al. 2001; Hovinga und Lämmle 2012). Die Erkrankung wird durch heterozygote Mutationen im ADAMTS13-Gen verursacht und kann sich in jedem Alter manifestieren (Hovinga et al. 2006; Sadler 2008).

1.2.2 Idiopatische TTP

Die idiopathische Form der TTP tritt bedeutend häufiger auf als das seltene Upshaw-Schulman-Syndrom (George 2012; Zipfel et al. 2010; Heyne und Feldkamp 2019).

Bei dem erworbenen Mangel an ADAMTS13 können gegen ADAMTS13 gerichtete Antikörper vom IgG Typ nachgewiesen werden. Die ADAMTS13 Antikörper können über die Bindung funktionell wichtiger Strukturen die Enzymaktivität der Metalloprotease einschränken oder einen verstärkten Abbau der ADAMTS13 bewirken (Bockmeyer et al. 2013). Infolgedessen wird die enzymatische Hydrolyse der UL-vWF Multimere gestört (Zipfel et al. 2010). Die Risikofaktoren für die Entstehung von Autoantikörpern sind Gestation, Autoimmunerkrankungen, Tumoren, Infektionen und bestimmte Pharmaka (Heyne und Feldkamp 2019). Von Medikamenten, die eine Antikörperbildung stimulieren können, sind Thrombozytenaggregationshemmer wie Ticlopidin und Clopidogrel sowie einige Chemotherapeutika bekannt (Stavrou und Lazarus 2010; Heyne und Feldkamp 2019). Die Erstmanifestation der TTP liegt meistens im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter, Rezidive nach der Erstmanifestation sind häufig (Beneke et al. 2016). Klinisch manifestiert sich die TTP nicht selten mit einer schweren arteriellen Hypertonie, die am ehesten infolge einer renalen Ischämie entsteht. Im Vergleich zu den anderen TMA Erkrankungen tritt bei der TTP eine manifeste Nierenschädigung jedoch wesentlich seltener auf. In der Literatur wird berichtet, dass kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall häufiger (über 10% der Patienten) bei Patienten mit TTP auftreten (Beneke et al. 2016). Ziel der Behandlung der TTP ist die Substitution von ADAMTS13 entweder als Infusion von Frischplasma (FFP) oder als Plasmaaustausch im Rahmen einer Plasmapherese (Guthoff und Heyne 2016). Bei Vorliegen von Autoantikörpern wird immunsuppressive Therapie eingesetzt (Glukokortikoide, Rituximab, Vincristin), oder bei schweren Verläufen als Ultima Ratio eine Splenektomie durchgeführt (Guthoff und Heyne 2016). Im Jahr 2019 wurde Caplacizumab für die Behandlung der TTP zugelassen. Das Medikament hemmt die Interaktion zwischen Thrombozyten und vWF, dadurch wird die Thrombozytenadhäsion verhindert. Caplacizumab wird in Verbindung mit einer Plasmapherese und Immunsuppression verabreicht. Als neue therapeutische Option wird derzeit das rekombinante ADAMTS13 Protein in Studien untersucht. Rekombinante ADAMTS13 könnte einen großen Fortschritt bei der Behandlung der hereditärer TTP darstellen. Damit wäre es möglich, regelmäßige ADAMTS13 Substitution (Infusion) als Heimbehandlung durchzuführen (Peyvandi et al. 2016).

1.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das HUS wurde erstmalig durch den Schweizer Kinderarzt Conrad Gasser im Jahre 1955 beschrieben (Clark 2012; Kistler 2016). Er berichtete über fünf pädiatrische Fälle mit erworbener hämolytischer Anämie, akutem Nierenversagen, thrombopenischer hämorrhagischer Diathese und zerebralen Symptomen, alle mit letalem Ausgang. Conrad Gasser hat die Ähnlichkeit zu Moschcowitz Syndrom erkannt, aber, aufgrund des vorherrschenden akuten Nierenversagens grenzte er seine Fälle unter dem Begriff „hämolytisch-urämisches Syndrom“ (HUS) als eigene Entität ab (Kist-

ler 2016). Ein paar Jahre später berichteten Javett und Senior über fünf HUS Fälle bei Kindern, bei denen ein Durchfall vorangegangen war und die im Gegensatz zu Gassers Patienten alle eine vollständige Genesung erreichen konnten (Kistler 2016; Javett und Senior 1962).

Das HUS wird durch das gleichzeitige Vorliegen einer Coombs negativen hämolytischen Anämie, Thrombozytopenie und eines akuten Nierenversagen definiert (Thumfart und Müller 2008). Die Erkrankung lässt sich in zwei Gruppen unterteilen. Das typische HUS (Synonym: D+HUS, STEC-HUS) und das atypische HUS (Synonym: D-HUS, aHUS). Das typische HUS ist mit 80-90% (Barbour et al. 2012) aller HUS Fälle deutlich häufiger als das atypische HUS (Noris et al. 2012; Bresin et al. 2013). Histopathologisch kann man die beiden Formen des HUS voneinander nicht unterscheiden. Im Gegensatz zu TTP mit vWF-reichen Mikrothromben findet man bei HUS Mikrothromben, die thrombozyten - und fibrinogenreich sind, und nur eine geringe Menge an vWF enthalten (Barbour et al. 2012; Nester und Thomas 2012).

1.3.1 Typisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das typische HUS wird auch als STEC-HUS (Shigatoxinbildende Escherichia coli assoziiertes HUS) oder Diarrhö-assoziiertes HUS (D+HUS) bezeichnet, da dem STEC-HUS in den meisten Fällen eine Gastorenteritis mit blutigem Durchfall vorausgeht (Kistler 2016). Das STEC-HUS ist der häufigste Auslöser des akuten Nierenversagens im Kindesalter (Thumfart und Müller 2008). Die Pathophysiologie des typischen hämolytisch-urämischen Syndroms wird durch die Effekte des Shigatoxins erklärt. Das Toxin wurde nach dem japanischen Bakteriologen Kiyoshi Shiga benannt. Es handelt sich dabei um bakterielle Exotoxine, die zytotoxisch wirken. Sie werden durch Shigella dysenteriae und enterohämorrhagische E. coli (EHEC) produziert. Man unterscheidet zwei verschiedene Typen des Shigatoxins (Stx): Shigatoxin -1 (Stx -1), das durch Shigella dysenteriae produziert wird und Shigatoxin -2 (Stx-2), das durch E. coli, hauptsächlich die O157:H7 oder 0104:H4 Stämme produziert wird (Nester und Thomas 2012). Die Pathophysiologie des typischen HUS wird im folgenden Absatz genauer erklärt. Shigatoxine sind spezialisierte Proteine, die sich an die Komponenten der Zellmembran binden können. Das Toxin-Molekül besteht aus einer A-Untereinheit, die für die toxische Wirkung verantwortlich ist und aus fünf B-Untereinheiten, die die Adhäsion an Glykolipide der Enterozyten ermöglichen. Das Zielrezeptor ist Globotriaosylceramide (Gb3). Gb3 befindet sich auf den Enterozyten, renalen Epithelzellen und im Zentralnervensystem (ZNS). Durch die Lokalisation von Gb3 kann man die nephrotoxischen und neurotoxischen Effekte der Toxine erklären. Glomeruläre und tubuläre Endothelzellen exprimieren reichlich Gb3, bei Kindern möglicherweise noch mehr als bei Erwachsenen. Nach der Internalisierung hemmt die toxische A-Untereinheit des Shigatoxin durch den Abbau der Ribonukleinsäure die Proteinsynthese (Thumfart und Müller 2008). Dies führt zum Zelltod und zur Lösung der Zellen aus den epithelialen Verbänden (Franchini 2006; Tarr

et al. 2005), was zur Dysfunktion der betroffenen Organe führen kann. Neben der direkten Schädigung des Endothels durch das Toxin kommt es zur indirekten Schädigung durch das aktivierte Komplementsystem. Durch den Endothelzellschaden wird der alternative Weg des Komplementsystems stimuliert(Barbour et al. 2012; Thurman et al. 2009; Lapeyraque et al. 2011). Das Shigatoxin beeinträchtigt zusätzlich die Funktion des inhibitorisch wirkenden Komplementfaktors H. Komplementfaktor H spielt eine wichtige regulatorische Rolle bei der Inhibition der C3 Konvertase und damit auch des Komplementsystems (Noris et al. 2012). Infolgedessen ist durch das Shigatoxin die negative Komplement-Regulation gestört und der alternative Weg des Komplementsystems wird übermäßig angetrieben (Thurman et al. 2009; Zipfel et al. 2010). Der Circulus vitiosus aus Shigatoxinwirkung, Endothelzellschädigung und Aktivierung des Komplementsystems führt zur akzentuierten Mikrothrombenbildung (Zipfel et al. 2010; Thurman et al. 2009; Noris et al. 2012). Die EHEC Infektionen treten vermehrt in den Herbst- und Sommermonaten auf (Thumfart und Müller 2008). In Europa ist der EHEC O157:H7 Stamm am häufigsten vertreten (Elliott 2001). In der HUS-Epidemie, die 2011 in Deutschland stattgefunden hat, war prädominant der EHEC 0104:H4 Stamm als Erreger nachgewiesen (Rosner et al. 2011). Die Infizierung mit EHEC erfolgt meist durch kontaminierte Nahrungsmittel wie Wasser, Gemüse, Früchte, Rohmilch, rohes Fleisch und möglicherweise durch einen direkten Kontakt mit Tieren (Schafe, Kühe, Ziegen), z. B. im Streichelzoo (Thumfart und Müller 2008). Zwei bis drei Tagen nach der Kontamination erscheinen die Symptome. Primär manifestiert sich eine EHEC-Infektion mit Diarrhö, Erbrechen und Bauchschmerzen. Nach weiteren 48 bis 72 Stunden kommt es in 90% der Fälle zur hämorrhagischen Enterokolitis (Tarr et al. 2005). Neben den blutigen Diarrhöen können weitere Symptome wie Blutdruckanstieg, Petechien, Blässe, zerebrale Symptome (Schläfrigkeit, Krampfanfall), Hepatomegalie und Oligurie auftreten (Kielstein et al. 2012; Spinale et al. 2013). Nicht alle Patienten mit einer EHEC Infektion entwickeln ein HUS. Das geschieht tatsächlich bei etwa 10-15% der Infizierten (Bell et al. 1997). Trotz der Mortalität von 10% und temporärer Dialysepflichtigkeit bei etwa 60% der EHEC-HUS Patienten ist die Langzeitprognose gut (Riedl und Licht 2011). Die Notwendigkeit einer Nierentransplantation bzw. die Entstehung einer höhergradigen chronischen Niereninsuffizienz wird bei unter 3% der Erkrankten berichtet (Garg et al. 2003; Riedl und Licht 2011). Das typische HUS ist die häufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei Kindern. Vor dem fünften Lebensjahr beträgt die Inzidenz 1,5-2 pro 100.000 Kinder (Scheiring et al. 2009; Riedl und Licht 2011). Am häufigsten wird das STEC-HUS durch eine Infektion mit EHEC ausgelöst (Borgatta et al. 2012). Es sind aber auch Fälle beschrieben worden, in denen das STEC-HUS durch Streptokokkus pneumoniae (Pneumokokkus) ausgelöst wurde. Bei einem Pneumokokken-assoziierten HUS besteht meist eine schwere invasive Infektion mit Lungenentzündung (70%), Meningitis (30%) und/oder Sepsis (80%) (Holle et al. 2017). Pathophysiologisch kommt es durch die Wirkung der von den Pneumokokken produzierten N-Acetyl-Neuraminidase zur Entstehung des Thomsen-Friedenreich-Antigens (T-Antigen), hauptsächlich auf den glomerulären Endothelzellen (Heyne und Feldkamp 2019). Im histologischen Bild sieht man eine

thrombotische Mikroangiopathie. Der direkte Pneumokokken-Nachweis in der Blutkultur, im Sputum, oder im Pleura- oder Liquorpunktat ist wichtig in der Diagnostik der Erkrankung (Loirat und Frémeaux-Bacchi 2011). Unter anderem ist es möglich, den Pneumokokken-Antigen direkt im Urin nachzuweisen. Bei dieser HUS Form fällt der direkte Coombs-Test ausnahmsweise positiv aus (Copelovitch und Kaplan 2008a; Constantinescu et al. 2004). Die Therapie des STEC- HUS ist primär symptomatisch und besteht hauptsächlich aus dem Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten verursacht durch die Diarrhoen. Selten wird eine Nierenersatztherapie benötigt. Der Einsatz von Antibiotika wird kontrovers diskutiert und bleibt immer individuell abzuwägen (Guthoff und Heyne 2016). Sollte eine antibiotische Therapie notwendig sein, wird es empfohlen, Substanzen mit Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien zu verwenden. Falls das HUS durch eine Pneumokokkeninfektion ausgelöst wird, muss rasch eine antibiotische Therapie begonnen werden (Thumfart und Müller 2008). Die Anwendung von Fresh Frozen Plasma (FFP) Infusionen, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Glukokortikoiden bringt bei dieser HUS Form keinen Vorteil (Thurman et al. 2009).

1.3.2 Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

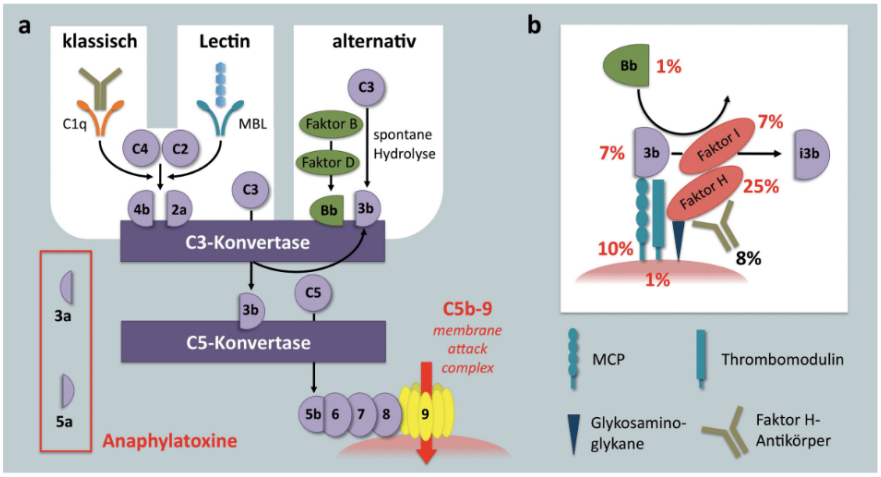


Abbildung 1.2: Das Komplementsystem. (A) Schematische Darstellung des Komplementsystems mit drei Aktivierungswegen: der klassische Weg, der Lektin-Weg und der alternative Weg. Alle drei Aktivierungskaskaden führen zur Bildung und Aktivierung des Enzymkomplexes C3- Konvertase. Dieses Enzymkomplex spaltet die Komplementkomponente C3, dadurch entsteht C3a (Anaphylatoxin) und C5-Konvertase, bei weiterer Spaltung von Komplementkomponente C5 durch C5-Konvertase entsteht das C5a Anaphylatoxin und C5b Komplex. Auf der Zelloberfläche entsteht anschließend der sog. C5b-9 Membranangriffskomplex (MAC, Membrane Attack Complex), der zur Zelllyse führt. **(B)** Das System von Komplement-Regulationsproteinen schützt eigene Zellen vor dem alternativen Komplementsystem. Faktor H, Faktor I, MCP und Thrombomodulin haben eine inhibitorische Wirkung auf die aktivierende C3-Konvertase. Faktor B bewirkt dagegen eine Stimulation der C3-Konvertase. Die Prozentangaben geben die Häufigkeit pathogener Mutationen der Regulationsproteine (rot) bzw. die Häufigkeit von Autoantikörpern gegen diese Proteine (schwarz) bei aHUS an. Quelle: (Kistler 2016). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Hogrefe AG, Bern.

Das atypische HUS wird gelegentlich als Diarrhö-negatives HUS (D-HUS) bezeichnet. Im Gegensatz zu dem typischen HUS geht dem atypischen HUS meistens keine (blutige) Diarrhö voraus (Zipfel et al. 2010). Das aHUS ist eine sehr seltene Erkrankung (orphan disease; aus dem Englischen orphan “Waise”). Die Inzidenz beträgt ca. 2 Fälle/Million/Jahr und tritt in etwa 20% der Fälle familiär auf (Kistler 2016). Bei 50% der Betroffenen manifestiert sich das aHUS erstmalig im Erwachsenenalter. Der Pathomechanismus des atypischen HUS wird durch ein hyperaktives Komplementsystems erklärt (Beneke et al. 2016). Verursachend sind (angeborene und erworbene) Störungen im Komplementsystem bzw. im Cobalamin - Stoffwechsel, Nebenwirkungen von Pharmaka (z. B. Cyclosporin A, Mitomycin, Beta-Interferon-ß), Gestation (HELLP-Syndrom) und Organ-/Knochenmark-transplantation (Riedl

und Licht 2011). Hier zeigt sich eine gewisse Überschneidung mit den sekundären thrombotischen Mikroangiopathien. Die o.g. Faktoren können auch ohne dass eine Mutation im Komplementsystem vorliegt, eine TMA auslösen, und gleichzeitig können sich diese Faktoren bei Patienten mit Mutationen im Komplementsystem als Trigger für ein aHUS auswirken. Das Komplementsystem ist einer der ältesten Bestandteile unseres Immunsystems, seine Vorstufen gehören zur angeborenen Immunität. Das Komplementsystem besteht aus einer Kaskade von über 30 Proteinen und Enzymen, die dabei helfen, die in den Körper eingedrungene Mikroorganismen durch Opsonisierung, Phagozytose und Zytolyse eliminieren zu können (Riedl und Licht 2011). Die Aktivierung des Komplementsystems kann durch drei verschiedene Wege erfolgen (siehe Abbildung 1.2): den klassischen, den Lektin- und den alternativen Weg. Alle drei Aktivierungskaskaden führen zur Bildung und Aktivierung der C3-Konvertase. Die Aufgabe der C3-Konvertase ist die Komplementkomponente C3 zu spalten, durch diese Spaltung entsteht C5-Konvertase. Die C5-Konvertase spaltet die Komplementkomponente C5, dabei werden die Fragmente C5a (Anaphylatoxine) und C5b freigesetzt. Gleichzeitig wird aus den terminalen Komplementkomponenten C5b-9 auf den Zelloberflächen der Membranangriffskomplex (MAC) gebildet, der durch Porenbildung in der Zellmembran die Zelllyse und Tod der Zelle herbeigeführt (Kistler 2016; Thumfart und Müller 2008). Während der klassische- und der Lektinweg der Komplementaktivierung durch spezifische Auslöser wie Antigen-Antikörper-Komplexe oder mikrobielle Polysaccharide stimuliert werden, besitzt der alternative Weg immer eine Basalaktivität (Thumfart und Müller 2008). Aufgrund dieser niedrigen permanenten Aktivität bedarf der alternative Weg eine zuverlässig funktionierende „negative“ Regulation, die durch ein vielschichtiges System von zirkulierenden und membranständigen Komplementproteinen realisiert wird. Dieses regulatorische System verhindert eine unkontrollierte Aktivierung der C3-Konvertase, inaktiviert durch Hydrolyse den Faktor 3b und verhindert die Bildung des Membranangriffskomplexes und schützt damit die Endothelzellen vor einer Komplement vermittelten Schädigung (Kistler 2016). Unter physiologischen Bedingungen wird das aktive C3b durch Inhibitoren wie Komplement Faktor H (CFH), Komplement Faktor I (CFI) und Membran-Cofaktor-Protein schnell inaktiviert. Bei Mangel oder Dysfunktion dieser Inhibitoren überwiegt die Komplementaktivierung, die dann zur Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC) und zur Zelllyse führt (Thumfart und Müller 2008).

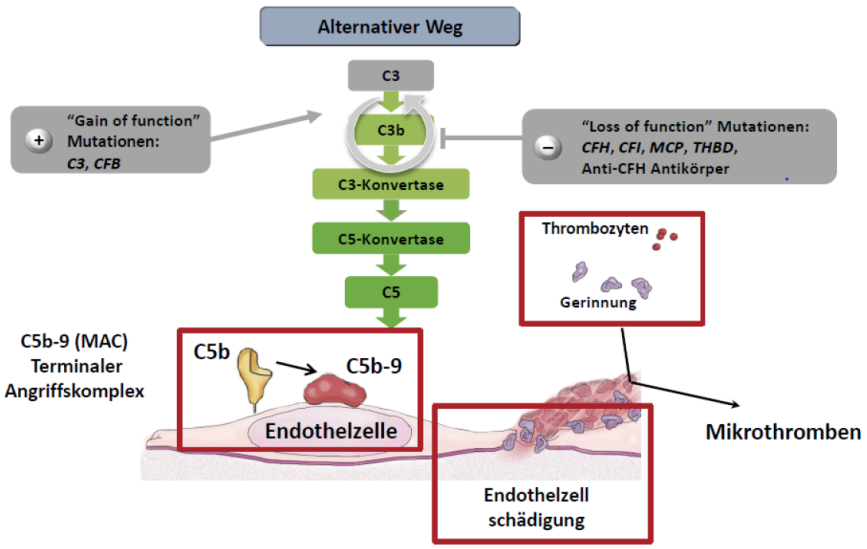


Abbildung 1.3: Defekte der komplementregulierenden Proteine. "Gain of function" Mutationen im Komplement C3, Komplementfaktor B (CFB) verstärken und beschleunigen die Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes (c5b-9). Auf der anderen Seite sind Mutationen abgebildet, die dazu führen, dass die physiologische Hemmung des C3b durch Inhibitoren verhindert ist. Diese Art von Mutationen werden als "loss of funktion" bezeichnet. Durch diese Mutationen verlieren Komplement-Inhibitoren ihre physiologische Funktion und ebenso, durch .Als Endergebnis die beschleunigte Bildung des terminalen Angriffskomplexes entsteht eine Endothelzellschädigung und Zytolyse. Erstellt nach (Noris et al. 2010; Loirat und Frémeaux-Bacchi 2011)

Bei vielen (aber nicht allen) aHUS-Patienten findet man im Blut eine verminderte C3-Konzentration als Hinweis auf eine Komplementaktivierung (Kistler 2016). Bei nur 40 – 60% der aHUS Patienten lassen sich Mutationen nachweisen, die zu einer gestörten Regulation des Komplementsystems führen (Beneke et al. 2016). Es wurden über 400 verschiedene Mutationen des Komplementsystems beschrieben, die mit der Entstehung eines aHUS assoziiert sind (Licht et al. 2015). Die meisten Mutationen wurden bis dato im Gen für Komplementfaktor H beschrieben. Seltener werden Mutationen in den Genen für Komplementfaktor I, Membran-Cofaktor-Protein, Thrombomodulin (THBD), Komplementkomponente C3, oder C3-Konvertase entdeckt. (Beneke et al. 2016; Noris et al. 2012). Man unterscheidet zwischen aktivierenden (gain-of-function) und inhibierenden (loss-of-funktion) Mutationen (Guthoff und Heyne 2016). In der Regel stimulieren die aktivierenden Mutationen die Funktion von Proteinen, die die Komplementaktivierung übermäßig induzieren. Die inhibitorischen Mutationen verursachen Alterationen der Funktionsweise von negativen Komplementregulatoren, was übermäßig die Komplementaktivierung beschleunigt. Nicht alle Mutationen sind krankheitsverursachend. Bei atypischem HUS sind die Mutationen der komplementregulierenden Proteine eher eine Prädisposition für die

überschießende Komplementaktivierung als alleine krankheitauslösend. In manchen Fällen können Autoantikörper gegen CFH gebildet werden (Beneke et al. 2016; Noris et al. 2012).

Tabelle 1.2: Genetische Mutationen bei Patienten mit aHUS. Quelle: (Guthoff und Heyne 2016)

Gen	Mutation	Häufigkeit %
Komplementfaktor H (CFH)	Loss of funktion	16
Komplementfaktor I (CFI)	Loss of funktion	3
Komplementfaktor B (CFB)	Gain of funktion	2
Komplement C3 (C3)	Gain of funktion	5
Membran-Cofaktor-Protein (MCP)	Loss of funktion	8
Thrombomodullin (THBD)	Loss of funktion	3

Für die klinische Manifestation eines aHUS müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: (1) es muss eine genetische Prädisposition oder erworbene Störung des Komplementsystems und (2) ein auslösender komplementaktivierender Faktor (Trigger) vorliegen (Guthoff und Heyne 2016). Die Mehrheit der prädisponierenden genetischen Mutationen tritt heterozygot auf und kann nicht selten bei asymptomatischen Familienmitgliedern der Erkrankten nachgewiesen werden (Gaggl et al. 2016). Die Penetranz der Erkrankung, d.h. die Erkrankungswahrscheinlichkeit liegt bei den Mutationsträgern bei ungefähr 50%. Die komplementaktivierenden Faktoren können ganz unterschiedlicher Natur sein: so gehen der aHUS-Manifestation häufig Infektionen, Medikamente (Cyclosporin A, Tacrolimus), operative Eingriffe oder Schwangerschaft als auslösende Faktoren voraus (Beneke et al. 2016). Ein aHUS kann sich auch nach Chemotherapie oder Organtransplantation demaskieren (Thumfart und Müller 2008). Klinische Symptome sind initial häufig unspezifisch, wie z. B. Blässe, fehlender Appetit, Erbrechen. Weitere Symptome wie Anurie, schwere Hypertonie, Ödeme und Benommenheit können erst später auftreten (Nester und Thomas 2012). Die Wirkung von Plasmapherese ist bei Patienten mit aHUS nicht eindeutig bewiesen. Nur bei einem Teil der aHUS Patienten führt Plasmapherese zur klinischen Besserung, das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz kann alleine durch die Plasmapherese vermutlich nicht verhindert werden (Heyne und Feldkamp 2019; Beneke et al. 2016). Seit Dezember 2011 gibt es eine vielversprechende Therapie durch den Einsatz von Eculizumab und seit Juni 2020 von Ravulizumab, beide sind gegen C5-Komplement gerichtete Antikörper (Riedl und Licht 2011; Renders 2012; Klug et al. 2020). Das Ziel der Therapie ist die Unterbrechung der Aktivierung der Komplementkaskade. Durch die Blockade der Endstrecke des Komplementsystems wird die Immunantwort gegen bestimmte Bakterien teilweise aufgehoben. Solange kein Impfschutz gegen Meningokokken durchgefüchrt ist, sollte die Therapie nur unter Antibiotikaschutz erfolgen, um eine Meningokkeninfektion zu vermeiden (Riedl und Licht 2011). Die Behandlung mit Eculizumab (Abbildung 1.4) führt in mehr als 90%

der Fälle zur Besserung des aHUS und in mehr als 80% der Fälle zur Erholung der Nierenfunktion (Licht et al. 2015; Legendre et al. 2013). Vor Behandlungsbeginn muss eine Impfung gegen Meningokokken erfolgen. Durch die Blockade der Endstrecke des Komplementsystems wird die Immunantwort gegen Mikroorganismen teilweise aufgehoben. Solange kein Impfschutz gegen Meningokokken durchgeführt ist, sollte die Therapie nur unter Antibiotikaschutz erfolgen um Meningokkeninfektion zu vermeiden. Bei der aHUS Behandlung werden 900 mg Eculizumab 1-mal/Woche für 4 Wochen verabreicht. Anschließend wird eine Erhaltungsdosis von 1200 mg alle 14 Tage infundiert (Renders 2012).

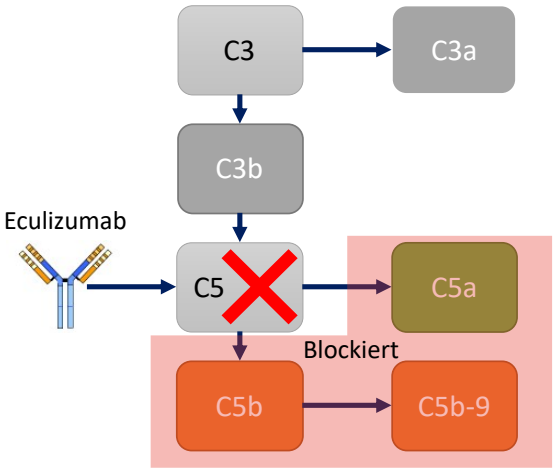


Abbildung 1.4: Wirkung von Eculizimab. Das Medikament bindet mit hoher Affinität an Komplementkomponente C5 und blockiert die Bildung von C5a und C5b und somit des terminalen Membranangriffskomplexes. Die proximalen Funktionen des Komplementsystem bleiben intakt. Erstellt nach Quelle: (Renders 2012)

1.4 Sekundäre Formen der TMA

Neben den drei klassischen TMA Erkrankungen (TTP, STEC-HUS, aHUS) existiert eine große Gruppe von Krankheiten die als sekundäre TMA bezeichnet werden. Diese Gruppe zeigt in bestimmten Aspekten Überlappungen mit den oben beschriebenen klassischen TMA Entitäten, sie ist jedoch als eigenständiges Krankheitsbild anzusehen (Heyne und Feldkamp 2019). Zu den zahlreichen Triggern von sekundären TMA gehören u. a. Kollagenosen, maligne Hypertonie, Sepsis, Eklampsie, Malignom, Medikamente, Stammzell- und solide Organtransplantationen (Campistol et al. 2015; Heyne und Feldkamp 2019). Klinisch ist diese Gruppe nicht einfach von den primären TMA zu unterscheiden, da sich die sekundären TMA mit dem gleichen klinischen Bild (Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie und Organmanifestationen) präsentieren.

1.4.1 Transplantationsassoziierte TMA (TA-TMA)

Ein Auftreten der TMA wurde sowohl nach autologer als auch nach allogener Stammzelltransplantation beobachtet (Latour et al. 2013). TA-TMA ist eine seltene Komplikation, die publizierten Mortalitätsraten liegen zwischen 60 und 90%. Die TA-TMA kann sich in den ersten Wochen bis zu 8 Monaten nach der Stammzelltransplantation manifestieren, in der Regel tritt sie in den ersten 150 Tagen nach der Transplantation auf (Choi et al. 2009). Die Pathogenese wird durch einen Endothelzellschaden bestimmt. Die Endothelschädigung ist multifaktoriell bedingt, viele Einflussfaktoren wie Bestrahlung, Immunsuppression, Infektionen, GvHD sowie genetische Varianten im Komplementsystems können dabei eine Rolle spielen (Latour et al. 2013). Laborchemisch findet sich im Serum typischerweise eine normale Konzentration von ADAMTS13 (Amann und Benz 2010). Die Prognose der TMA nach Knochenmarktransplantation ist in den meisten Fällen ungünstig (Floege et al. 2008). Eine TA-TMA kann bei/nach jeder soliden Organtransplantation auftreten und wird häufig durch Pharmaka (Calcineurininhibitoren, mTOR-Inhibitoren) oder Virusinfektionen (HIV, Parvovirus B19) getriggert (Hingorani 2008). Nach soliden Organtransplantationen treten 96% aller TMA innerhalb des ersten Jahres auf. Der Nutzen von Plasmatherapie ist bei TA-TMA nicht gesichert. In den meisten Fällen müssen die potenziell auslösenden Medikamente wie Calcineurin-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren abgesetzt werden (Floege et al. 2008).

1.4.2 Medikamentös-induzierte TMA

Eine TMA kann als eine schwere Nebenwirkung infolge von zahlreichen medikamentösen Therapien auftreten. Calcineurin-Inhibitoren können dosisabhängig die Endothelzellen aktivieren und eine TMA triggern (Gaggl et al. 2016). Neben den Calcineurin-Inhibitoren und Mitomycin wurde eine kausale Rolle von VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Inhibitoren in der Ätiologie der TMA beschrieben (Amann und Benz 2010). Bei der Therapie mit VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab, Soratinib, Sunitinib) kann der zugrundeliegende Wirkungsmechanismus eine „ungünstige“ Inhibition von VEGF und Schädigung an den Podozyten und am renalen Endothel induzieren. Die Podozytendysfunktion kann zu einer ausgeprägten Proteinurie, sekundären Hypertonie und glomerulären TMA führen (Gaggl et al. 2016; Gurevich und Perazella 2009). Nach den Daten der Food and Drug Administration Safety Database gehören Ticlopidin und Clopidogrel zu den häufigsten TMA auslösenden Medikamenten (Zakarija et al. 2009). Bei einer Behandlung mit Quinin, Gemcitabin oder Quetiapin können Antikörper entstehen, die gegen eine Reihe von körpereigenen Strukturen gerichtet sind (Gaggl et al. 2016). Die Pathogenese wird durch direkte Endothelschädigung bestimmt (Copelovitch und Kaplan 2008b). Therapeutisch wird empfohlen, das auslösende Medikament abzusetzen und gegebenenfalls, zur Entfernung des Medikaments aus dem Plasma, eine Plasmapherese durchzuführen (zur Entfernung des Medikaments aus dem Plasma) (Floege et al.

2008).

1.4.3 TMA bei Systemerkrankungen

Das Auftreten einer TMA wurde bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und systemischem Lupus erythematodes (SLE) beschrieben (Floege et al. 2008). In der Pathogenese der TMA bei Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis/Dermatomyositis) findet sich häufig eine signifikante Erniedrigung der Serum-ADAMTS13-Aktivität (Matsuyama et al. 2009). Deutlich erniedrigte ADAMTS13 -Aktivität war vor allem bei TMA Patienten mit Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis zu beobachten, am häufigsten als Folge von inhibierenden ADAMTS13-Antikörpern (Amann und Benz 2010). Die Pathogenese bei SLE ist vielseitig. Außer der Erniedrigung von ADAMTS-13 Aktivität spielt noch eine Endothelschädigung durch chronische Inflammation sowie Komplementaktivierung eine wichtige Rolle. Bei SLE entwickeln 1-4% der Patienten im Laufe der Erkrankung eine klinische TMA, histologisch wird sogar eine Prävalenz von 14% angegeben (Copelovitch und Kaplan 2008b). Histopathologisch zeigt sich bei der Begutachtung der Nierenbiopsie eine Glomerulonephritis mit ausgeprägten mesangioproliferativen Veränderungen, klinisch eine Proteinurie, Hämaturie mit Erythrozytenzylindern oder Akanthozyten im Urinsediment. In der Behandlung der SLE-assoziierten TMA wird Immunsuppression und Plasmatherapie eingesetzt (Floege et al. 2008).

1.4.4 Maligne Hypertonie

Maligne Hypertonie ist eine selten vorkommende und besonders schwere Form der arteriellen Hypertonie mit visuellen (Retinopathie) und/oder enzephalopatischen Symptomen und rasch progredienter Nierenschädigung. Sie tritt komplizierend bei weniger als 1% der Personen mit arterieller Hypertonie auf. Männer sind häufiger betroffen (Rosenkranz 2009). Die prädisponierenden Faktoren sind: Diabetes mellitus, Übergewicht, Niereninsuffizienz und das Schlafapnoe-Syndrom (Calhoun 2006). Bei der malignen Hypertonie sind die publizierten Daten zur Inzidenz der TMA insgesamt diskrepant und widersprüchlich. Einige Autoren rechnen maligne Hypertonie zu den TMA-Formen, andere betrachten sie als eine eigenständige Krankheit (Born et al. 2008; Zhang et al. 2008). Bei schwerer Hypertonie findet sich eine mikroangiopathische Hämolyse begleitet mit einer milden Thrombozytopenie (Zhang et al. 2008). Der Pathomechanismus beinhaltet eine direkte Endothelzellschädigung durch den hohen Blutdruck, im Therapiefokus steht primär die Normalisierung der stark erhöhten Blutdruckwerte. Eine Plasmatherapie wird nicht empfohlen. Die Prognose der Erkrankung ist günstiger im Vergleich zu anderen TMA-Formen (Floege et al. 2008).

1.4.5 Sepsis

Sepsis ist eine systemische Infektion, die durch Hyperinflammation und Hyperkoagulabilität das Endothel schädigen und dadurch eine TMA triggern kann. Darüber hinaus können bakterielle Toxine das Komplementsystem, die plasmatische Gerinnung und Thrombozyten aktivieren (Heyne und Feldkamp 2019). Die Bildung von Mikrothromben führt zur Organdysfunktion. An der Entstehung von Sepsisassoziierten TMA sind vor allem neutrophile Granulozyten beteiligt, diese bilden sog. NETs (neutrophil extracellular traps), die ungünstig die intravasale Blutgerinnung aktivieren (Masias et al. 2017).

1.4.6 Schwangerschaftsassoziierte TMA

Tabelle 1.3: Schwangerschaftsassoziierte TMA und ihre Differenzialdiagnose. Quelle: (Floege et al. 2008; Beneke et al. 2016)

	TTP	Postpartales HUS	HELLP-Syndrom
Zeit der Manifestation	vor der 28. SSW	innerhalb 6 Monate nach Entbindung	spätes drittes Trimester, peripartal und postpartal
Pathologisches Agens	erniedrigte ADAMTS13 Aktivität	Hyperaktives Komplement	noch nicht eindeutig geklärt
Therapie	Plasmatherapie	symptomatische Therapie	Entbindung
Labor	mikroangiopathische Hämolyse, Hämoglobin↓, Fragmentozyten↑, Thrombozyten↓,Kreatinin↑		mikroangiopathische Hämolyse, AST/ALT↑ Bilirubin↑ Kreatinin↑, Harnsäure↑, Leukozyten↑, Thrombozyten↓, Glucose↓, Gerinnungsfaktoren↓, Cholinesterase↓

In der Schwangerschaft können verschiedene Formen der TMA auftreten. Der wesentliche Faktor in der Differenzialdiagnose der TMA in der Schwangerschaft ist der Zeitpunkt der Manifestation. Bei Verdacht auf eine schwangerschaftsassoziierte TMA muss an eine schwere Form der Eklampsie, das HELLP (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)-Syndrom gedacht werden. Die relevanten Unterschiede sind in der Tabelle 1.3 dargestellt. Das HELLP-Syndrom zählt zur Familie der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Das HELLP-Syndrom äußert sich mit Übelkeit, Erbrechen, Hypertonie, Ikterus, Sehstörungen wie Augenflimmern, Doppelbilder und Proteinurie. In der Frühphase präsentiert sich das Syndrom mit

Oberbauchschmerzen durch Leberkapselspannung. Das HELLP-Syndrom ist lebensbedrohlich, die typische Laborkonstellation besteht aus: Hämolyse, erhöhten Transaminasen und Throbozytopenie. Der Zeitpunkt der Manifestation ist in 2/3 der Fälle präpartal und in 1/3 der Fälle postpartal. Die Pathophysiologie ist nicht ganz geklärt. Die Therapie ist abhängig vom Gestationsalter: bei erreichter 34. SSW ist die Entbindung anzustreben, bis zur vollendeten 34. SSW (Schwangerschaftswoche) ist unter intensiver Überwachung der Mutter und des Kindes ein schwangerschaftsprolongiertes Vorgehen zu bevorzugen *(DGGG 2019)*.

1.4.7 Tumorassozierte TMA

Eine TMA kann sich bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen manifestieren. Die Krankheitsentität wurde häufig bei fortgeschrittenem Tumorleiden, insbesondere bei metastasiertem Magenkarzinom beschrieben. Die Triggerfaktoren umfassen ein breites ätiologisches Spektrum: tumorassoziierte prokoagulatorische Aktivität, verringerte Fibrinolyse, Chemotherapeutika, ADAMTS-13 Mangel, mikrovaskuläre Tumorembolien (Floege et al. 2008). Plasmatherapie hat in der Behandlung der tumorassoziierten TMA keinen Stellenwert, therapeutisch gibt es außer Tumorbehandlung und Absetzen möglicher medikamentöser Auslöser keine wirkungsvollen Ansätze. Die Prognose dieser TMA Subgruppe ist sehr ungünstig.

1.5 Diagnostik der TMA

Aufgrund eines meistens akuten und lebensbedrohlichen Krankheitsverlaufs und der Herausforderung einer prompten Diagnosestellung ist es wichtig sich an ein striktes diagnostisches Schema zu halten (Gaggl et al. 2016). In der Abbildung 1.5 wird das diagnostische Schema vorgestellt.

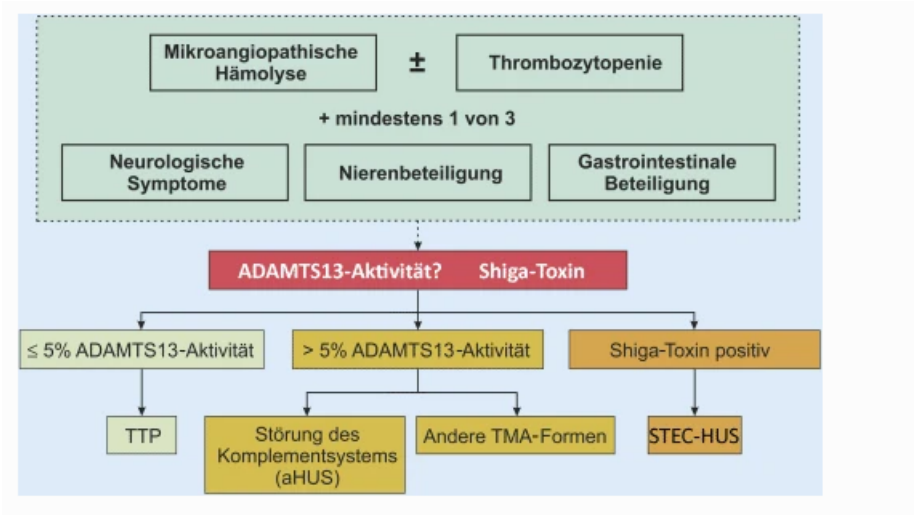


Abbildung 1.5: Diagnostischer Algorithmus zur Diagnostik und Abklärung der TMA. Bei typischer Laborkonstellation und charakteristischem klinischem Bild wird bei gleichzeitiger relevanter Erniedrigung der ADAMTS13 Aktivität eine TTP diagnostiziert. Bei normaler ADAMTS 13 Aktivität spricht der Nachweis von Shiga-Toxin im Stuhl für die Diagnose eines STEC-HUS. In weiterer Differenzialdiagnostik der TMA sollte nach möglichen Störungen im Komplementsystem gesucht werden. CC BY 4.0 Quelle: (Gaggl et al. 2016).

Tabelle 1.4: Mögliche Auslöser von sekundären thrombotischen Mikroangiopathien. Quelle: (Gaggl et al. 2016).

Kategorie	Möglicher Auslöser
Autoimmun	Systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipidsyndrom, Sklerodermie, Glomerulonephritiden
Infektionen	HIV, Influenza-A-Virus H1N1, Sepsis/systemisches inflammatorisches Responsessyndrom
Medikamente	Quinin, Mitomycin, Gemcitabin, Cisplatin, Interferon, VEGF, Tyrosinkinaseinhibitoren, Ticlopidin, Clopidogrel, Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, orale Kontrazeptiva
Andere Erkrankungen	Maligne Hypertonie, Malignome
Andere Therapien	Bestrahlung, Transplantationen (Organ und Knochenmark)
Schwangerschafts-assoziert	HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), Präeklampsie

Die Blutproben für die laborchemische Diagnostik sollen vor Therapieeinleitung abgenommen werden, da ein Plasmaaustausch wichtige laborchemische Diagnoseparameter relevant beeinflussen kann. Primär kann durch die Untersuchung der ADAMTS13-Aktivität und/oder der Antikörper gegen ADAMTS13 im Blut eine

TTP diagnostiziert werden, durch den direkten Nachweis von Shiga-Toxin im Stuhl ein STEC-HUS bestätigt bzw. ausgeschlossen werden. Eine Analyse des Komplementsystems (C3, C4, CH50, falls verfügbar Faktor-H-Antigen, Faktor-I-Antigen, Faktor-B-Antigen,) sowie eine Untersuchung der entsprechenden Gene (CFH, CFI, MCP, C3, falls verfügbar CFB, THBD, ADAMTS13, CFHR1, -2, -3, -5) spielt eine wichtige, jedoch momentan wegen des hohen Kosten- und Zeitaufwandes lediglich eine ergänzende Rolle in der Diagnostik des aHUS (Gaggl et al. 2016). Der Nachweis von genetischen Variationen in den o.g. Faktoren ist für die endgültige Diagnosestellung eines aHUS nicht erforderlich.

1.6 Fragestellung der Arbeit

Thrombotische Mikroangiopathien gehören zu den sehr seltenen Erkrankungen und stellen dementsprechend eine besondere diagnostische Herausforderung dar. Die Mortalität von unbehandelten Patienten mit TMA beträgt bis zu 80%. Aus diesem Grund müssen diese komplexen Krankheitsbilder innerhalb eines engen Zeitfensters klinisch und ätiologisch eingeordnet und behandelt werden. In der vorliegenden Studie sollen mögliche klinische und laborchemische Parameter identifiziert werden, welche die verschiedenen TMA Formen besser charakterisieren und unterscheiden können. Ferner soll die prognostische Bedeutung dieser Parameter für Therapieansprechen und Outcome von Patienten mit TMA untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. *Welche klinische und laborchemische Parameter lassen die verschiedenen TMA Erkrankungen voneinander besser unterscheiden?*
2. *Welche laborchemische und klinische Charakteristika lassen sich bei Patienten mit TMA Erkrankungen als prognostisch bedeutend identifizieren?*

2 Materialien und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Studienkonzept wurde vor der Durchführung der zuständigen Ethikkommission der Universität Göttingen zur Begutachtung und Genehmigung vorgelegt. Die erhobenen Daten aus den Patientenakten wurden auf der Grundlage der Allgemeinen Vertragsbedingungen der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) erhoben und in ausschließlich anonymisierter Form in passwortgeschützten Microsoft Excel Datentabellen erfasst. Die Auswahl der Studienpatienten basiert auf einer dokumentierten Diagnose in den Patientenakten und erfasst alle TMA Fälle, die im Zeitraum zwischen 2000 und 2019 in der UMG behandelt wurden. Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten, Dialyse- und Plasmaphereseprotokollen und aus dem elektronischen Befund-Dokumentationssystem Ixserv (Ixserv, Firma Ixmid Software Technologie GmbH, Deutschland) der UMG erhoben. Alle Studienteilnehmer sind in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie als stationäre Patienten aufgenommen und behandelt worden. Die retrospektive Auswertung umfasst insgesamt 123 Fälle mit einer diagnostizierten TMA Erkrankung. Als Definitionsgrundlage diente die typische Laborkonstellation bei TMA: die Trias aus Thrombozytopenie, Coombs-negativer mikroangiopathischer hämolytischer Anämie mit Erythrozytenfragmentierung und einer Endorganschädigung durch Störung der Mikrozirkulation. Die erhobenen Daten wurden in Excel Tabellen erfasst. Folgende Daten wurden in der ersten Tabelle dokumentiert: eine anonymisierte Patientenliste mit der internen Identifikationsnummer, das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, das Geschlecht, die Krankenvorgeschichte, die Dauer des Krankenhausaufenthalts (dabei wurden die normalstationäre und intensivstationäre Behandlung separat betrachtet. In der Krankengeschichte sind Erkrankungen erfasst worden, die folgende Organe und Systeme betreffen: Herz (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz), Gefäße (arterielle Hypertonie), Lunge (COPD, Asthma), Niere (Niereninsuffizienz), Leber (Hepathopathie Leberinsuffizienz), Nervensystem (Schlaganfälle, kognitive Störungen, Epilepsie), Autoimmunerkrankungen, Gastrointestinaltrakt (Chronische entzündliche Darmerkrankungen) und Stoffwechsel (Diabetes mellitus). Zudem wurden Infektionen des Urogenitalsystems (Zystitis, Pyelonephritis), Lunge (Pneumonie) und des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö) zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme dokumentiert. Es wurden Tumorerkrankungen, die Art des Tumors, eine stattgefundene Stammzell- oder Organtransplantation erhoben. Bei verstorbenen Patientenwurde die Zahl der Tage von der Aufnahme bis zum Exitus dokumentiert. Die zweite Tabel-

le diente für die Dokumentation der klinischen und laborchemischen Parameter der Patienten. Folgende Daten wurden dabei erfasst: systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur; Leukozyten-, Thrombozyten-, Fragmentozyten-, und Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Minimal- und Maximalwert des Hämoglobins während des Krankenhausaufenthaltes; Minimal- und Maximalwert der Thrombozytenzahl während des Krankenhausaufenthaltes und die Zahl der Tage zwischen dem Minimalwert und Maximalwert; Blutgasanalyse (pH-Wert, Bikarbonat, Laktat, Natrium, Kalium); Urindiagnostik; LDH, Bilirubin, freies Hämoglobin, Haptoglobin, Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), Quick, PTT, Kreatinin, Harnstoff, Procalcitonin, Bilirubin, AST, ALT, Haptoglobin, Lactatdehydrogenase (LDH) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (und Minimal- und Maximalwerte während des Krankenhausaufenthaltes und die Zahl der Tage zwischen dem Minimalwert und Maximalwert), ADAMTS13 Aktivität, Antikörper gegen ADAMTS13, C3, C4, CFH, CFI, CMV und Epstein-Barr-Virus (EBV) Serologie. Die dritte Tabelle diente zum Erfassen des klinischen Verlaufes der TMA Patienten im Krankenhaus. Es wurden folgende Angaben dokumentiert: Pneumonie, Sepsis, kardiale Komplikationen (Herzinfarkt, akute Herzinsuffizienz), Blutung, akute Niereninsuffizienz, Hepatopathie, neurologische Störung (Krampfanfall, kognitive Störung, Bewusstseinsstörung), Tod und die Todesursache. Des Weiteren wurden therapeutische Maßnahmen, die im Verlauf der Erkrankung durchgeführt wurden erhoben: Intubation, Hämodialyse, Plasmapherese, Medikamente (Vasopressoren, Steroide, Rituximab, Eculizumab, Antibiotika, Antikoagulanzien, Cyclosporin,Tacrolimus), Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

2.2 Methodik

Die statistische Auswertung der Daten sowie die Erstellung der Abbildungen erfolgte mit STATISTICA für Windows (Version 13.3, TIBCO Software Inc. 2017) und Microsoft Excel (Microsoft 365 Office Paket, Microsoft Corporation 2020). Vor dem Beginn der Studie erfolgte eine statistische Beratung, alle statistischen Auswertungen erfolgten unter dem Ansatz der „null“ Hypothese. Im Einzelnen bedeutet das, dass die betrachteten Parameter als unabhängig angenommen werden und nur im Falle einer nach Chi-Quadrat statistischen Analyse für zwei unabhängige normalverteilte Stichproben mit einem p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant abhängig betrachtet (p-Wert $< 0{,}05$) werden. Die Daten werden dabei in verschiedenen Zusammenhängen betrachtet. Einzelne Abhängigkeiten wie ein Ereignis mit zwei Ausgangsmöglichkeiten in Abhängigkeit eines Parameters (Boolesche Betrachtung). Als Beispiel sei hier genannt, Exitus letalis mit zwei möglichen Antworten Ja und Nein bei Vorhandensein vom Nierenversagen. Auch wurden Parameter mit kontinuierlicher Verteilung untersucht z. B.: die Verteilung von Hämoglobinwerten in Abhängigkeit von der TMA Gruppe. Für diese Zwecke wurden die statistischen Auswertungen mit Hilfe von Statistica durch verschiedene Plotarten visualisiert.

Für die Darstellung von absoluten und relativen Verteilungen wurden die einfachen Visualisierungen von Microsoft Excel verwendet. Dabei stand die Prozentuale also relative Verteilung der Einzelgruppen und Ereignisse im Vordergrund.

Für die statistische Auswertung der aufgetretenen Komplikationen sowie Häufigkeit auftretende TMA Erkrankungen wurde das Alter der Patienten in vier Gruppen unterteilt: (I) 18 – 30, (II) 31 – 45, (III) 46 – 60 und (IV) 60+.

Für das bessere Verständnis sollen einige Begriffe allgemein erklärt werden.

- Erwartungsbereich ist in der Statistik ein Intervall, dass die Präzision der Lageschätzung eines Parameters angeben soll (Weiß 2019).
- Erwartungswert einer Variable ist der mathematische Mittelwert der Untersuchun
- Medianwert ist der Wert der genaue in der Mitte einer Datenverteilung liegt.
- STEC-HUS wird zur besseren Darstellung in den Grafiken als HUS bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechter- und TMA-Verteilung

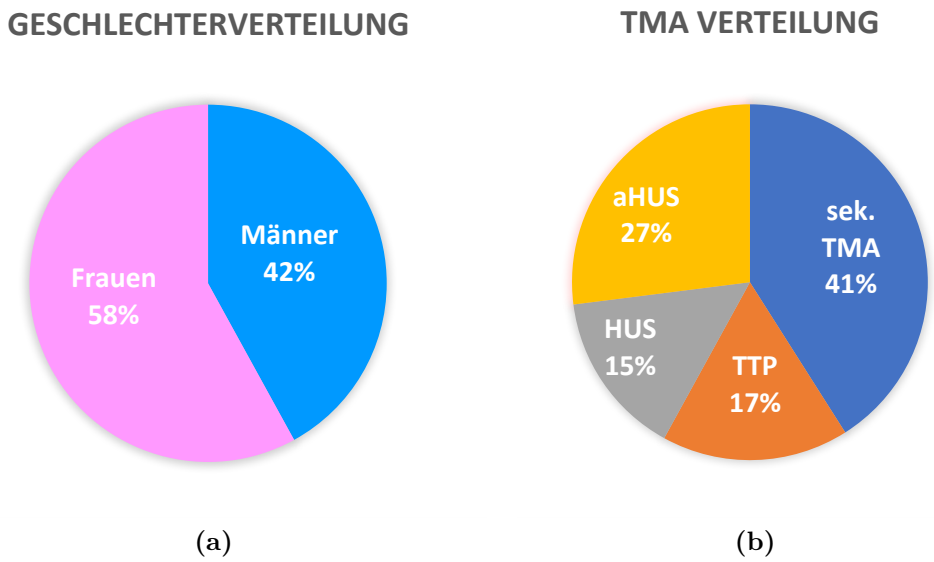


Abbildung 3.1: Geschlechter- (a) und TMA Verteilung (b). Die Geschlechterverteilung zeigt eine eindeutige Prävalenz der TMA Erkrankungen bei Frauen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 123 Fällen mit TMA retrospektiv untersucht. In den einzelnen TMA-Gruppen wurden 21 Fälle (17%) mit TTP, 18 Fälle (15%) mit STEC-HUS, 34 Fälle (27%) mit aHUS und 50 Fälle mit sekundären TMA (41%) dokumentiert und statistisch ausgewertet. Das Gesamtkollektiv zeigt ein Geschlechtsverhältnis von 58% Frauen zu 42% Männern (Abbildung 3.1a). Die prozentuale Verteilung der einzelnen TMA Gruppen im untersuchten Patientenkollektiv ist in der Abbildung 3.2 dargestellt. Wie aus dem Balkendiagramm ersichtlich ist, waren die Frauen mit 72% in der STEC-HUS Gruppe und mit 65% in der aHUS Gruppe häufiger erkrankt. Das Geschlechtsverhältnis war in der TTP Gruppe mit 59% erkrankten Frauen ebenfalls leicht in Richtung des weiblichen Geschlechts verschoben. Die Gruppe der sekundären TMA zeigt mit 53% Männern und 47% Frauen eine relativ ausgeglichene Geschlechterverteilung. Im gesamten Patientenkollektiv war der Anteil der erkrankten Frauen mit 58% höher

als der der erkrankten Männer mit 42%. Ähnliche Geschlechterverteilung bei TMA wurde auch von anderen Arbeitsgruppen berichtet (Haas et al. 2019; Uderzo et al. 2006; Hovinga et al. 2010). Es scheint so, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Entstehung einer TMA darstellt (Daly et al. 2002; Uderzo et al. 2006).

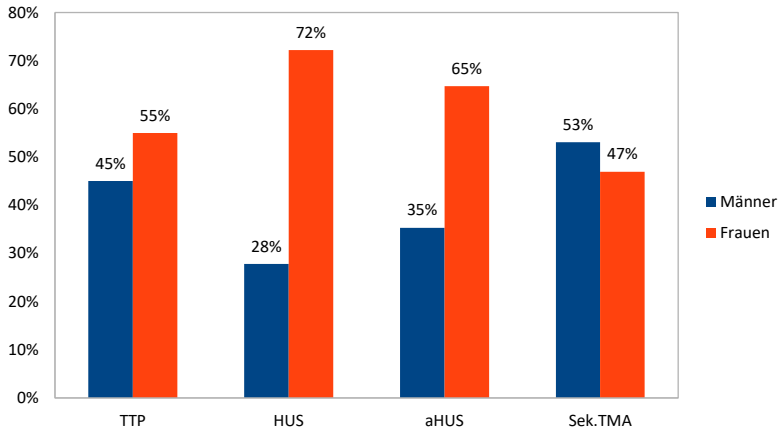
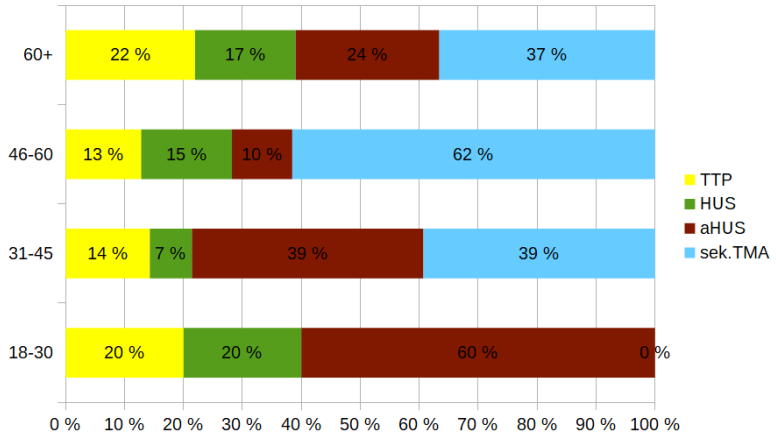


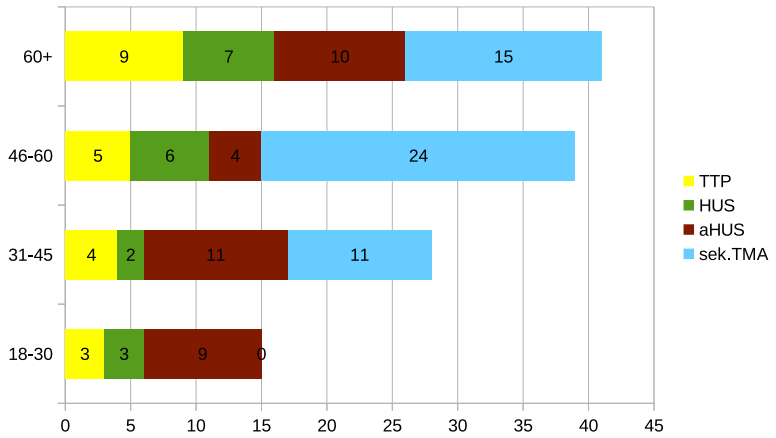
Abbildung 3.2: Geschlechter- und TMA Verteilung im untersuchten Patientenkollektiv Verteilung der Geschlechter in den einzelnen TMA Gruppen. Mit der Ausnahme von sekundären TMA zeigen alle TMA Gruppen eine höhere Prävalenz bei Frauen.

3.2 Altersverteilung in den TMA Gruppen

Das Durchschnittalter in der Gesamtgruppe der TMA betrug 54 Jahre, der jüngste Patient war 18 Jahre und der älteste 84 Jahre alt. Das Balkendiagramm in der Abbildung 3.3b zeigt die Altersverteilung in den TMA Gruppen in absoluten Zahlen. Wie man der Abbildung entnehmen kann, ist die Mehrzahl der an TMA erkrankten Patienten über 60 Jahre alt. Zwischen der jüngsten (18 – 30 Jahre) und der ältesten Gruppe (60+ Jahre) zeigt die Verteilung der TMA Fälle nahezu eine lineare Steigerung, sprich, mit zunehmendem Alter steigt auch die Wahrscheinlichkeit an einer TMA zur erkranken. Es lassen sich aus der relativen Altersverteilung in den TMA Gruppen einige Erkenntnisse ableiten. Betrachtet man die relative Verteilung der TMA Entitäten in den verschiedenen Altersgruppen (Abbildung 3.3a), so ist erkennbar, dass in der Altersgruppe zwischen 18 – 30 Jahren mit 60% der Fälle das aHUS dominiert. In der Altersgruppe zwischen 46 – 60 Jahren sind die sekundären TMA Fälle führend. Der relative Anteil von TTP und STEC-HUS scheint auf dem ersten Blick nicht vom Alter abhängig zu sein und verteilt sich relativ gleichmäßig in den verschiedenen Altersgruppen. Interessant ist, dass in der Altersgruppe zwischen 18 – 30 Jahren kein einziger Fall einer sekundären TMA diagnostiziert wurde.



(a) Verteilung der einzelnen TMA Entitäten in den Altersgruppen (relative Zahlen in Prozent)



(b) Verteilung der einzelnen TMA Entitäten in den Altersgruppen (absolute Zahlen)

Abbildung 3.3: Verteilung der einzelnen TMA Entitäten in den Altersgruppen

3.3 Sterblichkeit bei TMA

Das Balkendiagramm in der Abbildung 3.4 zeigt die Verteilung der Todesfälle in den einzelnen TMA Gruppen. In der Gruppe mit sekundären TMA und aHUS sterben die Patienten häufiger im Vergleich zu STEC-HUS und TTP. In der STEC-HUS Gruppe wurde kein letaler Verlauf dokumentiert. Ein besonderes Augenmerk verdient dabei die Erkenntnis, dass der klinische Verlauf bei 35% der Patienten in der Gruppe der sekundären TMA einen letalen Ausgang hatte.

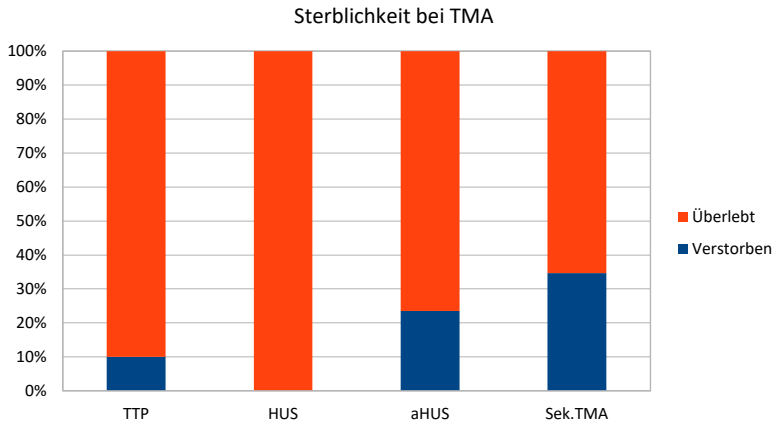
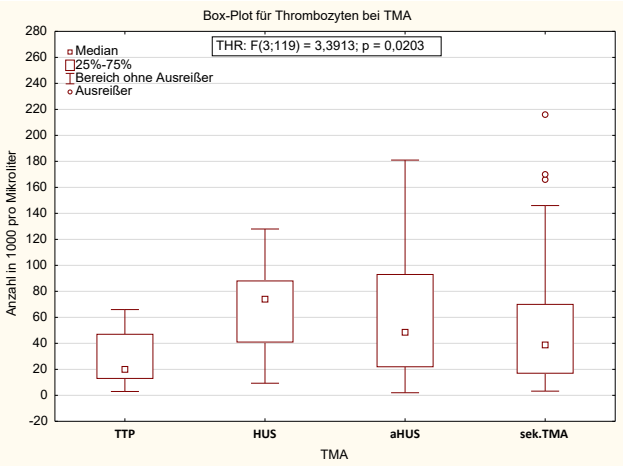


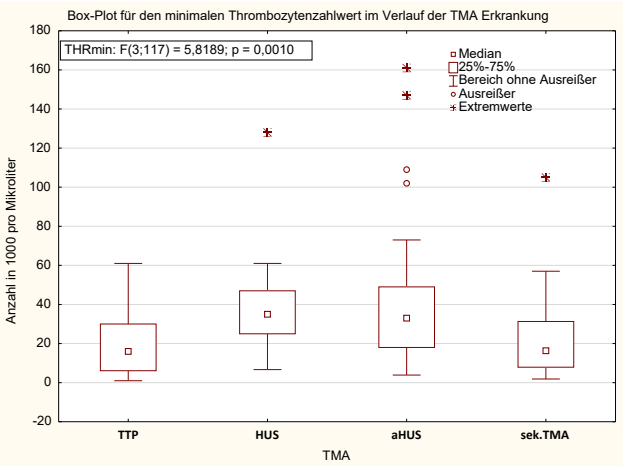
Abbildung 3.4: Sterblichkeit bei TMA Erkrankungen. Verteilung der Überlebenden und Verstorbenen in den TMA Gruppen (relative Zahlen in Prozent)

3.4 Thrombozytendynamik

3.4.1 Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Aufnahme



(a) In allen untersuchten TMA Gruppen zeigt sich eine Thrombozytopenie, die Thrombozytenzahl ist am niedrigsten bei Patienten mit TTP.



(b) Die minimalen Thrombozytenwerte im Verlauf der Erkrankung in den einzelnen TMA Gruppen. Die durchschnittliche Thrombozytenzahl liegt bei TTP- und sekundären TMA bei 16.000/ul. Bei aHUS und STEC-HUS liegen die Medianwerte bei 34.000/ul.

Abbildung 3.5: Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Aufnahme und die minimalen Thrombozytenwerte im Verlauf der TMA Erkrankung

Die Abbildung 3.5a zeigt, dass der Medianwert und Erwartungsbereich bei TTP Patienten am niedrigsten von allen TMA Gruppen war. Im Gegensatz dazu zeigt das

STEC-HUS den höchsten Medianwert und Erwartungsbereich. Des Weiteren überschneiden sich die Erwartungsbereiche der Thrombozytenzahl bei HUS und TTP in geringen Maßen nur im oberen Bereich des TTP Bereiches und unteren Bereich des HUS entsprechend. Das bestätigt die statistische Auswertung mit einem sehr gutem p-Wert von 0,02. Die Abbildung 3.5b zeigt die minimalen Thrombozytenwerte im Laufe der Erkrankung in Abhängigkeit der jeweiligen TMA Gruppe. Die minimale Thrombozytenzahl im Laufe der Erkrankung bestätigt die Abhängigkeitsbeobachtung der Thrombozytenzahlen von der TMA Krankheitsgruppe. Sowohl bei TTP als auch bei sekundären TMA erreicht der mediane Thrombozytenwert 16.000 pro Mikroliter, im Gegensatz liegen bei aHUS und STEC-HUS die medianen Werte doppelt so hoch bei 34.000 pro Mikroliter.

Tabelle 3.1: Thrombozytenzahlen (a) zum Zeitpunkt der Aufnahme und (b) im Verlauf der TMA Erkrankung (Daten zur Abbildung 3.5 Normwerte für Thrombozyten: 150000 – 380000/ul)

(a) Daten aus dem Box-Plot Abbildung 3.5a

1/Mikroliter	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	22000	74000	48500	38800
Erwartungsbereich	13000 – 47000	41000 – 88000	22000 – 93000	17000 – 70000

(b) Daten aus dem Box-Plot Abbildung 3.5b

1/Mikroliter	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	16000	35000	33000	16300
Erwartungsbereich	6100 – 30000	26000 – 47000	18000 – 49000	7900 – 31300

3.4.2 Rekonvaleszenz der Thrombozytenzahlen im Verlauf der TMA

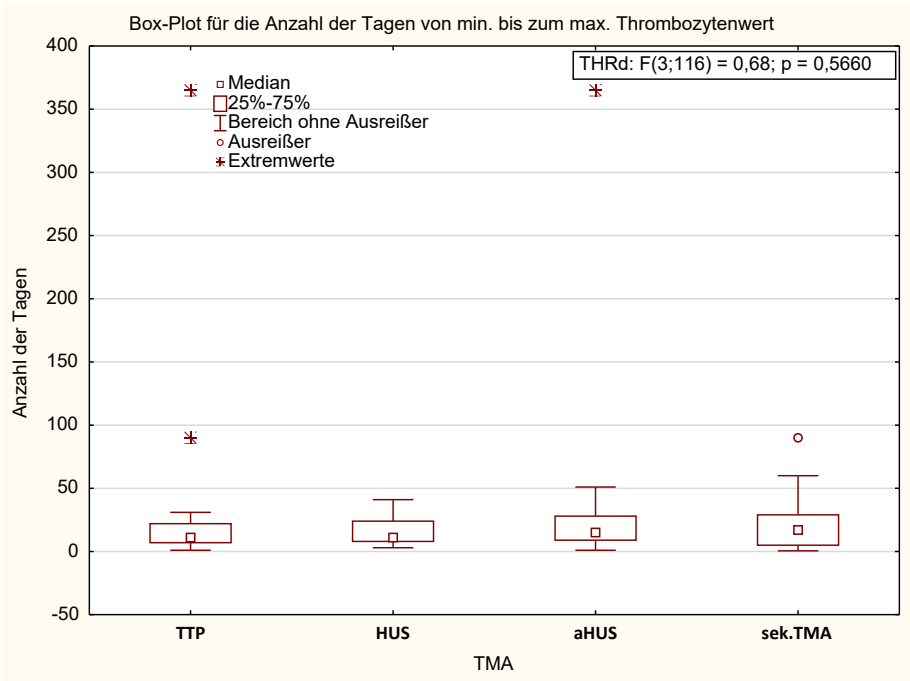


Abbildung 3.6: Die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Thrombozytenwerte im Verlauf der TMA Erkrankung (Tage)

Tabelle 3.2: Die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Thrombozytenwerte im Verlauf der TMA Erkrankung (Daten zur Abbildung 3.6)

TMA Gruppe	Medianwert(Tage)	Erwartungsbereich(Tage)
TTP	11	7 – 22
STEC-HUS	11	8 – 24
aHUS	15	9 – 28
sek. TMA	17	5 – 29

Tabelle 3.2 zeigt die statistische Verteilung der Anzahl der Tage bis zum Erreichen der maximalen Thrombozytenwerte im Verlauf der Erkrankung in den einzelnen TMA Gruppen. Die Daten zeigen keine statistische Abhängigkeit nach Chi-Quadrat-Test, das bedeutet, dass keine der Subgruppe eine Abhängigkeit zu der Anzahl der Tage bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl aufweist. Ebenfalls ist der Unterschied in allen vier Gruppen in der Dauer bis zur Rekonvaleszenz der Thrombozytenzahl nicht signifikant, mit einem p-Wert vom 0,5. Wie Tabelle 3.2 zeigt, liegen die Medianwerte bei allen TMA Gruppen insgesamt im Bereich von 11 bis 17 Tagen,

dabei ist die Anzahl der Rekonvaleszenztagen TTP und STEC-HUS eher niedriger als bei aHUS und sekundären TMA. Der Erwartungsbereich in allen Subgruppen liegt zwischen minimal 5 und maximal 29 Tagen.

3.4.3 Maximale Thrombozytenzahlen im Verlauf der TMA

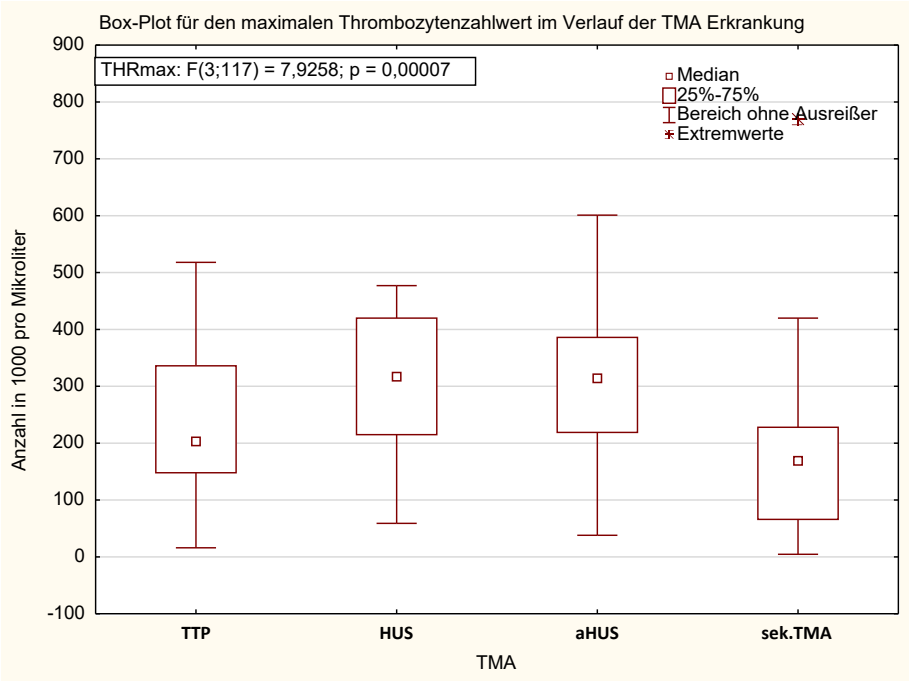


Abbildung 3.7: Die maximalen Thrombozytenzahlen in den einzelnen TMA Gruppen (Normwerte für Thrombozyten 150000-380000/ul)

Tabelle 3.3: Die maximalen Thrombozytenzahlen in den einzelnen TMA Gruppen (Daten zur Abbildung 3.7)

1/Mikroliter	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	203000	317000	314000	169000
Erwartungsbereich	148000 – 336000	215000 – 420000	219000 – 386000	66000 – 228000

Tabelle 3.3 zeigt die maximalen Thrombozytenwerte im Laufe der Erkrankung: bei sekundären TMA sind die Werte eher niedrig, die Rekonvaleszenz der Thrombozytenzahlen erscheint eher unwahrscheinlich. Bei STEC-HUS zeigt sich in der Rekonvaleszenz eine doppelt so hohe Thrombozytenzahl.

3.5 Fragmentozytenzahlen zum Zeitpunkt der Aufnahme

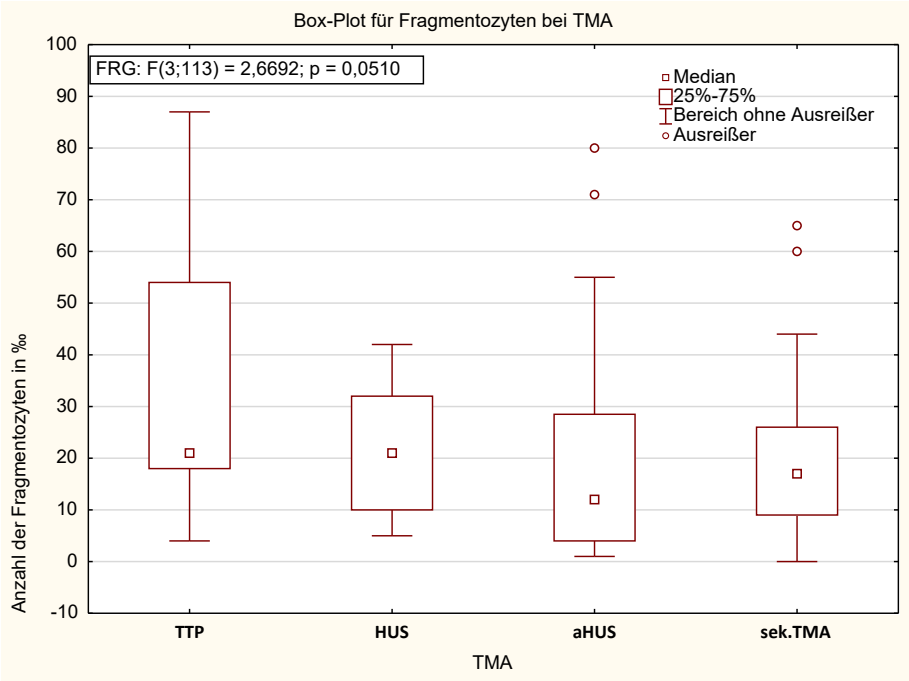


Abbildung 3.8: Fragmentozytenzahlen zum Zeitpunkt der Aufnahme in den einzelnen TMA Gruppen

Tabelle 3.4: Fragmentozytenzahlen zum Zeitpunkt der Aufnahme in den einzelnen TMA Gruppen (Daten zur Abbildung 3.8)

‰	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	21	21	12	17
Erwartungsbereich	18 – 54	10 – 32	4 – 28,5	9 – 26

Die Signifikanz der Daten (p-Wert = 0,051) erlaubt das Verwerfen der „null“ Hypothese nicht mehr eindeutig. Daher wird die folgende Beobachtung nur als Tendenz betrachtet. Bei einer Fragmentozytenzahl über 30 ‰ ist die Wahrscheinlichkeit der Diagnose mit steigender Fragmentozytenzahl höher zu Gunsten der TTP Gruppe.

3.6 Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme

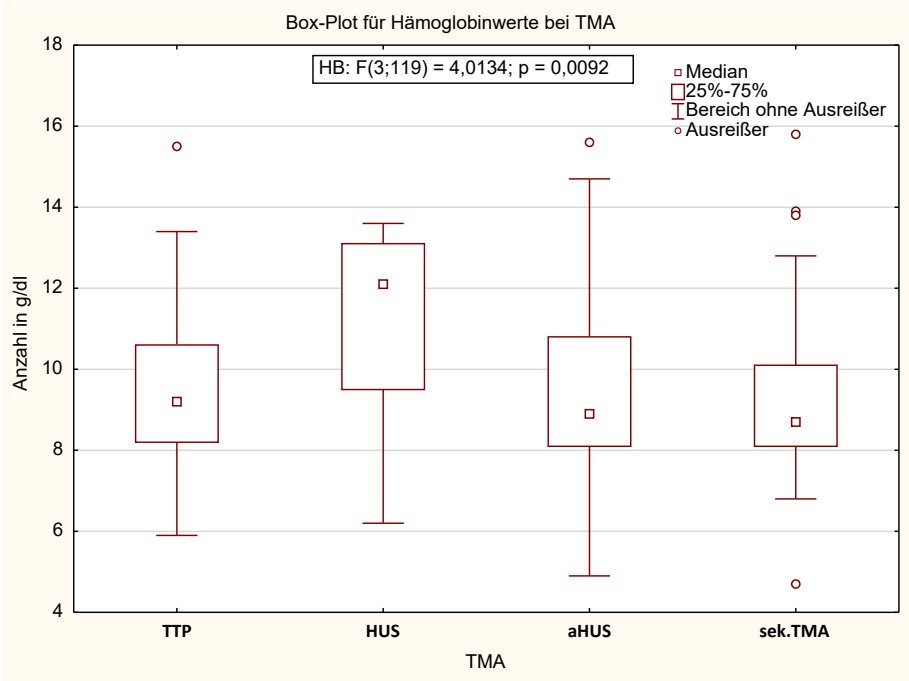


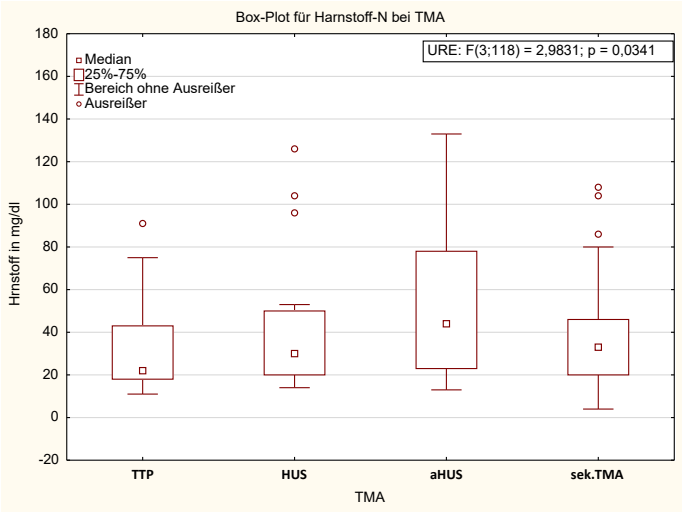
Abbildung 3.9: Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme in den einzelnen TMA Gruppen

Tabelle 3.5: Hämoglobinwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme in den einzelnen TMA Gruppen (Daten zur Abbildung 3.9)

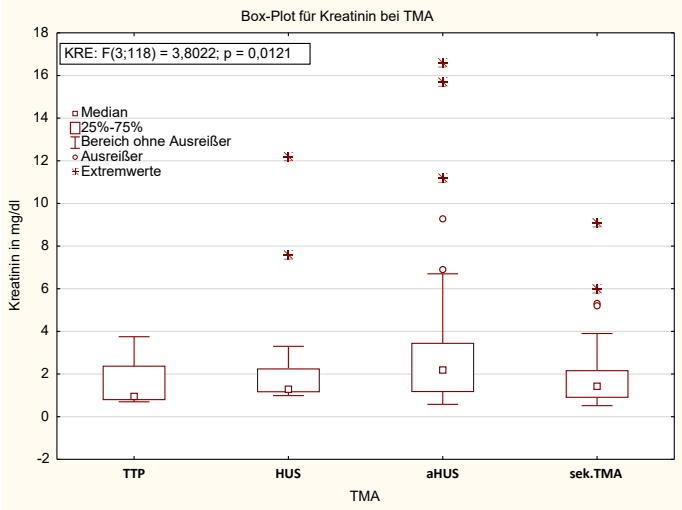
g/dl	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	9,2	12,1	8,9	8,7
Erwartungsbereich	8,2 – 10,6	9,5 – 13,1	8,1 – 10,8	8,1 – 10,1

Der Medianwert von Hämoglobin bei TTP, aHUS und sekundären TMA ist insgesamt deutlich vermindert und liegt zwischen 8 – 10 g/dl. Im Gegensatz liegt der Erwartungsbereich und der Medianwert des Hämoglobins bei STEC-HUS Gruppe eindeutig über dem anderen Krankheitsgruppen, was durch einen p-Wert von 0,009 statistisch belegt wird.

3.7 Harnstoff-N- und Kreatininwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme



(a) Serum Harnstof-N bei TMA (Normwerte für Harnstoff-N 17 – 43 mg/dl)



(b) Serum Kreatinin bei TMA (Normwert für Kreatinin < 1,3 mg/dl)

Abbildung 3.10: (a) Serum Harnstoff- und (b) Serum Kreatinwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme in den TMA Gruppen

In der aHUS Gruppe ist der Harnstoff-Medianwert bei der Aufnahme am höchsten und die Streuung nach oben ist am breitesten. Es bestätigt schon häufig beschriebene Pathologie in den Gefäßen der Nieren, die während des aHUS entsteht. Bei TTP, STEC-HUS und sekundären TMA sind die Werte bei der Diagnosestellung meistens

im Normbereich. Die Ergebnisse korrelieren mit der Auswertung der Kreatininwerte (Abbildung 3.10b).

Tabelle 3.6: (a) Serum Harnstoff- und (b) Serum Kreatinwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme in den TMA Gruppen

(a) Daten zur Abbildung 3.10a

Harnstoff- N in mg/dl	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	22	30	44	33
Erwartungsbereich	18 – 43	20 – 50	23 – 78	20 – 46

(b) Daten zur Abbildung 3.10b

Kreatinin in mg/dl	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	0,95	1,29	2,19	1,43
Erwartungsbereich	0,8 – 2,37	1,17 – 2,24	1,18 – 3,44	0,91 – 2,16

3.7.1 CRP Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme

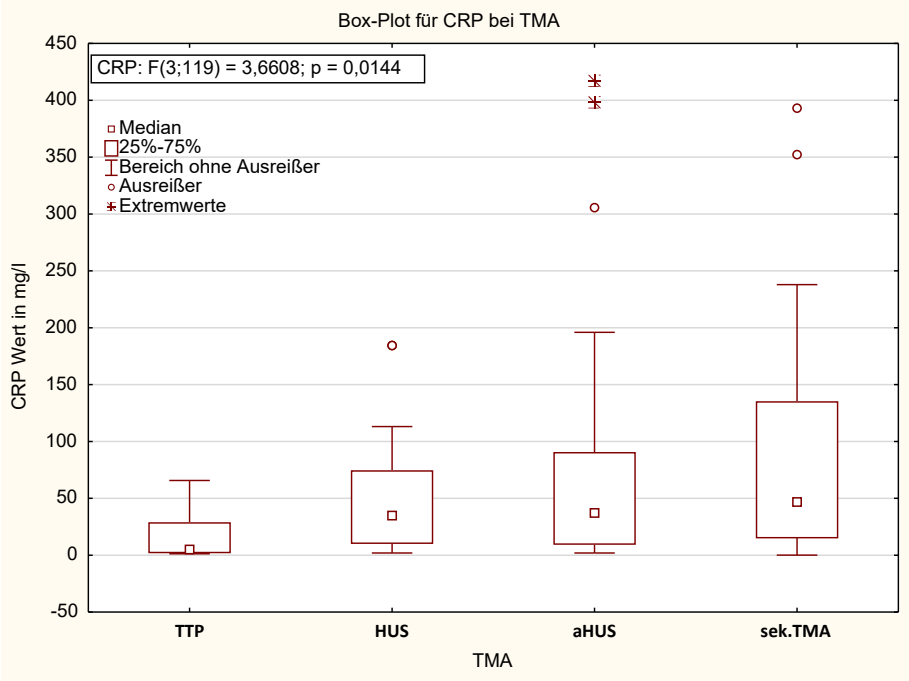


Abbildung 3.11: CRP Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme in den TMA Gruppen (Normwert für CRP < 5mg/l)

Tabelle 3.7: CRP Werte in den TMA Gruppen (Daten zur Abbildung 3.11)

mg/l	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Medianwert	5	34,9	37,15	46,8
Erwartungsbereich	2,4 – 28,4	10,6 – 74,1	9,8 – 90,1	15,4 – 134,8

Die Abbildung 3.11 zeigt, dass bei der TTP der Medianwert am oberen Grenzwert des Normbereiches liegt, mit Überschreitung des Erwartungsbereichs nach oben. Bei sekundärer TMA ist der Medianwert und der Erwartungsbereich am höchsten, die Medianwerte bei STEC-HUS und aHUS liegen ganz nah zueinander und erlauben keine genaue Differenzierung.

3.8 Parameter für die Prognoseabschätzung der TMA

In der Tabelle 3.8 werden alle dokumentierten Komplikationen aufgelistet. Da bei vielen Patienten mehrere Komplikationen gleichzeitig auftraten, werden diese in der Tabelle nicht separiert. Neben den Verstorbenen und Überlebenden sind in der Tabelle 3.8 die absoluten Zahlen der aufgetretenen Komplikationen in der jeweiligen TMA Gruppen dargestellt.

Tabelle 3.8: Komplikationen im Verlauf der TMA Erkrankungen (absolute Zahlen) AKI: *akute kidney injuri*; NST: neurologische Störung; CKD: chronic kidney disease

Komplikation	verstorben	überlebt	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
keine	0	0	0	0	0	0
Blutung	19	23	1	13	11	18
kardial	15	9	4	3	7	10
AKI	30	58	5	18	29	37
pulmonal	23	15	3	3	9	24
Sepsis	23	12	1	13	11	18
Hepatopathie	26	46	8	11	21	32
NST	35	35	12	12	15	32
CKD	16	13	0	0	1	28

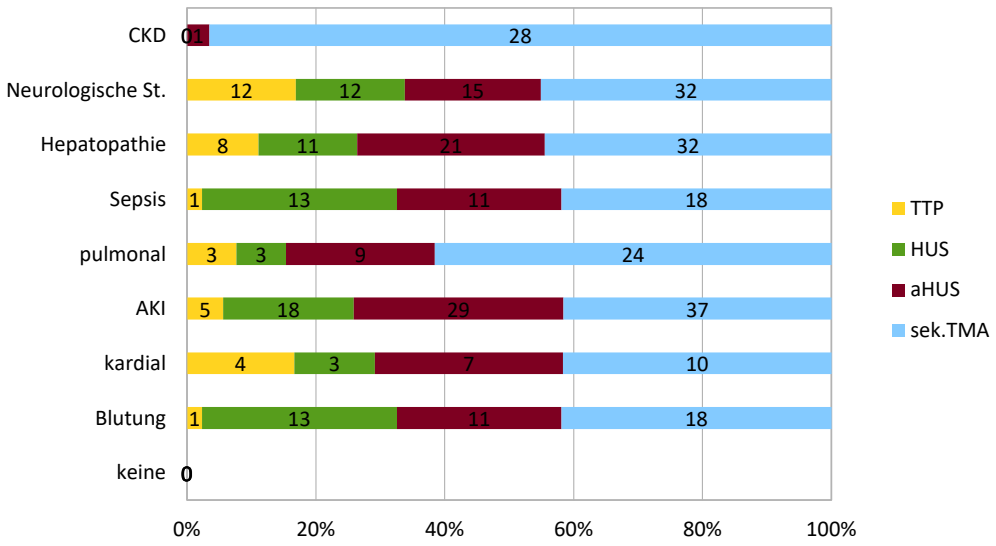


Abbildung 3.12: Verteilung der aufgetretenen Komplikationen in den einzelnen TMA Gruppen (relative Verteilung in Prozent)

Aus der Abbildung 3.12 kann man entnehmen, dass die Patienten, die an TTP erkrankt waren, folgende Komplikationen am häufigsten entwickelt haben:

1. Neurologische Störung
2. Hepatopathie
3. Akute Niereninsuffizienz

Die HUS Patienten haben folgende Komplikationen am häufigsten entwickelt:

1. Akute Niereninsuffizienz
2. Sepsis, Blutung
3. Neurologische Störung
4. Hepatopathie

Die aHUS Patienten haben folgende Komplikationen am häufigsten entwickelt:

1. Akute Niereninsuffizienz
2. Hepatopathie
3. Neurologische Störung

Bei sekundären TMA waren folgende Komplikationen am häufigsten vertreten:

1. Akute Niereninsuffizienz
2. Neurologische Störung
3. Hepatopathie

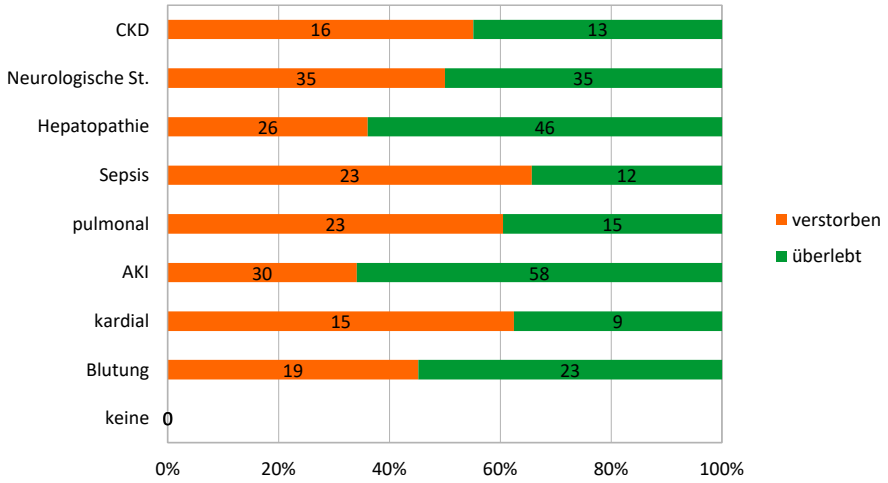


Abbildung 3.13: Verteilung der Komplikationen und des Ausganges bei TMA (absolute Zahlen)

Die Abbildung 3.13 zeigt deutlich, dass besonders Patienten mit Komplikationen wie Sepsis, Herzpathologie (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz), Pneumonie und chronische Niereninsuffizienz eine Überlebenschance von weniger als 50% haben. Bei Patienten mit Hepatopathie, akuter Niereninsuffizienz und Blutungen war die Zahl der Überlebenden höher als der Verstorbenen. Bei Patienten mit neurologischen Störungen war die Zahl der Überlebenden und Verstorbenen relativ gleichmäßig verteilt. Nach der statistischen Auswertung kann man in Betracht der Signifikanz eine Ergebnisübersicht (Tabelle 3.9) erstellen. Diese zeigt Ergebnisse von statistischen Auswertungen Chi-Quadrat zwischen der Zugehörigkeit zu einer TMA-Gruppe und der Art der Komplikation. Hierbei entstehen zwei Gruppen. Die erste Gruppe, die bei der Auswertung der Abhängigkeit der Todesfolge und die Kombination (TMA Gruppe + Komplikation) eine Signifikanz p-Wert $< 0{,}05$ zeigt (hervorgehoben in Rot). Die zweite Gruppe zeigt im gleichen Test eine Signifikanz p-Wert $> 0{,}05$. Wie im Kapitel Methodik erklärt, bedeutet eine Signifikanz von p-Wert $< 0{,}05$, dass die Todesfolge von der entsprechenden Komplikation abhängig ist und umgekehrt, die Signifikanz p-Wert $> 0{,}05$ bedeutet, dass es keine Abhängigkeit gibt zwischen der Komplikation und dem Outcome.

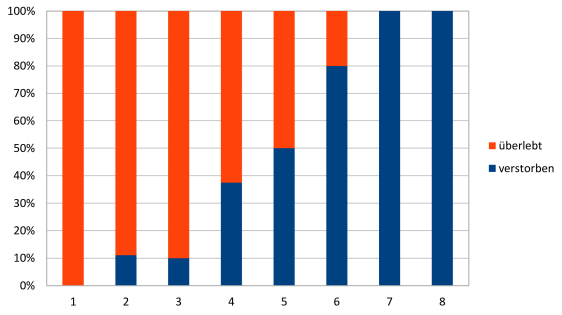
Tabelle 3.9: Statistische Signifikanz der Auswertungen von aufgetretenen Komplikationen in den TMA Gruppen (p-Werte rot - statistisch signifikant, p-Werte schwarz - statistisch nicht signifikant, N/A- Nicht anwendbar)

Komplikation	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Blutung	0,002	N/A	0,2	0,002
kardial	0,26	N/A	0,0008	0,008
AKI	0,38	N/A	0,17	0,21
pulmonal	0,14	N/A	0,0003	0,02
Sepsis	0,26	N/A	0,002	0,0007
Hepatopathie	0,76	N/A	0,37	0,22
Neurologische St.	0,22	N/A	0,004	0,00000..
CKD	N/A	N/A	0,06	0,9

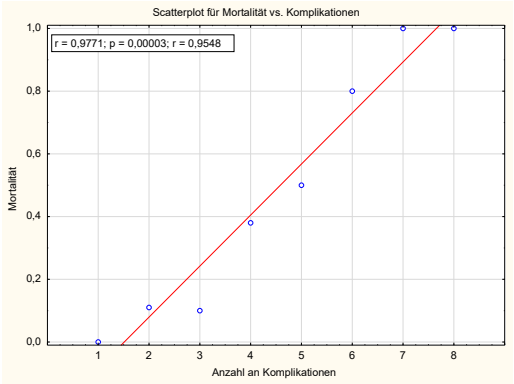
Bei der TTP Gruppe kann man nur über eine Tendenz der Prognose sprechen, weil im Rahmen dieser Arbeit nicht genügend viele Daten mit ungünstiger Prognose vorhanden waren. Die einzige Komplikation in der TTP Gruppe, die eine Tendenz zu infauster Prognose gezeigt hat, ist die Blutung. In der STEC-HUS Gruppe gab es keine tödlichen Fälle, so dass die statische Analyse zu Komplikationen und den Todeszahlen nicht plausibel wäre. Bei aHUS Gruppe zeigt sich eine Abhängigkeit zwischen Todesfällen und Komplikationen besonders bei:

1. Kardialen Komplikationen
2. Sepsis
3. Neurologischen Störung
4. Pulmonalen Komplikationen

Bei den sekundären TMA wurden Herzpathologien, Blutungen, neurologische Störungen, Sepsis und Pneumonie für die ungünstige Prognose im Verlauf der Erkrankung verantwortlich.



(a)



(b)

Abbildung 3.14: a) Zahl der aufgetretenen Komplikationen und die Prognose bei TMA. b) Signifikante Korrelation zwischen der Zahl der Komplikationen und der Mortalität

Abbildung 3.14 zeigt eine Tendenz zur linearen Verteilung zwischen den Anzahl der Komplikationen und dem Todesfall. Beim Auftreten von 5 Komplikationen betrug die Sterbe-Wahrscheinlichkeit etwa 50%, bei mehr als 7 Komplikationen beträgt die statistische Wahrscheinlichkeit einer infausten Prognose nahezu 100%. Im Gegensatz, beim Vorliegen nur einer Komplikation liegt die statistische Wahrscheinlichkeit einer Genesung bei 100%.

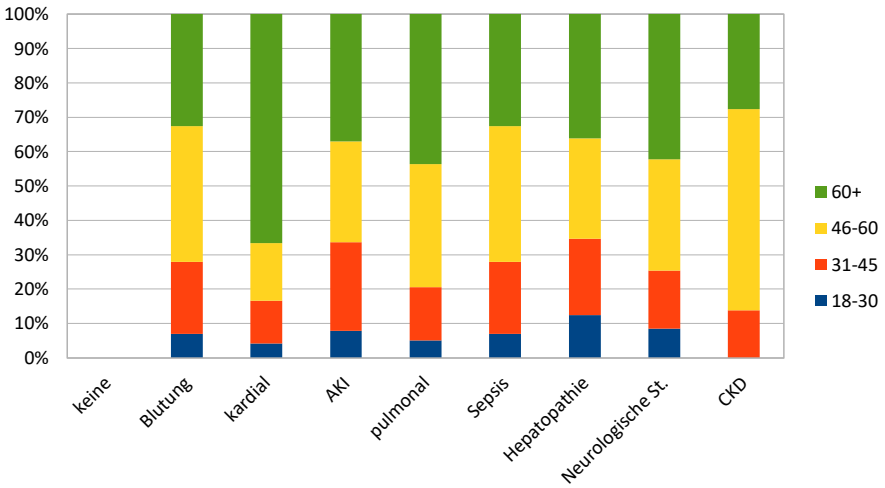


Abbildung 3.15: Verteilung der Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter der TMA Erkrankten (relative Zahlen im Prozent).

In der Abbildung 3.15 sieht man eine Verteilung der Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter. Die größte Altersgruppe ist die Patientengruppe mit dem Alter über 60 Jahre. Patienten in dieser Altersgruppe entwickeln im Verlauf einer TMA

Erkrankung am häufigsten kardiale Komplikationen. In der kleinsten Gruppe mit Patienten zwischen 18 – 30 Jahren ist eine Hepatopathie häufig zu beobachten. Die Altersgruppe zwischen 46 – 60 zeigt ein vermehrtes Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz. Die zweitkleinste Gruppe mit Patienten im Alter zwischen 31 – 45 Jahren zeigt keine prädominante Komplikationsrate.

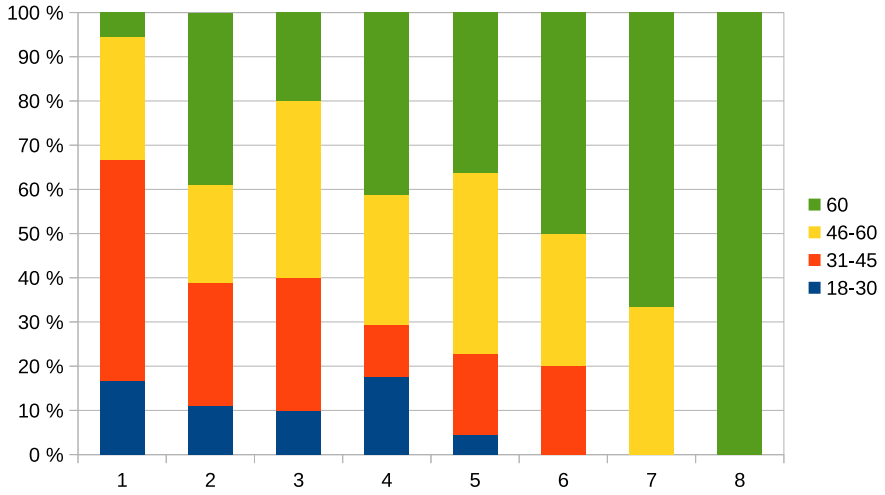


Abbildung 3.16: Verteilung der Zahl der Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter der TMA Erkrankten (relative Zahlen im Prozent)

Bei der Erstellung dieser Abbildung 3.16 wurden folgende Komplikationen im Verlauf der Erkrankung betrachtet: Blutung, kardiale Komplaikationen, akute Niereninsuffizienz, Pneumonie, Sepsis, Hepatopathie, neurologische Störung, chronische Niereninsuffizienz, insgesamt acht Komplikationen. Die maximale Anzahl an dokumentierten Komplikationen erreichte die Patientengruppe über 60 Jahre, die jüngste Gruppe der Patienten zwischen 18 und 30 Jahren, entwickelte nicht mehr als fünf Komplikationen während einer TMA Erkrankung. So kann man Anhang der Anzahl der Komplikation in den Altersgruppen postulieren, dass die Zahl der Komplikation proportional mit dem Alter der Erkrankten wächst.

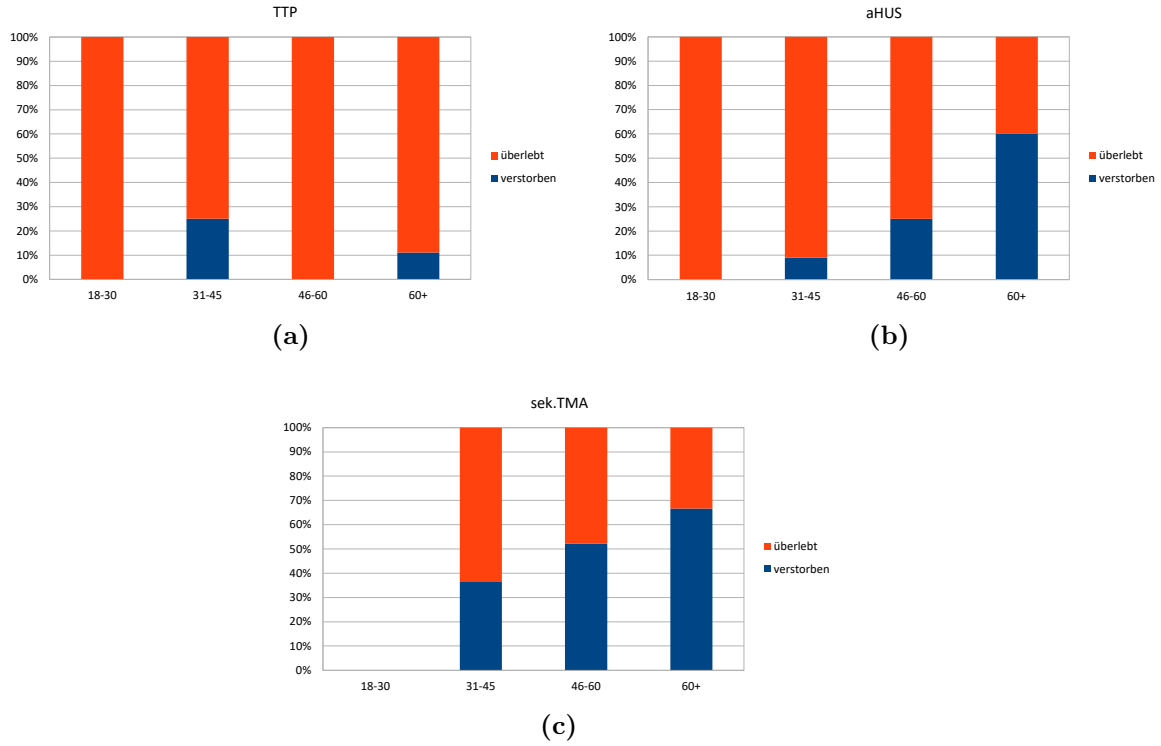
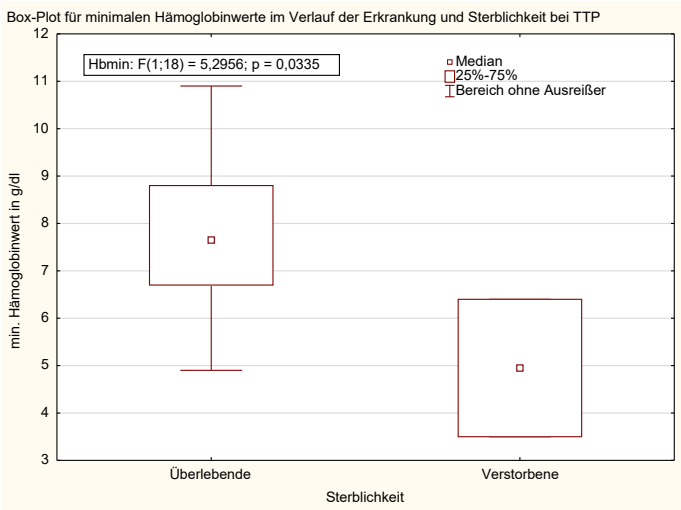


Abbildung 3.17: Prognose in Abhängigkeit vom Patientenalter bei TMA

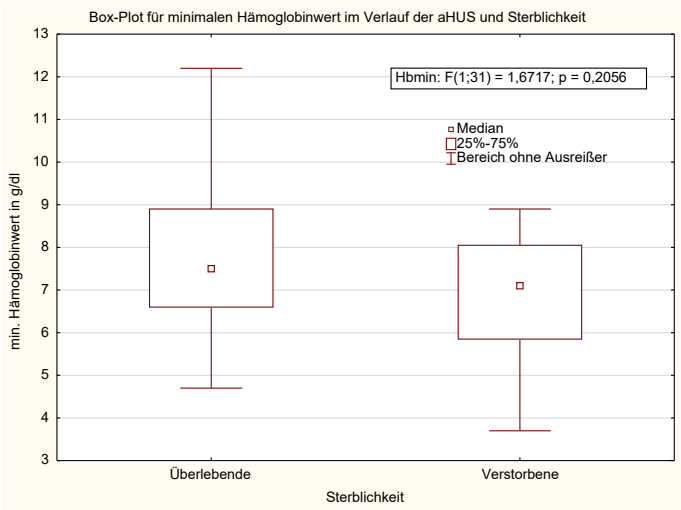
Bei der Auswertung der jeweiligen TMA Erkrankungsgruppen, zeigt sich bei der aHUS und sekundären TMA Gruppe die bereits vermutete Abhängigkeit der schlechten Prognose und dem Alter (Abbildung 3.17). In der TTP Gruppe sieht man, dass es selbst in der Altersgruppe 60+ nur wenige Todesfälle gab. Das impliziert, dass ein erhöhtes Alter in der Gruppe nicht unbedingt einen ungünstigen Ausgang prognostiziert. In der Patientengruppe zwischen 31 – 45 Jahren war die Anzahl der Todesfälle höher als bei Patienten über 60 Jahre. Da es nicht genügend Daten für die statistische Relevanz der TTP Gruppe existiert, kann man die Auswertung für TTP nur als Tendenz betrachten. In der STEC-HUS Gruppe gab es keine Todesfälle.

Tabelle 3.10: Tabelle für die Daten Abbildung 3.18 ver. -Verstorbene; üb.-Überlebende

Hämoglobin g/dl	TTP		STEC-HUS		aHUS		sek. TMA	
Ausgang	ver.	üb.	ver.	üb.	ver.	üb.	ver.	üb.
Medianwert	4,95	7,65	N/A	6,8	7,1	7,5	7,4	7,8
Erwartungsbereich	3,5 – 6,4	6,7 – 8,8	N/A	6,4 – 7,8	5,85 – 8,05	6,6 – 8,9	6,8 – 7,9	6,7 – 8,2



(a) Minimale Hämoglobinwerte und Ausgang bei TTP



(b) Minimale Hämoglobinwerte und Ausgang bei aHUS

Abbildung 3.18: Minimale Hämoglobinwerte und Ausgang bei (a) TTP und (b) aHUS

Wie man der Abbildung 3.18 entnehmen kann, war der größte Unterschied in den Hämoglobinwerten zwischen den Verstorbenen und Überlebenden in der TTP Gruppe zu beobachten. Die STEC-HUS Gruppe zeigt den kleinsten Hämoglobin Medianwert bei den überlebenden Patienten. Die Medianwerte für Hämoglobin der TMA Gruppen (sekundäre TMA und aHUS) zeigen keine Abhängigkeit in Bezug auf die infauste Prognose. Vor allem sieht man im Fall von STEC-HUS, dass trotz des niedrigsten Medianwertes des Hämoglobins im Vergleich zu sek. TMA, aHUS und STEC-HUS keiner der Patientenverstorben ist. In der Abbildung 3.18b wird gezeigt, dass die Medianwerte bei Überlebenden und Verstorbenen ganz nah zueinander liegen bzw. die statistische Verteilung der Werte liegt im erwarteten Bereich, was keine

prognostische Aussage erlaubt.

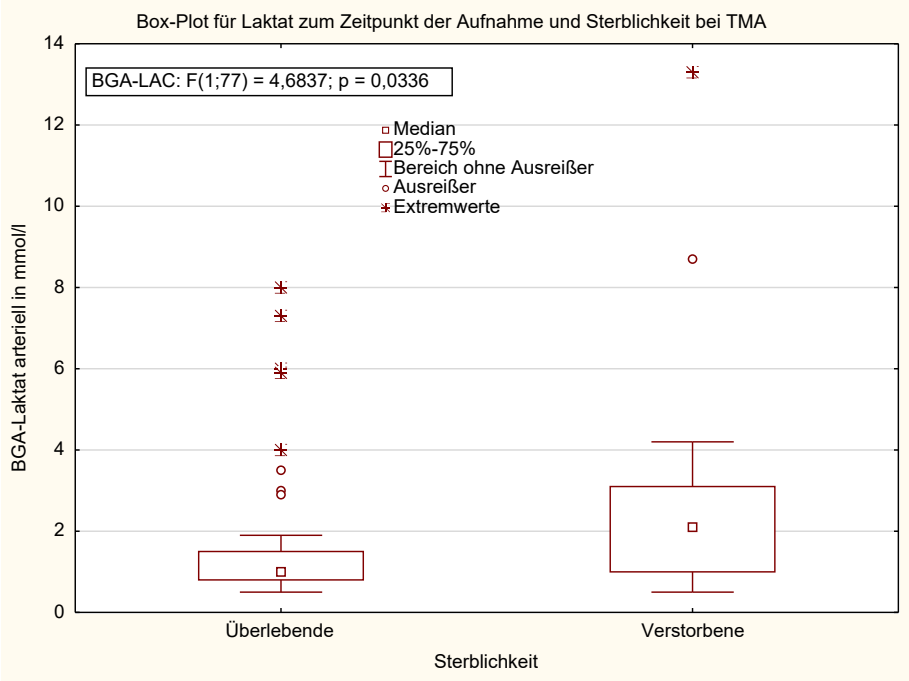


Abbildung 3.19: Laktatwerte und Ausgang bei TMA (Normwerte für Laktat 0,5 – 1,6 mmol/l)

Tabelle 3.11: Laktat als prognostischer Parameter (Daten zur Abbildung 3.19)

Laktat in mmol/l	Überlebende	Verstorbene
Medianwert	1	2,1
Erwartungsbereich	0,8 – 1,5	1 – 3,1

Die Abbildung 3.19 zeigt die Sterblichkeit in Abhängigkeit von dem Laktatwert. Dieser kann man entnehmen, dass die Patienten mit letalem Ausgang einen um das mehrfache höheres Laktatwert aufweisen. So liegt der Medianwert des Laktats der verstorbenen Patienten oberhalb des Erwartungsbereiches der überlebenden Patienten. Der Chi-Quadrat-Test bestätigt in diesem Fall einen Zusammenhang zwischen dem Laktatwert und der Prognose.

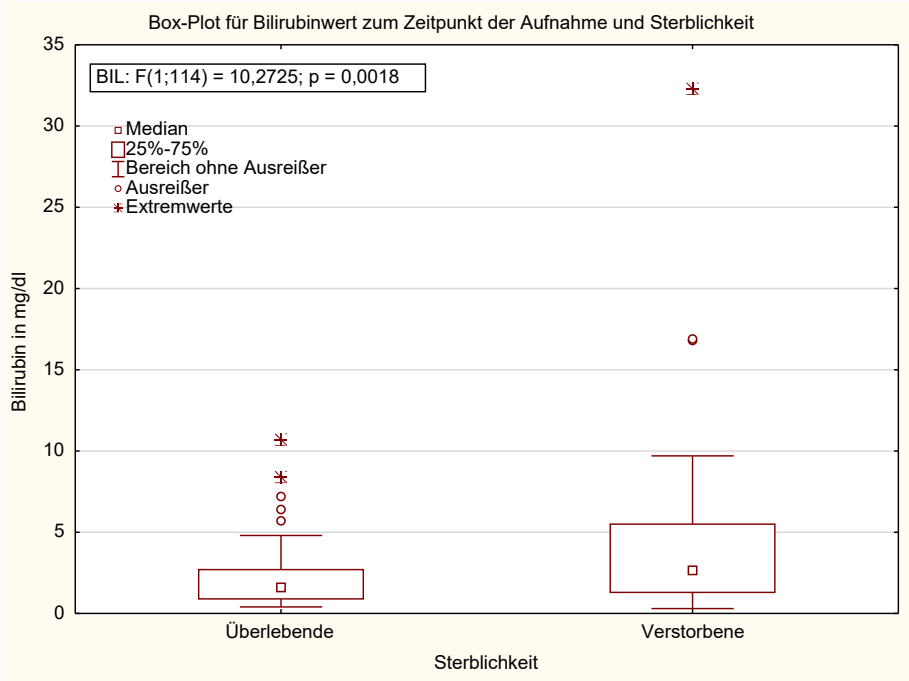


Abbildung 3.20: Bilirubinwert und Prognose bei TMA (Normwerte für Gesamtbilirubin <1,2 mg/dl)

Tabelle 3.12: Bilirubin als prognostischer Parameter bei TMA

Bilirubin in mg/dl	Überlebende	Verstorbene
Medianwert	1,6	2,65
Erwartungsbereich	0,9 – 2,7	1,3 – 5,5

Die Abbildung 3.20 und die Tabelle 3.12 zeigten einen weiteren Vorzeigewert der durch die statistische Auswertung als möglicher Marker für eine Prognose dienen kann. Die Mortalität wird durch die statistische Auswertung als ein abhängiger Parameter belegt. Die Patienten mit Bilirubinwerten über 2,7 mg/dl haben laut der statistischen Analyse eine signifikant schlechtere Prognose für das Outcome.

4 Diskussion

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA) sind die gemeinsame Endstrecke einer Reihe von Erkrankungen mit potentiell verheerenden Komplikationen (Heyne und Feldkamp 2019). Die Überlappung mehrerer klinischer Symptome und laborchemischer Parameter erschwert im Einzelfall die Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern. Im Wesentlichen muss bei Patienten mit Thrombozytopenie ($<$ 150.000/Mikroliter) bzw. einem Thrombozytenabfall um mehr als 25%, einer Coombs-negativen mikroangiopathischen Hämolyse und einer Mikrozirkulationsstörung von einer TMA dringend ausgegangen werden (Guthoff und Heyne 2016). Die Mikrozirkulationsstörung bei TMA manifestiert sich häufig mit neurologischen Symptomatik und/oder akuter Nierenschädigung, kann aber als Systemerkrankung alle Organsysteme betreffen (Guthoff und Heyne 2016).

Bei der Behandlung der TMA spielt deswegen eine unverzügliche Diagnosestellung die wichtigste Rolle. Das Bestreben der diagnostischen Strategien ist, zwischen den unterschiedlichen Pathomechanismen und davon abgeleiteten TMA Formen zu differenzieren, um eine möglichst spezifische Therapie einleiten zu können. Erschwerend ist hierbei auch der Fakt, dass die nötigen Untersuchungen zeitaufwändig sind und die Ergebnisse häufig erst Tage später vorliegen, sodass aufgrund der Akuität und hohen Sterblichkeit der unbehandelten Erkrankung eine Therapie bereits vor der Sicherung der endgültigen Diagnose begonnen werden muss. Zudem ist es oftmals nicht einfach, einzelne Formen der TMA voneinander abzugrenzen (Heyne und Feldkamp 2019).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei Fragestellungen untersucht. Zum einen sollten klinische und laborchemische Parameter identifiziert werden, die verschiedene TMA Erkrankungen voneinander besser unterscheiden können. In Anbetracht des lebensbedrohlichen Verlaufs der TMA und des permanenten Zeitmangels im Klinikalltag ist es wichtig, bei der Diagnostik eine Orientierungshilfe zu haben, die auf der Basis von routinemäßigen Laborparametern schnell durchführbar ist. Das Patientenkollektiv in dieser Arbeit umfasst Fälle mit bestätigter Diagnose einer thrombotischen Mikroangiopathie an der Universitätsmedizin Göttingen zwischen den Jahren 2000 – 2019. Es wurde eine Datenbank erstellt, die Laborparameter der an TMA Erkrankten bei der Aufnahme sowie im Verlauf der Erkrankung umfasst. Die Ergebnisse, die bei der Auswertung der Daten eine statistisch relevante Signifikanz erreicht haben, sind im Kapitel Ergebnisse beschrieben und dargestellt. Diese dienen als Grundlage für die weitere Diskussion. Die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse sind im Anhang A zusammengefasst.

4.1 Thrombozytenwerte

Die klinischen und laborchemische Merkmale einer TMA können in der Ausprägung stark variieren. Das gilt in erster Linie für die Thrombozytenzahlen (Guthoff und Heyne 2016). In der Literatur wird beschrieben, dass, insbesondere bei Patienten mit initial und auch im Verlauf der Krankheit häufig keine absolute Thrombozytopenie beobachtet wird. Die Thrombozytopenie kann sogar vollständig fehlen (Guthoff und Heyne 2016). So wurde in einer französischen Registerstudie bei 13% aller Patienten mit aHUS bei initialer Vorstellung keine Thrombozytopenie dokumentiert ("athrombozytopenisches" aHUS) (Goel et al. 2015). Dagegen ist bei den meisten Patienten mit TTP eine ausgeprägte Thrombozytopenie zu beobachten (Kavanagh et al. 2013). Die Ergebnisse unserer Studie konnten diese Beobachtungen bestätigen. Die Thrombozytenzahlen bei Aufnahme von TTP Patienten waren in der Regel stark erniedrigt, der Medianwert lag bei 22.000/ul. In der Studie von Floege wurde bei TTP Erkrankten eine ausgeprägte Thrombozytopenie mit Werten unter 30.000/ul berichtet (Floege et al. 2008). Bei den anderen studierten TMA Gruppen (STEC-HUS, aHUS und sekundären TMA) lagen die Thrombozyten-Medianwerte in unserer Arbeit zum Zeitpunkt der Aufnahme bei über 35.000/ul, und somit bei allen TMA Erkrankungen im Bereich der absoluten Thrombozytopenie. Die minimalen Thrombozytenwerte im Verlauf der TMA Erkrankungen waren signifikant unterschiedlich zwischen den untersuchten TMA Gruppen. Sowohl in der TTP Gruppe als auch in der Gruppe der sekundären TMA erreichte der niedrigste Thrombozytenwert im Verlauf der Krankheit 16.000/ul, im Gegensatz dazu lagen die niedrigsten Thrombozytenzahlen bei aHUS und STEC-HUS Patienten mit 34.000/ul doppelt so hoch. Bei genauer Betrachtung der Thrombozytenzahlen lassen sich weitere Erkenntnisse arbeiten. Patienten mit sehr niedrigen Thrombozyten unter 20.000/ul können bei Verdacht auf eine TMA, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit, in die TTP Gruppe eingeordnet werden. Bei einer Thrombozytenzahl unter 17.000/ul liegt die Wahrscheinlichkeit, dass eine TTP vorliegt, sogar nahezu bei 100%. TMA Patienten mit einer Thrombozytenzahl oberhalb von 70.000/ul sind mit großer Wahrscheinlichkeit in die STEC-HUS Gruppe einzuordnen. In dem grauen Bereich zwischen diesen zwei Thrombozyten-Grenzwerten lässt sich Anhang der Thrombozytenzahl alleine keine zuverlässige diagnostische Zuordnung durchführen. Die maximalen Thrombozytenwerte lagen in der Gruppe der sekundären TMA an der unteren Grenze des Normalbereiches und somit deutlich unter den anderen TMA Gruppen. Demzufolge zeigen die Patienten mit sekundären TMA im Verlauf der Krankheit stets niedrige Thrombozytenwerte, was die Blutungskomplikationen begünstigen kann. Die Blutungsneigung konnte in unserer Arbeit auch bestätigt werden. Bei der Untersuchung der Rekonvaleszenzzeit der Thrombozytenzahlen im Verlauf der TMA konnten zwischen den vier untersuchten TMA Gruppen keine relevanten Unterschiede beobachtet werden.

4.2 Fragmentozytenwerte

Einer der wichtigsten Laborparameter in der Diagnostik der TMA ist die Anzahl der Fragmentozyten. Nachdem die klassische TMA Trias (Thrombozytopenie, hämolytische Anämie und Organmanifestation) dokumentiert wurde, dient der Nachweis einer signifikanten Zahl der Fragmentozyten als Bestätigung der Diagnose, da fragmentierte Erythrozyten in der Regel nur selten in Blutausstrichen von gesunden Personen vorhanden sind (Zini et al. 2011). In der Literatur wird eine Fragmentozytenzahl über 10 Promille als diagnostisch für eine thrombotische mikroangopathische Anämie gewertet (Zini et al. 2011). In der Diagnostik werden die Fragmentozyten als Prozentsatz nach dem Auszählen von mindestens 1000 Zellen abgeschätzt.

In unserer Studie wurden die Medianwerte der Fragmentozyten bei Aufnahme zwischen den TMA Erkrankungen verglichen. Bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme waren Fragmentozyten im peripheren Blut bei allen TMA Gruppen nachweisbar. Die Medianwerte für Fragmentozyten waren bei TTP und STEC-HUS identisch, im Vergleich zu sekundären TMA und aHUS waren diese jedoch höher. Bei TTP ist der Erwartungsbereich sehr breit. Im Fall von TTP sind die Fragmentozytenzahlen aufgrund des breiten Erwartungsbereiches zur höheren Zahlen erwartet. Bei keiner Gruppe außer TTP lag die Fragmentozytenzahl bei Aufnahme über 55‰, was bedeutet, dass es sich bei einem Wert über 55‰ mit größer Wahrscheinlichkeit um eine TTP handelt. Während der Nachweis von Fragmentozyten im peripheren Blutausstrich zur Diagnosestellung der TMA gut geeignet ist, wäre eine quantitative Betrachtung der Fragmentozytenzahl als Parameter zur Abgrenzung zwischen den einzelnen TMA Entitäten denkbar. Bei einer Fragmentozytenzahl über 30 ‰ ist die Wahrscheinlichkeit höher zu Gunsten der TTP. Im umgekehrten Fall sind niedrigere Fragmentozytenzahlen nicht zuverlässig für eine Differenzierung geeignet. In der Literatur wird beschrieben, dass die Fragmentozytenzahl bei der Differenzialdiagnose zwischen TMA und an- deren Erkrankungen behilflich sein kann. Zum Beispiel sind Fragmentozytenzahlen ein Hinweisparameter zur Differenzierung zwischen aHUS und DIC (disseminierte intravasale Gerinnung). Beim aHUS liegt die Fragmentozytenzahl typischerweise bei über 10 ‰, was auch durch unsere Ergebnisse bestätigt wurde. Bei DIC beträgt die Fragmentozytenzahl in der Regel weniger als 5‰ (Noris et al. 2010).

4.3 Kreatinin- und Harnstoffwerte

In den letzten Jahren sind mehrere Publikationen erschienen, in denen präsentiert wurde, dass Patienten mit TTP in der Regel eine ausgeprägte Thrombozytopenie ($<$ 30.000/ul) und keine schwere Nierenschädigung (Kreatinin $<$ 2,3 mg/dl) entwickeln (Coppo et al. 2010). Historisch galt der unterschiedlich auftretende Endorganschaden, insbesondere die Nierenschädigung, als wichtige Merkmale zur Unterscheidung

zwischen TTP und STEC-HUS (Beneke et al. 2016). Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Kreatinin- und Harnstoffwerte zwischen den TMA Erkrankungen verglichen. Der Kreatinin-Medianwert bei der Aufnahme lag in der TTP Gruppe im Normbereich, bei Patienten mit aHUS zum Zeitpunkt der Aufnahme tatsächlich erhöht .

Um den Schweregrad der akut aufgetretenen Nierenschädigung zu objektivieren, wird die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Klassifikation verwendet (Bienholz und Kribben 2013). Die akute Nierenschädigung wird nach KDIGO folgend unterteilt: Stadium 1; Anstieg des Serum-Kreatinins um das 1,5 – 1,9 - fache des Ausgangswertes, Stadium 2; Anstieg des Serum-Kreatinins um das 2,0 – 2,9 -fache des Ausgangswertes und Stadium 3; Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als das 3 -fache des Ausgangswertes). In der aHUS Gruppe war der Kreatinin-Medianwert am höchsten, die obere Grenze des Erwartungsbereiches bei aHUS entspricht einer akuten Nierenschädigung Stadium 2 nach KDIGO. In der Gruppe der sekundären TMA lag der Kreatinin-Medianwert oberhalb der Normgrenze, was einer akuten Nierenschädigung Stadium 1 nach KDIGO entspricht.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme sieht man eine akute Nierenschädigung Stadium 2 bei Patienten mit aHUS und eine akute Nierenschädigung Stadium 1 in der Gruppe der sekundären TMA und STEC-HUS. Die Bestimmung von Serum-Kreatinin ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion, man muss aber bedenken, dass ein normaler Kreatininwert eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht sicher ausschließen kann. Ein Anstieg des Serumkreatinins ist erst bei einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50% zu erwarten. Aus diesem Grund kann eine Nierenschädigung zum Zeitpunkt der Aufnahme nur anhand des S-Kreatinins bei TTP Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden. Wenn man in der Studie dokumentierte Komplikationen betrachtet, wird es ersichtlich, dass die akute Nierenschädigung zu den drei häufigsten Komplikationen in der TTP Gruppe zählt. Im Vergleich zu den anderen untersuchten TMA Gruppen tritt die akute Nierenschädigung bei der TTP am seltensten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den publizierten Daten anderer Arbeitsgruppen. Nierenschaden werden bei praktisch allen Patienten mit STEC-HUS und aHUS klinisch apparent und führen häufig zur Dialysepflichtigkeit. Im Gegensatz dazu kommt es bei Betroffenen mit TTP bei unter 20% der Fälle zu einer schweren Nierenbeteiligung (Beneke et al. 2016).

Der Harnstoffwert wird in der Regel ergänzend zum Kreatinin bestimmt. Die Medianwerte für Harnstoff liegen bei allen TMA Gruppen nahezu im Normbereich. Einzig in der aHUS Gruppe ist der Erwartungsbereich breit gestreut und überschreitet um das zweifache die obere Normgrenze, im Gegenzug dazu zeigen die Gruppen mit sekundären TMA, STEC-HUS und TTP nur einen diskreten oder keinen Anstieg des Harnstoffs im Blut. Diese Erkenntnis hat jedoch keine große Tragweite, denn es ist belegt, dass erst wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 25% fällt, wird die obere Normgrenze des Harnstoffes im Blut von 50 mg/dl überschritten. Zusammen mit dem allgemein bekannten Fakt, dass der Harnstoff bei Niereninsuffizienz akkumuliert, lassen sich zwei Vermutungen aufstellen.

1. Die aHUS Patienten mit stark erhöhten Harnstoffwerten haben entweder bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme eine fortgeschrittene Nierenschädigung
2. oder die Progression der Nierenschädigung durch das aHUS stark beschleunigt wird

Ähnliche Aspekte werden auch in den Arbeiten von Beneke (Beneke et al. 2016) berichtet. Die Autoren postulieren, dass aHUS im Vergleich zu den anderen TMA Gruppen in besonderem Maße die Nierenfunktion schädigt. Unsere Ergebnisse belegen, dass ein Kreatininwert über 2,38 mg/dl und ein Harnstoffwert über 50 mg/dl in der Differenzialdiagnostik der TMA mit einem aHUS sehr gut vereinbar wäre. Harnstoffwerte unter 20 mg/dl konnten in unserem Patientenkollektiv nur in der TTP Gruppe beobachtet werden. Eine histologische Diagnosesicherung der TMA, beispielsweise mit einer Nierenbiopsie, ist zu Diagnosestellung und Therapieentscheidung nicht erforderlich und in der Akutphase der Erkrankung aufgrund der kompromittierten Gerinnungssituation oftmals auch nicht möglich (Guthoff und Heyne 2016).

4.4 Hämoglobinwert

Die intravasale mikroangiopathische Hämolyse mit konsekutiver Anämie ist eines der Kardinalsymptome aller TMA Erkrankungen. Die Hämoglobin-Medianwerte waren in allen TMA Gruppen erniendiergt. Einzig die STEC-HUS Gruppe zeigte den relativ höchsten Hämoglobinwert, was für eine weniger ausgeprägte Hämolyse spricht. Aus den Ergebnissen lässt sich ein Ausschlusskriterium definieren. Patienten mit Hämoglobinwerten kleiner als 9,5 g/dl sind meistens nicht an STEC-HUS sondern an einer der drei anderen TMA Gruppen erkrankt, bzw. bei Hämoglobinwerten größer als 10,8 g/dl handelt es sich mit einer großer Wahrscheinlichkeit um einen STEC-HUS Patienten.

4.5 CRP Wert

Die TMA kann durch eine Entzündung ausgelöst werden, die weitere Endothelschädigung verursacht (Heyne und Feldkamp 2019). Unsere Ergebnisse zeigen, dass leicht erhöhte CRP Werte (CRP $<$ 9,8 mg/l) nur in der TTP Gruppe und deutlich angestiegene CRP Werte (CRP $>$ 90,1 mg/l) nur in der Gruppe mit sekundären TMA gemessen wurden, was man in der Differenzialdiagnostik nutzen kann.

4.6 Alters- und Geschlechtseinfluss

4.6.1 Geschlechtsverteilung

Im Ergebnisteil wurden bereist die wichtigsten Erkenntnisse dargestellt. Diese stimmen gut mit den publizierten Daten überein (Daly et al. 2002; Uderzo et al. 2006). Diese Arbeit konnte zeigen, dass von den TMA Erkrankungen (außer bei sekundären TMA) überwiegend Frauen (Median-Alter 51 Jahre) betroffen sind.

4.6.2 Altersverteilung

Insgesamt traten TMA Erkrankungen in unserem Patientenkollektiv häufiger in der Altersgruppe 60+ auf. Das kann mit einer steigenden Zahl an Komorbiditäten bei älteren Patienten zusammenhängen, die als Trigger das Endothel schädigen können. Dazu zählt z. B hypertonieinduzierte Endothelschädigung oder Endothelverletzung durch medikamentöse Therapie, Tumorerkrankungen oder Transplantationen. Die Auswertung der relativen Häufigkeiten der einzelnen TMA Gruppen in den verschiedenen Altersgruppen zeigt, dass die Altersgruppe 18 – 30 am häufigsten (60%) an aHUS erkrankte. In der Literatur werden ähnliche Beobachtungen berichtet, dass insbesondere junge Erwachsene am häufigsten vom aHUS betroffen sind (Beneke et al. 2016). STEC-HUS und TTP wurden am zweithäufigsten beobachtet. STEC-HUS Gruppe war in unserem Studienkollektiv mit 20% vertreten, was dadurch erklärt werden kann, dass an STEC-HUS vor allem Kinder und Heranwachsende erkranken. In unsere Studie wurden keine pädiatrischen Fälle eingeschlossen. Im Vergleich zu den anderen TMA Gruppen ist STEC-HUS am häufigsten in der Altersgruppe 18 – 30 zu finden. Die sekundären TMA sind am stärksten in der Altersgruppen 46 – 60 vertreten. Die TTP und STEC-HUS scheinen über alle Altersgruppen relativ gleichmäßig verteilt zu sein. Dies kann implizieren, dass in diesen beiden TMA Gruppen keine Altersabhängigkeit vorliegt.

4.7 Zusammenhang der Laborparameter

Für diagnostische Einordnung in die jeweilige TMA Gruppe stehen derzeit zwei laborchemische Parameter zur Verfügung. Die ADAMTS13 Bestimmung für die Erkennung der TTP und der Nachweis des Verotoxins im Stuhl für die Diagnosestellung von STEC-HUS. Da diese Laborparameter nicht zu Standarduntersuchungen gehören, ist es von essetieller Bedeutung, eine diagnostiche Orientierungshilfe anhand der Standardlaborparameter zu haben. In der Tabelle 4.1 werden Laborparameter dargestellt, die einerseits durch die statistische Auswertung als abhängige Parameter bestimmt worden sind und anderseits deren Erwartungswerte eindeutig zu der jeweiligen TMA Gruppe zugeordnet werden konnten. Jeder einzelne in der Tabelle

präsentierte Parameter kann bereits als Indiz für die jeweilige TMA Erkrankung angesehen werden. Bei Übereinstimmung von mehreren Parametern zu der gleichen TMA Gruppe erhärtet sich die Vermutung weiter, macht aber die etablierte Diagnostik nicht obsolet.

Tabelle 4.1: Laborparameter unter TMA Gruppen

Parameter	TTP	STEC-HUS	aHUS	sek.TMA
Thrombozyten [$1/\mu l$]	< 17000	> 70000	N.E.[1]	N.E.
Fragmenzozyten [‰]	> 32	N.E.	N.E.	N.E.
Kreatinin [mg/dl]	N.E.	N.E.	$> 2{,}38$	N.E.
Harnstoff-N [mg/dl]	< 20	N.E.	> 50	N.E.
Hämoglobin g/dl	$< 9{,}5$	$> 10{,}8$	$< 9{,}5$	$< 9{,}5$
CRP mg/l	$< 9{,}8$	N.E.	N.E.	$> 90{,}1$

4.8 Klinische Charakteristika mit prognostischer Bedeutung

Das klinische Bild ist zwischen den TMA Entitäten vergleichbar und eignet sich alleine nicht zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung der einzelnen TMA Gruppen. Klinisch führend ist eine Endorganschädigung durch die TMA verursachte Mikrozirkulationsstörung, die sich als Niereninsuffizienz, neurologische Symptomatik (Krampfanfälle, Psychose, fokale Defizite, Somnolenz bis Koma) oder Hepatopathie äußern kann. Eine TMA kann letztendlich als Systemerkrankung alle Organsysteme betreffen (Guthoff und Heyne 2016).

Die Auswertung der auftretenden Komplikationen in den einzelnen TMA Gruppen ergab, dass die akute Niereninsuffizienz, Hepatopathie und neurologische Störungen zu den drei häufigsten Organkomplikationen bei Erwachsenen mit TMA zählen. Die einzelnen Komplikationen unterschieden sich in ihrer Häufigkeit in der jeweiligen TMA Gruppe. So überwiegt bei drei der vier untersuchten TMA Gruppen (STEC-HUS, aHUS, sekundäre TMA) das akute Nierenversagen und einzig in der TTP Gruppe sind die neurologischen Störungen am häufigsten vertreten. In den Arbeiten von Amman und Floege (Amann und Benz 2010; Floege et al. 2008) wird bei STEC- HUS vorrangig eine Nierenschädigung beschrieben, während für die TTP (Moschcowitz 1924) als charakteristisch zerebrale Störungen angegeben werden. Unsere Arbeit zeigte, dass einzig die Anzahl der Komplikation in jedem einzelnen Fall einen Einfluss auf das Outcome hatte. Einige Komplikationen zeigten ein gehäuftes Vorkommen in den einzelnen Altersgruppen. Zum Beispiel kamen kardialen Komplikationen in der Gruppe 60+ am meisten vor, die chronische Niereninsuffizienz war

[1] Nicht eindeutig

in der Altersgruppe 46 – 60 am häufigsten vertreten und Patienten zwischen 18 – 30 Jahren entwickelten häufiger eine Hepatopathie.

Die zweite Fragestellung, die in Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde, war : " Welche laborchemische und klinische Charakteristika lassen sich bei Patienten mit TMA Erkrankungen als prognostisch bedeutend identifizieren". Um diese Frage zu beantworten, wurden 8 häufigen Komplikationen (Blutungen, kardiale Komplikationen, akute Niereninsuffizienz, Sepsis, Hepatopathie, neurologische Störung, chronische Niereninsuffizienz) dokumentiert und analysiert.

Tabelle 3.9 bietet einen Überblick über die Komplikationen, die bei TMA mit einer infausten Prognose assoziiert sind. So zeigt diese, dass Auftreten von kardialen Komplikationen bei aHUS besonders mit einer erhöhten Todesrate verbunden ist. Bei aHUS kann die Endothelaktivierung eine hypertensiven Krise auslösen und diese Gerinnungsfaktoren aktivieren (Heyne und Feldkamp 2019). Der stark erhöhte Blutdruck, sowie die Thrombozytenaktivierung initiieren einen Circulus vitiosus. Im weiteren Verlauf bauen sich die betroffenen Gefäßstrukturen fibrotisch um, was zu chronischen Organschäden führt (Heyne und Feldkamp 2019). Das Auftreten einer Pneumonie war oft mit anschließender Sepsis vergesellschaftet. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die durch die TMA abgeschwächten Patienten eine generalisierte entzündliche Reaktion entwickeln, die dann infolge einer fehlgeleiteten Immunantwort von Pneumonie zur Sepsis führt. Die Gruppe mit sekundären TMA zeigte erhöhte Mortalität beim Auftreten von folgenden Komplikationen: Blutungen, neurologische Störungen, kardiale Komplikationen, Sepsis und Pneumonie. Die Blutungen bei Patienten mit sekundären TMA korrelieren gut mit den Thrombozytenzahlen, die im Verlauf der Krankheit stets niedriger waren als in der STEC-HUS oder aHUS Gruppe. Die TTP Gruppe zeigte ebenso eine ausgeprägte Thrombozytopenie, es waren jedoch in dieser Gruppe in unserem Patientenkollektiv nicht genügend Fälle mit ungünstiger Prognose vorhanden. Dennoch, die einzige Komplikation in der TTP Gruppe, die eine Tendenz zu infauster Prognose gezeigt hat, ist eine Blutung. Zusammenfassend lässt sich die Fragestellung teilweise folgend beantworten:

- Bei aHUS sind kardiale Komplikationen (Herzinfarkt, neue aufgetretene Herzinsuffizienz), neurologische Störungen (Krampfanfälle, Psychose, fokale Defizite, Somnolenz bis Koma), Pneumonie mit septischem Verlauf mit einer infausten Prognose verbunden.
- Die sekundären TMA haben schlechte Prognose bei Auftreten von Blutungen, Herzpathologien (Herzinfarkt, neue aufgetretene Herzinsuffizienz), neurologische Störungen (Krampfanfälle, Psychose, fokale Defizite, Somnolenz bis Koma), Pneumonie und Sepsis.
- Die TTP zeigte eine Tendenz zu ungünstiger Prognose bei Auftreten einer Blutung.
- In der STEC-HUS Gruppe wurden im unseren Patientenkollektiv keine letalen Ausgänge beobachtet

Die Zahl der aufgetretenen Komplikationen war mit dem Alter assoziiert, die Häufigkeit nahm mit dem Alter zu. Die höchste Zahl an Komplikationen wurde in der Gruppe mit Patienten über 60 Jahre beobachtet, was auch mit der insgesamt erhöhten Zahl der Komorbiditäten zu erklären wäre. Die Patientengruppe zwischen 18 – 30 Jahren entwickelten im Verlauf der TMA Erkrankung nicht mehr als fünf Komplikationen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass je älter der Erkrankte mit TMA ist, desto mehr Komplikationen können im Verlauf der Erkrankung auftreten.

- Das Alter der Patienten scheint eine prognostische Rolle für die Entstehung von Komplikationen bei TMA zu haben.

Bei der Untersuchung der TMA Gruppen zeigt sich bei aHUS und den sekundären TMA die vermutete Abhängigkeit der schlechteren Prognose von dem Alter (siehe Abbildung 3.17). In der TTP Gruppe sind selbst in der Altersgruppe 60+ keine Todesfälle aufgetreten, was dafür spricht, dass ein höheres Alter alleine (ohne Vorliegen von Komorbidität und/oder Komplikationen) nicht unter allen Umständen einen ungünstigen Ausgang bedeutet. Bei aHUS und den sekundären TMA kann das Alter über 60 Jahre als ein zusätzlicher Risikofaktor betrachtet werden.

- Diese Studie konnte keinen direkten Zusammenhang zwischen höherem Lebensalter zum Zeitpunkt der TMA und ungünstigem Verlauf und in der TTP Gruppe nachweisen.

In unserer Arbeit konnten wir eine lineare Korrelation zwischen der Zahl der Komplikationen und den Todesfällen feststellen. Beim Auftreten von 5 Komplikationen betrug die Sterbe-Wahrscheinlichkeit etwa 50%. Bei sieben und mehr Komplikationen liegt, statistisch gesehen, die Wahrscheinlichkeit einer infausten Prognose bei nahezu 100%. Umgekehrt, bei nur einer Komplikation, lag die Wahrscheinlichkeit einer Genesung bei 100%.

- Die Zahl der Komplikationen hat einen prognostischen Wert, bei steigender Zahl an Komplikationen steigt die Wahrscheinlichkeit für einen schwerer bis zu einem letalen Ausgang.

4.9 Laborchemische Charakteristika mit prognostischer Bedeutung

4.9.1 Minimaler Hämoglobinwert als Prognoseparameter

TMA sind klinisch durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie gekennzeichnet. Erythrozyten werden bei der Passage von teilthrombosierten Gefäßen geschädigt, was zur Entwicklung einer hämolytischen Anämie führt. Die beschädigten Erythrozyten werden im Blutausstrich nachgewiesen und als Fragmentozyten bezeichnet. Bei intravasaler Hämolyse wird das freiwerdende Hämoglobin an Haptoglobin gebunden. Im Blut finden sich erniedrigte Hämoglobin- und Haptoglobinwerte,

erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) und freies Hämoglobin. In der Regel liegen die Hämoglobinwerte < 10 g/dl (Beneke et al. 2016). Der minimale Hämoglobinwert zeigte eine eindeutige prognostische Bedeutung bei Patienten mit TTP. Bei Hämoglobinwerten zwischen 3,5 – 6,4 g/dl hatte die TTP Gruppe einen letalen Verlauf. Die TTP Patienten mit minimalen Hämoglobinwerten über 6,7 g/dl erholten sich von der Krankheit. Dabei ist anzumerken, dass trotz des niedrigsten minimalen und medianen Hämoglobinwertes in der STEC-HUS Gruppe, hatten die Patienten mit STEC-HUS keinen letalen Ausgang. Somit liegt die Vermutung nah, dass im Fall von TTP der minimale Hämoglobinwert für die Prognoseeinschätzung von Bedeutung sein kann.

4.9.2 Serum-Laktat als Prognoseparameter

Die Bestimmung von Laktat im Blut wird als Ischämie-Marker verwendet, da es bei Sauerstoffmangel im Gewebe gebildet wird. Die hämolytische Anämie und thrombotische Gefäßobliterationen führen zu Organminderperfusion mit Gewebehypoxie und Anstieg des Laktatspiegels (Page et al. 2017). Die Laktatwerte über 1,6 mmol/l waren in allen TMA Gruppen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Hier lässt es sich eine Vermutung aufstellen, dass je höher die Laktatkonzentration im Blut (und die Minderperfusion der betroffenen Organe) ist, desto höher ist das Risiko an den Folgen der TMA zu versterben.

4.9.3 Bilirubinwert als Prognoseparameter

Bilirubin ist das Endprodukt des Häm-Abbaus. Bei intravasaler Hämolyse kommt es zur mechanischen Zerstörung von Erythrozyten innerhalb des Gefäßsystems durch die Beschädigung der Zellmembran und darauffolgendem Übertritt von Hämoglobin ins Plasma. Der Bilirubinwert ist daher ein Maß dafür, wie ausgeprägt die Hämolyse ist und gleichzeitig wie gut das Abbauprodukt über die Leber ausgeschieden wird. Ist der Anfall von freiem unkonjugierten Bilirubin durch die intravasale Hämolyse über das dreifache der Norm gesteigert, wird die Leberkapazität (Glukuronidierung) überschritten und es kommt zu einem Anstieg des Bilirubins.

Die Auswertung der Bilirubinwerte in unserem Patientenkollektiv (Tabelle 3.12), zeigte eine höhere Sterblichkeit bei Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten. Bilirubinwerte über 2,8 mg/dl scheinen gut mit einer infausten Prognose zu korrelieren.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der TMA, genauer gesagt mit den vier wichtigsten Gruppen: TTP, STEC-HUS, aHUS und sekundären TMA. Als Grundlage für die Datenerhebung diente die Patientendatenbank der Universitätsmedizin Göttingen. Es wurden TMA Fälle aus dem Zeitraum 2000 bis 2019 retrospektiv untersucht und statistisch ausgewertet. Alle eingeschlossenen Patienten wurden mit entweder einer Erstmanifestation oder einem Rezidiv der TMA in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin behandelt. Thrombotische Mikroangiopathien sind eine sehr seltene Gruppe von Erkrankungen und stellen daher eine besondere Herausforderung in der Diagnostik, Prognoseeinschätzung und Therapie dar. In dieser Studie werden einige Aspekte der TMA aufgedeckt, die möglicherweise eine Orientierungshilfe bei der Diagnosestellung und Prognoseeinschätzung geben können. Im Einzelnen wurden zwei Fragestellungen untersucht. Die erste Fragestellung befasst sich mit den laborchemischen Parametern und deren Besonderheiten in den jeweiligen TMA Gruppen. Dabei konnte ein klarer Zusammenhang zwischen einzelnen untersuchten Parameter gefunden werden. So sind zum Beispiel Thrombozytenwerte besonders aufschlussreich bei der Unterscheidung zwischen TTP und STEC-HUS. Die Zahl der Fragmentozyten zeigte sich als ein differenzialdiagnostisches Merkmal bei der TTP. Einer der Ergebnisse dieser Arbeit ist die Beantwortung der Fragestellung mit Hilfe einer tabellarischen differentialdiagnostischen Auflistung. Es ist dabei wichtig zu vermerken, dass besonders die Laborwerte im Ganzen durch so eine Tabelle analysiert werden können, um schon bei dem Standardlabor einen möglichen Hinweis auf eine spezifische TMA zu haben, sofern ein Verdacht besteht. Die zweite Fragestellung dieser Arbeit diente der Aufklärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den laborchemischen und klinischen Charakteristika und der Prognose. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl erwartete kausal- zusammenhängende Faktoren wie das Alter und die Anzahl der Komplikationen auf das Outcome einen Einfluss haben, als auch nicht augenscheinliche Charakteristika wie zum Beispiel Bilirubin. Diese und viele andere Charakteristika und Parameter wurden in dieser Arbeit einer statistischen Analyse unterzogen und unter der zuvor erläuterten Fragestellungen ausgewertet. Die Arbeit unterteilt sich in vier große Kapitel. Den Anfang macht die allgemein theoretische Betrachtung der TMA Erkrankung und deren Gruppen. Im Detail werden Definitionen, Pathomechanismen und Therapien beschrieben. Nach einer allgemeinen Vorstellung der Materialien und Methodik werden im dritten Teil, die einzelnen Ergebnisse vorgestellt. Den Schluss bildet eine umfangreiche Diskussion der einzelnen Ergebnisse mit der Beantwortung der beiden Fragestellungen.

6 Anhang - Analysen ohne statistische Signifikanz

Bei der Auswertung und Analyse der Daten waren erwartungsgemäß auch Parameter dabei, die keine statistische Signifikanz erreichten. Jedoch sind einzelne Tendenzen erkennbar. In diesem Appendix werden diese präsentiert und sollen vor allem der Vollständigkeit dienen.

6.1 Laborwerte bei der Aufnahme

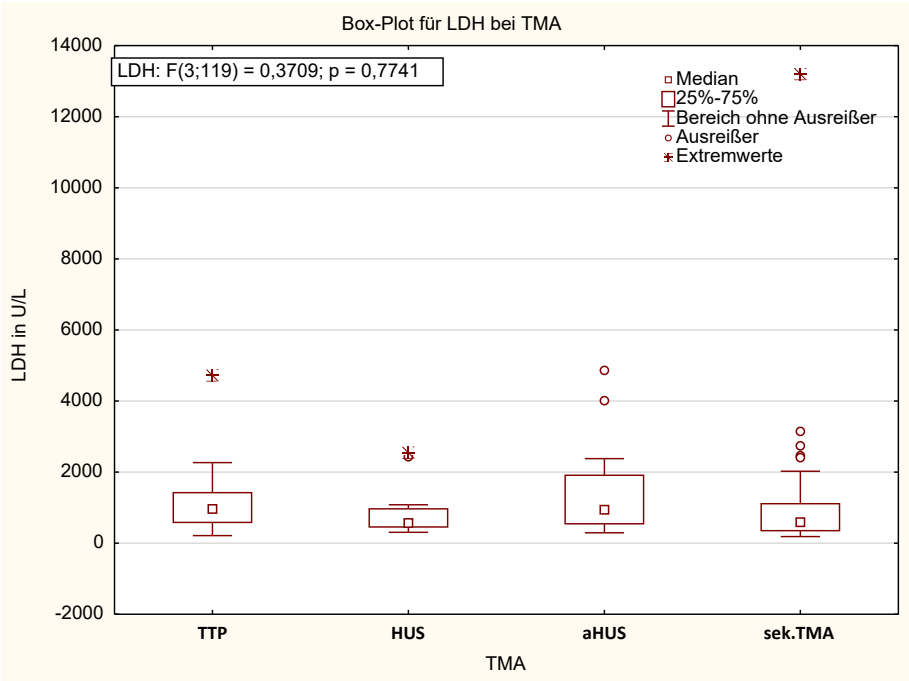


Abbildung 6.1: LDH zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen

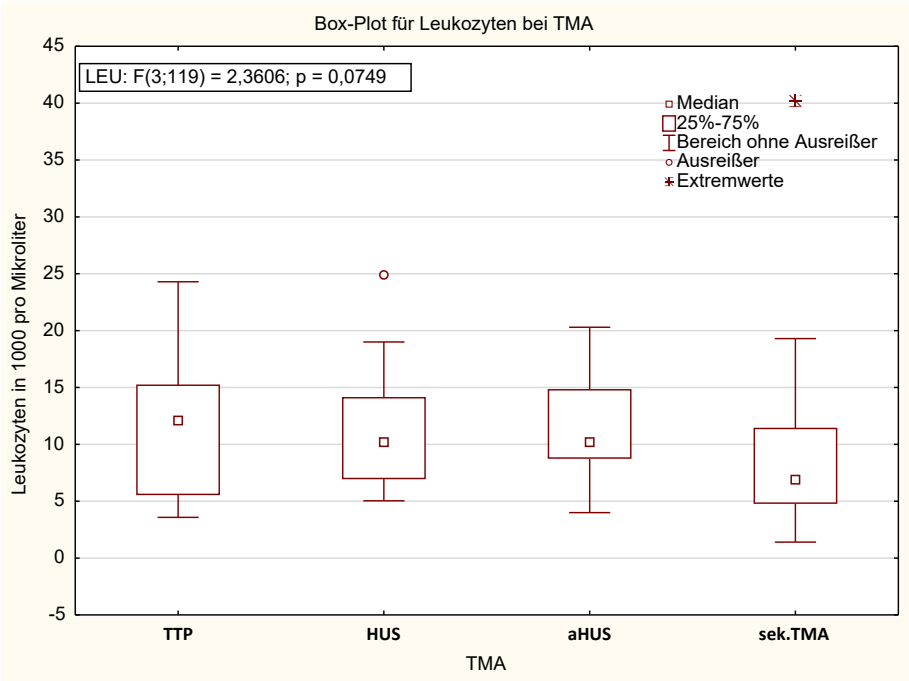


Abbildung 6.2: Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen

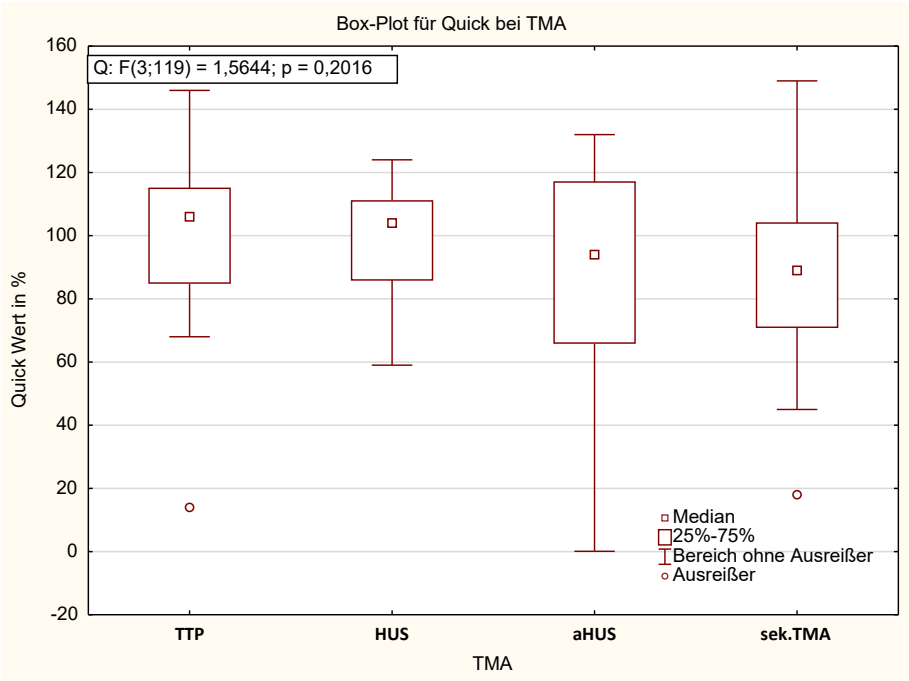


Abbildung 6.3: Quick-Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen

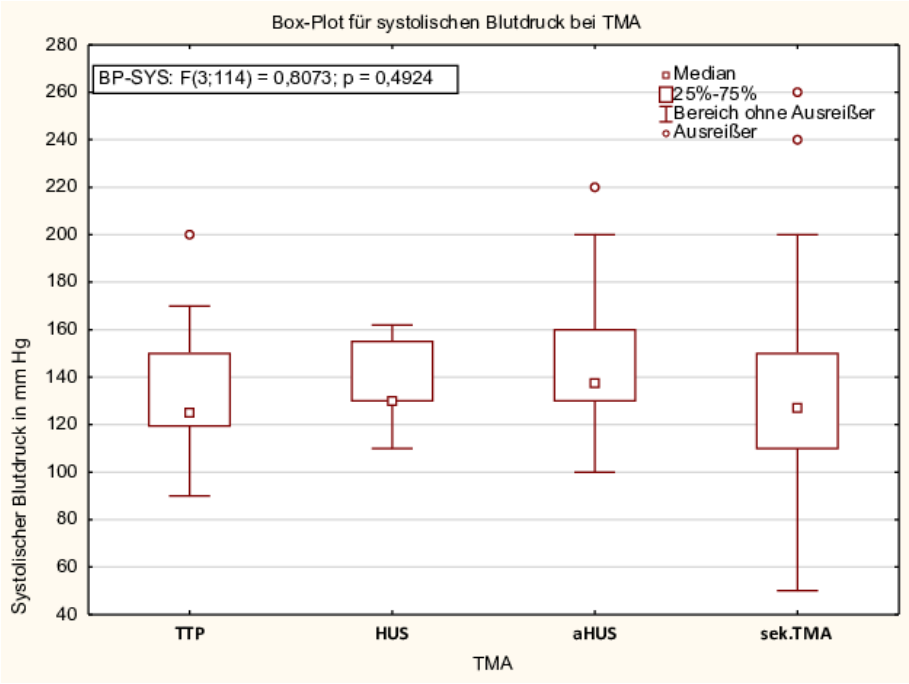


Abbildung 6.4: Systolische Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Erkrankungen. Einzig die aHUS Gruppe zeigt eine Tendenz zur einem erhöhten systolischen Blutdruck

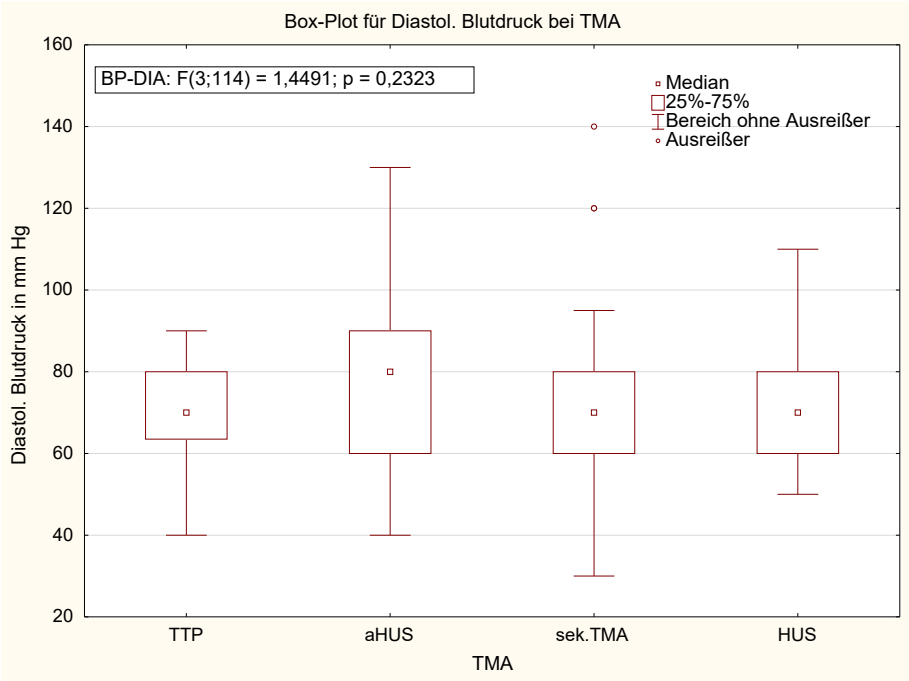


Abbildung 6.5: Diastolische Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen. Einzig die aHUS Gruppe zeigt eine Tendenz zur einem erhöhten diastolischen Blutdruck.

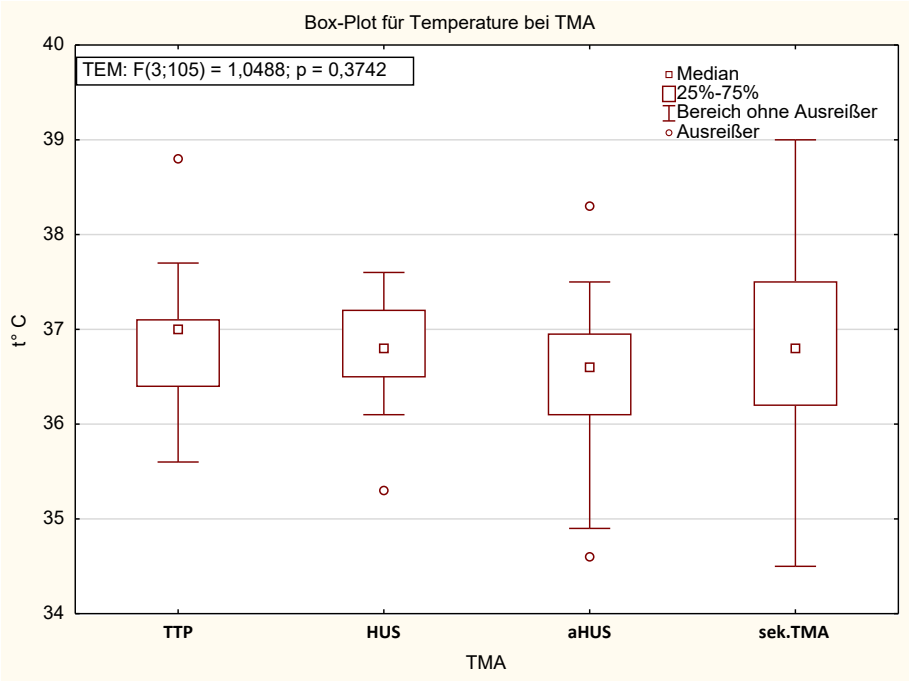


Abbildung 6.6: Körpertemperatur zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen. Einzig die sek.TMA zeigte eine Tendenz zur erhöhten Körpertemperatur

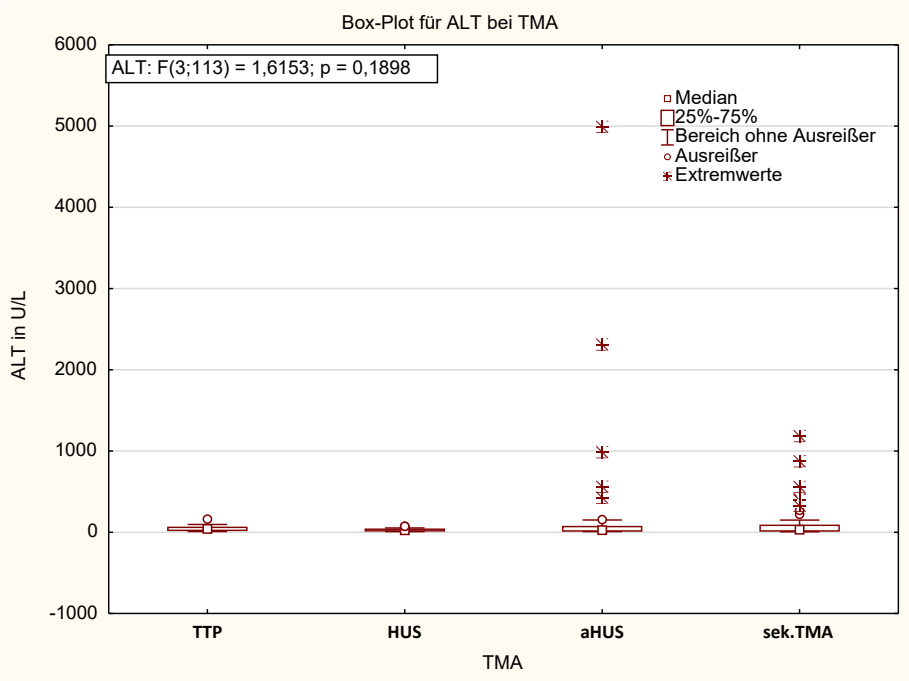


Abbildung 6.7: ALT Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen. Einzig die aHUS und sek. TMA Gruppen zeigen eine Tendenz zur höheren ALT Werten

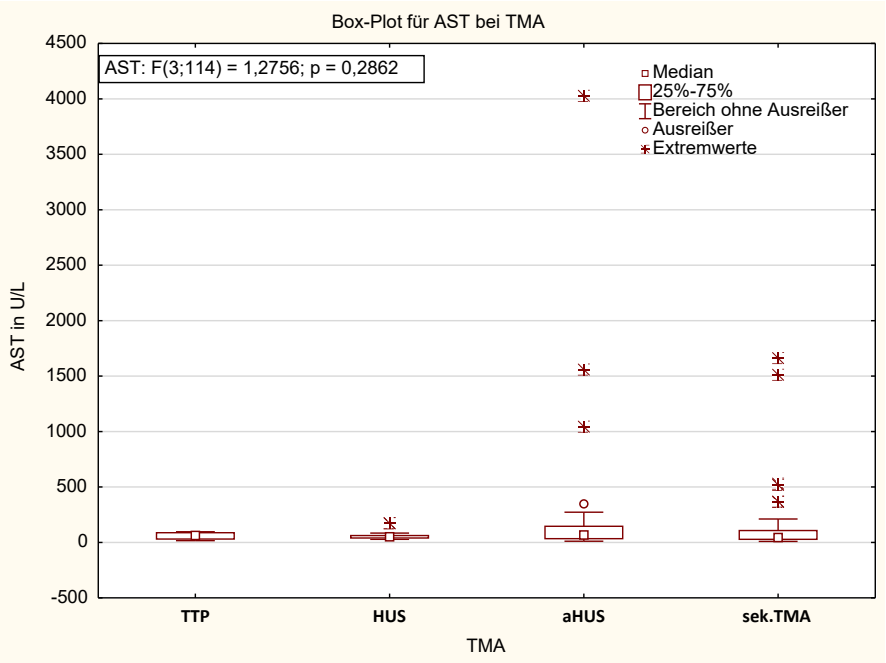


Abbildung 6.8: AST zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen. Einzig die aHUS und sek. TMA Gruppen zeigen eine Tendenz zur höheren AST Werten

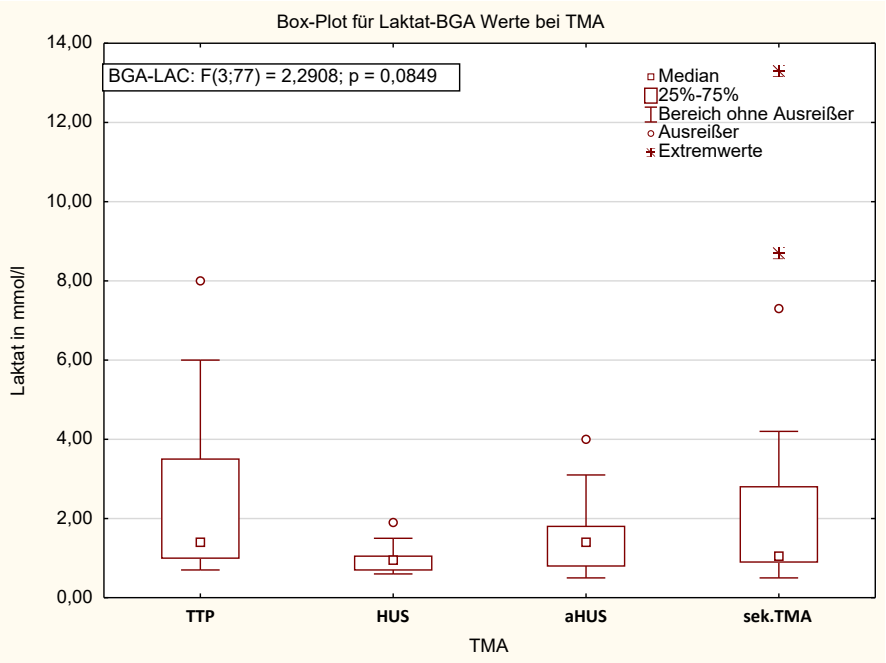


Abbildung 6.9: Laktat-Wert in der BGA zum Zeitpunkt der Aufnahme. Die Werte liegen im Durchschnitt innerhalb des Referenzbereichs (0,5-2,2 mmol/l) und zeigen keine zwischen signifikanten Unterschiede den einzelnen TMA Erkrankungsgruppen

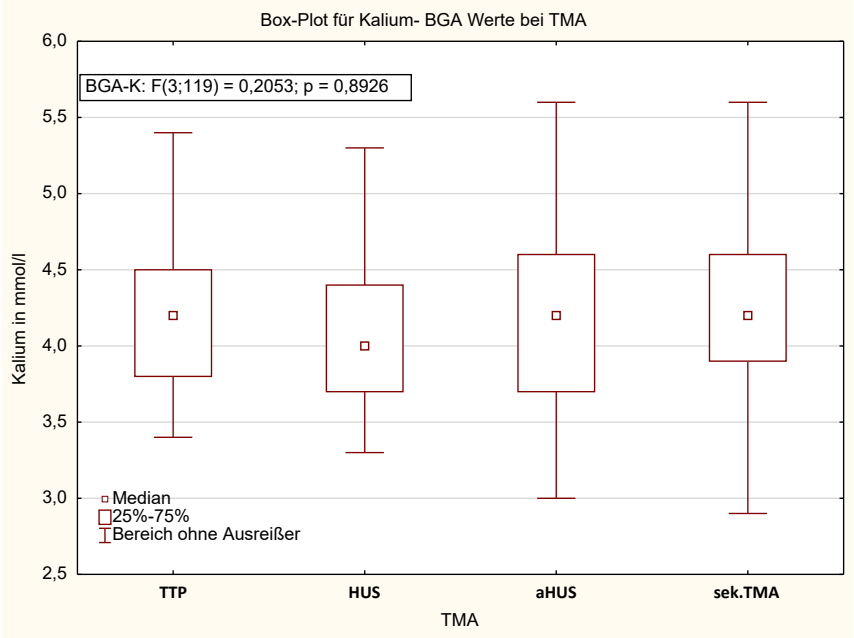


Abbildung 6.10: Kalium-Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen. Die Kalium-Werte lagen bei allen Patienten im Normbereich von 3,5-5,0 mmol/l

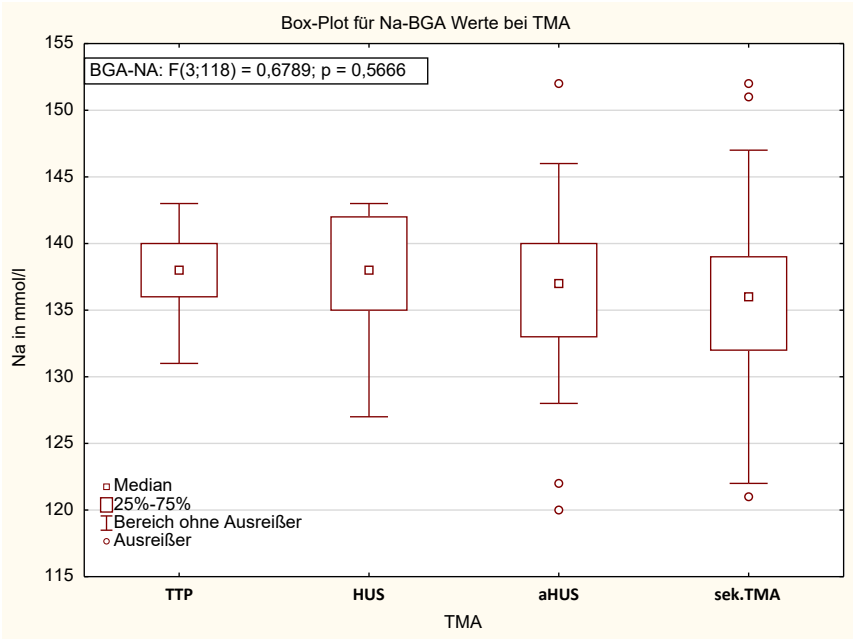


Abbildung 6.11: Natrium-Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen. Im Durchschnitt zeigen alle Patienten Natriumwerte im Normbereich von 136-146 mmol/l. Die sek. TMA ist die einzige Gruppe mit mehreren Werten außerhalb der Referenzbereichs, jedoch ohne Signifikanz

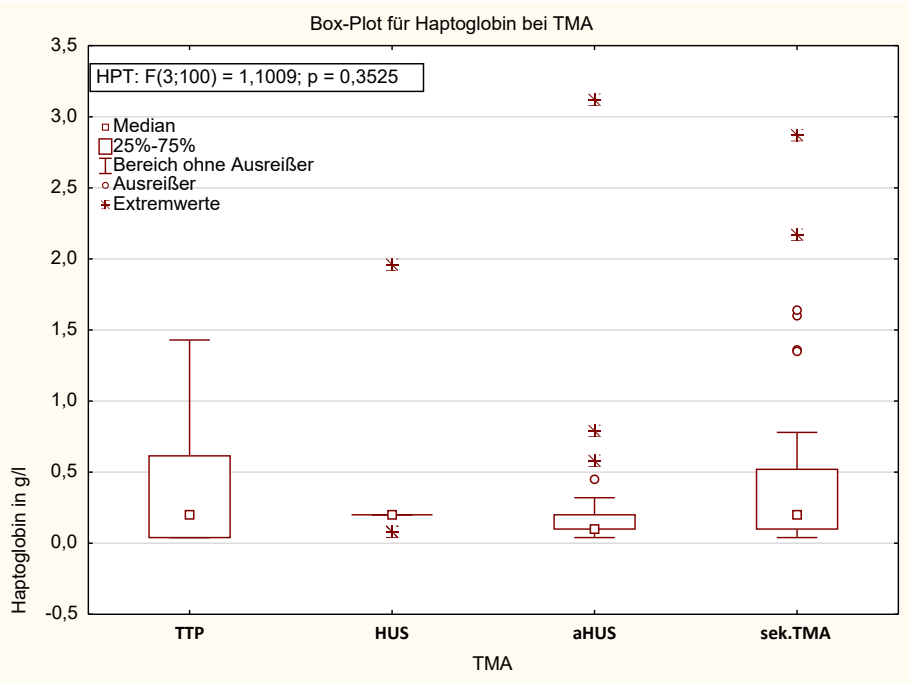


Abbildung 6.12: Haptoglobin zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen

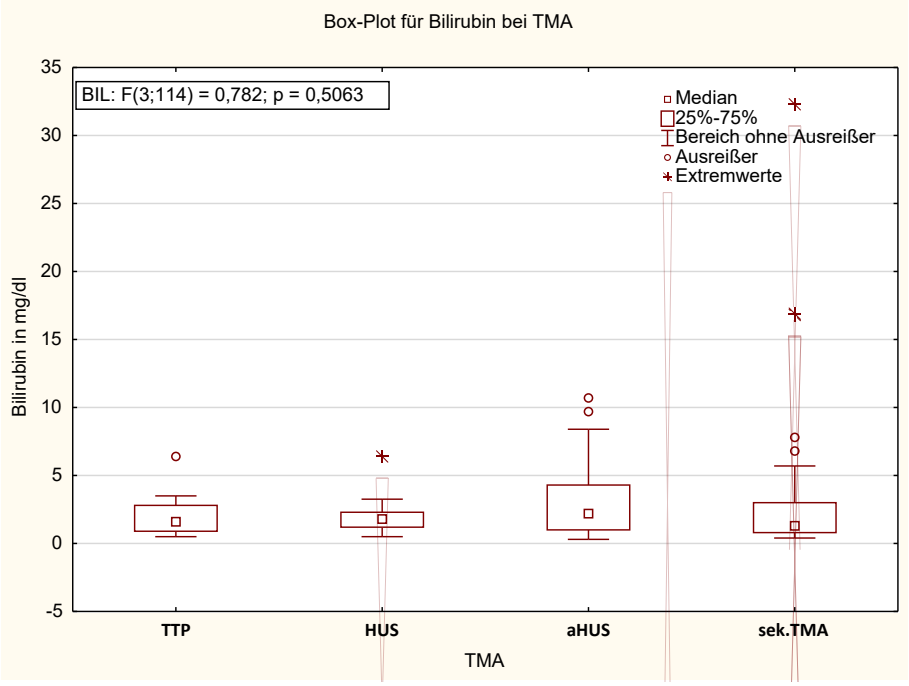


Abbildung 6.13: Bilirubin zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen. Fast alle Patenten hatten erhöhte Bilirubinwerte

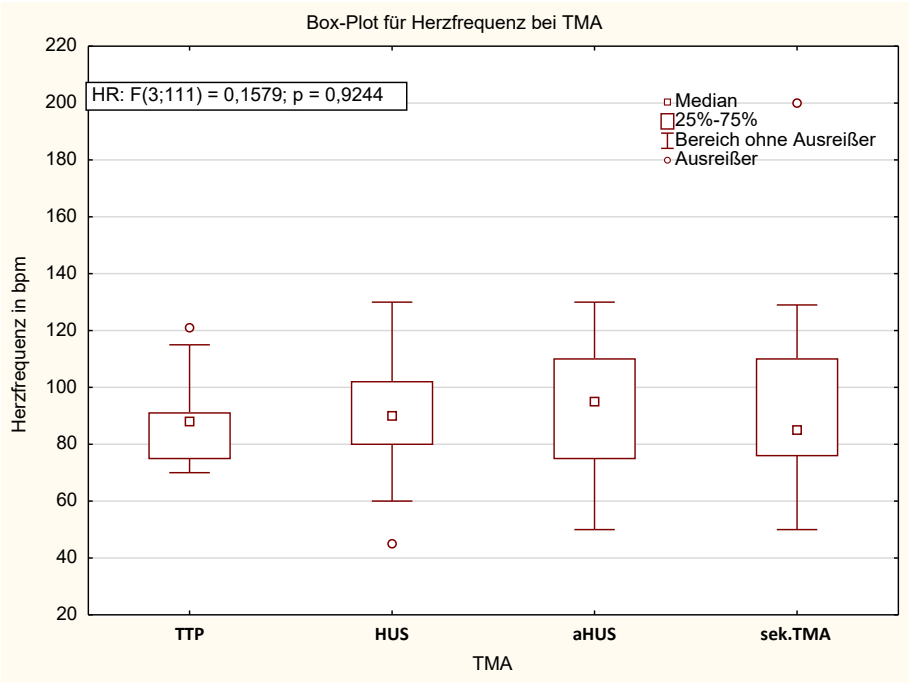


Abbildung 6.14: Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den TMA Gruppen

7 Literaturverzeichnis

Amann K, Benz K (2010): Thrombotische Mikroangiopathie (TMA): neue Aspekte. Nephrologe 5, 473–482

Barbour T, Johnson S, Cohney S, Hughes P (2012): Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. Nephrol Dial Transplant 27, 2673–2685

Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI (1997): Predictors of Hemolytic Uremic Syndrome in Children During a Large Outbreak of Escherichia coli O157:H7 Infections. Pediatrics 100, e12–e12

Beneke J, Bräsen JH, Menne J (2016): Differenzierung thrombotischer Mikroangiopathien. Nephrologe 11, 183–190

Benz K, Amann K (2009): Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and haemolytic uraemic syndrome (HUS) / thrombocytic thrombopenic purpura (TTP). Thromb Haemost 101, 265–270

Benz K, Amann K (2010): Thrombotic microangiopathy: new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens 19, 242–247

Bienholz A, Kribben A (2013): KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. Nephrologe 8, 247–251

Bockmeyer CL, Modde F, Becker JU (2013): ADAMTS13 in der Nephrologie. Nephrologe 8, 69–70

Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F (2018): The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. Dtsch Arztebl Int 115: 327-34

Borgatta B, Kmet-Lunaček N, Rello J (2012): E. coli O104:H4 outbreak and haemolytic–uraemic syndrome. Med Intensiva (Engl Ed) 36, 576–583

Born B-JH van den, Hoeven NV van der, Groot E, Lenting PJ, Meijers JCM, Levi M, Montfrans GA van (2008): Association Between Thrombotic Microangiopathy and Reduced ADAMTS13 Activity in Malignant Hypertension. Hypertension 51, 862–866

Bozdag SC, Gunaltay S, Dalva K, Ozcan M (2009): Follow-up of ADAMTS13 enzyme and its relationship with clinical events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood Coagul Fibrinolysis 20, 165–169

Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Cordoba SR de, Pinto S, Goodship THJ, Alberti M, Ribes D, et al. (2013): Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype. J Am Soc Nephrol 24, 475–486

Calhoun DA (2006): Resistant or Difficult-to-Treat Hypertension. J Clin Hypertens 8, 181–186

Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, Grinyó JM, Macía M, Mendizábal S, Praga M, et al. (2015): An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrología (English Edition) 35, 421–447

Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM (2009): Thrombotic Microangiopathy in Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Drugs 69, 183–198

Clark WF (2012): Thrombotic Microangiopathy: Current Knowledge and Outcomes With Plasma Exchange. Semin Dial 25, 214–219

Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, Trachtman H (2004): Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis 43, 976–982

Copelovitch L, Kaplan BS (2008a): Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 23, 1951–1956

Copelovitch L, Kaplan BS (2008b): The thrombotic microangiopathies. Pediatr Nephrol 23, 1761–1767

Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, et al. (2010): Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. PLoS ONE 5, e10208

Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH (2002): Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. Bone Marrow Transplantat 30, 709–715

DGGG (2019): Leitlinie. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie. S2k-Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eV. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html; abgerufen am 13.11.2020

Elliott EJ (2001): Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. Arch Dis Child 85, 125–131

Floege J, Mihatsch M, Eitner F (2008): Thrombotische Mikroangiopathien. Nephrologe 3, 452–463

Feldkamp T, Menne J, Haller H (2017): Thrombotische Mikroangiopathie. Nephrologe 12, 443–456

Franchini M (2006): Thrombotic microangiopathies: An update. Hematology 11, 139–146

Gaggl M, Aigner C, Sunder-Plassmann G, Schmidt A (2016): Thrombotische Mikroangiopathien. Med Klin Intensivmed Notfmed 111, 434–439

Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF (2003): Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. JAMA 290, 1360

George JN (2012): Forecasting the future for patients with hereditary TTP. Blood 120, 243–244

George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK (2006): Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: A proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. J Clin Apher 21, 49–56

Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AAR (2015): Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. Blood 125, 1470–1476

Gurevich F, Perazella MA (2009): Renal Effects of Anti-angiogenesis Therapy: Update for the Internist. Am J Med 122, 322–328

Guthoff M, Heyne N (2016): Klinik und Differenzialdiagnose der thrombotischen Mikroangiopathie. Med Klin Intensivmed Notfmed 113, 293–298

Haas CS, Nitschke M, Menne J, Guthoff M, Gäckler A, Bruck H, Pape L, Vester U, Wühl E, Billing H, et al. (2019): Charakterisierung von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS) in Deutschland. Nephrologe 14, 496–504

Heyne N, Feldkamp T (2019): Thrombotische Mikroangiopathien auf der Intensivstation. Nephrologe 14, 446–454

Hingorani S (2008): Chronic kidney disease after liver, cardiac, lung, heart–lung, and hematopoietic stem cell transplant. Pediatr Nephrol 23, 879–888

Holle J, Lange-Sperandio B, Mache C, Oh J, Pape L, Schaefer F, Vester U, Weber LT, Müller D (2017): Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 165, 1005–1018

Hovinga JA, Becker T, Budde U, Karpman D, Brockhaus W, Hrachovinová I, Korczowski B, Oyen F, Rittich Š, Rosen J von, et al. (2006): A common origin of the 4143insA ADAMTS13 mutation. Thromb Haemost 96, 3–6

Hovinga JAK, Lämmle B (2012): Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2012, 610–616

Hovinga JAK, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN (2010): Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 115, 1500–1511

Javett SN, Senior B (1962): Syndrome of hemolysis, thrombopenia and nephropathy in infancy. Pediatrics 29, 209–223

Kavanagh D, Goodship TH, Richards A (2013): Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Semin Nephrol 33, 508–530

Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, et al. (2012): Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing E. coli O104:H4 induced haemolytic–uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. Nephrol Dial Transplant 27, 3807–3815

Kistler AD (2016): Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS): neue Erkenntnisse zur Pathogenese mit Implikationen für die Therapie. Praxis (Bern 1994) 105, 389–396

Klug B, Schnierle B, Trebesch I (2020): Monoklonale Antikörper zur antiinfektiven Therapie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 63, 1396–1402

Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, Proulx F, Clermont M-J, Deist FL, Niaudet P, Schaefer F (2011): Eculizumab in Severe Shiga-Toxin–Associated HUS. N Engl J Med 364, 2561–2563

Latour RP de, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, Coppo P, Fischer AM, Helley D, Socié G (2013): Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. Br J Haematol 161, 279–280

Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, Bingham C, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, et al. (2013): Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. N Engl J Med 368, 2169–2181

Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, Yang AY, Siemieniak DR, Stark KR, Gruppo R, et al. (2001): Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 413, 488–494

Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, Delmas Y, Douglas K, Furman RR, Gaber OA, et al. (2015a): Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int 87, 1061–1073

Licht C, Ardissino G, Ariceta G, Cohen D, Cole JA, Gasteyger C, Greenbaum LA, Johnson S, Ogawa M, Schaefer F, et al. (2015b): The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. BMC Nephrol 16

Loirat C, Frémeaux-Bacchi V (2011): Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis 6, 60

Masias C, Vasu S, Cataland SR (2017): None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. Blood 129, 2857–2863

Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y (2009): Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. Thromb Haemost 102, 371–378

Moschcowitz E (1924): Congenital peripheral resistance its causative relation to the precocious hypertensive states. Arch Intern Med 33, 566

Nester CM, Thomas CP (2012): Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? Hematology 2012, 617–625

Nguyen TC, Han YY (2011): Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. Organogenesis 7, 28–31

Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, et al. (2010a): Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 5, 1844–1859

Noris M, Mescia F, Remuzzi G (2012): STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nat Rev Nephroly 8, 622–633

Page EE, Hovinga JAK, Terrell DR, Vesely SK, George JN (2017): Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. Blood Adv 1, 590–600

Peyvandi F, Scully M, Hovinga JAK, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood J-P, Taleghani MM, Jilma B, et al. (2016): Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 374, 511–522

Renders L (2012): Eculizumab. Nephrologe 7, 56–57

Riedl M, Licht C (2011): Hämolytisch-urämisches Syndrom und membranoproliferative Glomerulonephritis. Nephrologe 6, 355–364

Rosenkranz A (2009): Maligne Hypertonie. J Hyperton; 13 (3), 18-25

Rosner B, Bernard H, Werber D, Faber M, Stark K, Krause G (2011): Epidemiologie des EHEC O104:H4/HUS-Ausbruchs in Deutschland, Mai bis Juli 2011. J Verbrauch Lebensm 6, 473–481

Sadler JE (2008): Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 112, 11–18

Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB (2009): Clinical practice. Eur J Pediatrs 169, 7–13

Singer K, Bornstein FP, Wile SA (1947): Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Blood 2, 542–554

Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS (2013): Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 28, 2097–2105

Stavrou E, Lazarus HM (2010): Thrombotic microangiopathy in haematopoietic cell transplantation:an update. Mediterr J Hematol Infect Dis 2, e2010033

Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL (2005): Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 365, 1073–1086

Thumfart J, Müller D (2008): Das hämolytisch-urämische Syndrom im Kindesalter. Nephrologe 3, 297–307

Thurman JM, Marians R, Emlen W, Wood S, Smith C, Akana H, Holers VM, Lesser M, Kline M, Hoffman C, et al. (2009): Alternative Pathway of Complement in Children with Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. lin J Am Soc Nephrol 4, 1920–1924

Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, Morreale G, Lanino E, Annaloro C, Volpe AD, et al. (2006): Risk Factors and Severe Outcome in Thrombotic Microangiopathy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplantation 82, 638–644

Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. 7. Auflage; Springer, Berlin, Heidelberg 2019

Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, Bandarenko N, Pandey DK, McKoy JM, Yarnold PR, Raisch DW, Winters JL, Raife TJ, et al. (2009): Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). Kidney Int Suppl 75, S20–S24

Zhang B, Xing C, Yu X, Sun B, Zhao X, Qian J (2008): Renal Thrombotic Microangiopathies Induced by Severe Hypertension. Hypertens Res 31, 479–483

Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH, McFadden S, Vives-Corrons JL, Yutaka N, Lesesve JF (2011): ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. Int J Lab Hematol 34, 107–116

Zipfel PF, Heinen S, Skerka C (2010): Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. Curr Opin Nephrol Hypertens 19, 372–378

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertationsarbeit unterstützt haben. Mein Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Radovan Vasko für das Überlassen des Themas, die kritische Durchsicht, die inhaltlichen Anregungen und sehr sorgfältige Betreuung. Ich danke Frau Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann für die wertvollen Hinweise bei der Erarbeitung der Fragestellungen und die Zusammenarbeit. Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs der Universitätsmedizin Göttingen, die mir den Zugang zu den vielen bereits archivierten Patientenakten ermöglicht haben. Mein weiterer Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der statistischen Abteilung der Universität Göttingen. Alex danke ich für seine Unterstützung in den statistischen Auswertungen sowie viel Geduld beim Lesen der Arbeit.