

Chirurg 2011 · 82:635–644  
 DOI 10.1007/s00104-010-2052-x  
 Online publiziert: 8. Juli 2011  
 © Springer-Verlag 2011

**Redaktion**

M. Betzler · Essen  
 H.-J. Oestern · Celle  
 P.M. Vogt · Hannover



**Punkten Sie online auf**  
**CME.springer.de**

**Teilnahmemöglichkeiten**

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME-Tickets auf CME.springer.de

**Zertifizierung**

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz**

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.  
 Der Chirurg ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Chirurgie mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

**Kontakt und weitere Informationen**

Springer-Verlag GmbH  
 Fachzeitschriften Medizin / Psychologie  
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17  
 69121 Heidelberg  
 E-Mail: [cme@springer.com](mailto:cme@springer.com)  
[CME.springer.de](http://CME.springer.de)

M.T. Ganter<sup>1</sup> · C.K. Hofer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anästhesiologie, Universitätsspital Zürich

<sup>2</sup> Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Stadtspital Triemli Zürich

# Prinzipien des perioperativen Gerinnungsmanagements

**Zusammenfassung**

Das Gerinnungssystem ist ein komplexes Netzwerk aus interagierenden Proteinen und Zellen. Reguliert und kontrolliert wird dieses System durch positive und negative Feedback-Schleifen. Eine normale Blutgerinnung ist dann vorhanden, wenn gerinnungsfördernde und -hemmende Kräfte im Gleichgewicht stehen. Klinisch relevante Phänotypen der Hämostase, d. h. Blutungen und Thrombosen entstehen, wenn dieses Gleichgewicht gestört wird. Für die optimale Behandlung einer perioperativ auftretenden Gerinnungsstörung ist ein solides Grundverständnis der Hämostase erforderlich. Bei einer Blutung erlauben Anamnese und klinische Präsentation, Laboranalysen und bettseitige Gerinnungsanalysen schnell eine spezifische Diagnose der entsprechenden Gerinnungsstörung. Ein modernes Gerinnungsmanagement, das proaktiv, individuell und balanciert durchgeführt werden soll, orientiert sich an definierten Algorithmen. Eine durch eine Gerinnungsstörung verursachte Blutung kann dadurch erfolgreich behandelt werden.

**Schlüsselwörter**

Hämostase · Blutgerinnung · Gerinnungsstörung · Blutung · Thrombose

## Principles of perioperative coagulation management

**Abstract**

The coagulation system is a complex network of interacting proteins and cells with extensive sensitivity, amplification and control pathways. The system represents a delicate balance between procoagulant and anticoagulant as well as profibrinolytic and antifibrinolytic activities. Clinically relevant phenotypes, e.g. bleeding and thrombosis, occur immediately when this balance is no longer in equilibrium. A correct understanding of the complex coagulation pathophysiology in the perioperative setting is essential for an effective treatment. In a bleeding patient, patient's history, clinical findings, routine and advanced laboratory coagulation testing as well as point-of-care coagulation monitoring help to reliably and readily identify the underlying coagulation disorder. Modern coagulation management is proactive, individualized, balanced and follows clearly defined algorithms. Coagulopathic bleeding can be successfully controlled with specific interventions in the coagulation system.

**Keywords**

Hemostasis · Blood coagulation · Blood coagulation disorders · Bleeding · Thrombosis

Störungen der Blutgerinnung können den Behandlungserfolg entscheidend beeinflussen

► **Interdisziplinäre Herausforderung**

► **Gerinnungsmonitoring**

Eine normale Blutgerinnung ist dann vorhanden, wenn Pro- und Antikoagulation im Gleichgewicht stehen

► **Vaskuläre Hämostase**

► **Primäre (auch thrombozytäre) Hämostase**

► **Sekundäre (auch plasmatische) Hämostase**

► **Glatte Muskelzellen und Fibroblasten**

Das zentrale Enzym der sekundären Hämostase ist das Thrombin (FIIa)

► **Gerinnungsfaktoren FV, FVIII und FXI**

**Der vorliegende Artikel soll ein Grundverständnis des aktuellen Wissensstands der Hämostase vermitteln sowie aufzeigen, wie die Blutgerinnung im perioperativen Umfeld beurteilt, eine individuelle Diagnose gestellt und eine Gerinnungsstörung beim blutenden Patienten spezifisch und zielorientiert behandelt werden kann.**

Die Blutgerinnung ist ein empfindliches physiologisches System, und Störungen in diesem System können den Behandlungserfolg von Patienten entscheidend beeinflussen. Demnach ist ein solides Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung vor, während und nach einem operativen Eingriff wichtig.

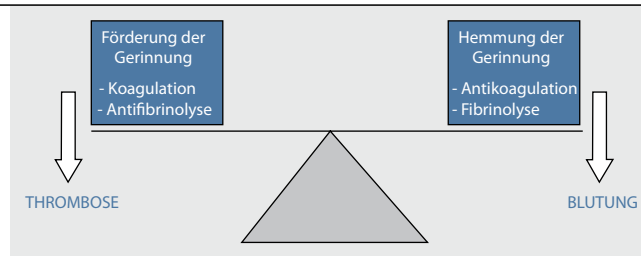
Die Behandlung einer massiven perioperativen Blutung stellt eine ► **interdisziplinäre Herausforderung** für Chirurgen, Anästhesisten und Intensivmediziner dar. Moderne Transfusionsstrategien basieren auf einem breiten gerinnungsphysiologischen Wissen sowie gezielten, wiederholt durchzuführenden klinischen und labortechnischen Gerinnungsuntersuchungen. Dabei spielt das patienten-nah eingesetzte ► **Gerinnungsmonitoring** eine zunehmende Rolle. Mithilfe dieser Methoden kann eine zeitnahe, individualisierte, spezifische und zielorientierte Gerinnungstherapie durchgeführt werden, wodurch der Transfusionsbedarf reduziert, Kosten gespart und das Patientenoutcome verbessert werden können [4].

Eine ausgeprägte, perioperative Gerinnungsstörung führt nicht immer zu einer Blutungsneigung, sondern kann sich auch in einer Thrombose oder Thromboembolie äußern. Eine normale Blutgerinnung ist dann vorhanden, wenn sowohl gerinnungsfördernde (Prokoagulation) als auch gerinnungshemmende (Antikoagulation) Kräfte im Gleichgewicht sind. Diese Balance ist delikat und ist fein eingestellt. Klinisch relevante Phänotypen der Hämostase, Blutungen und Thrombosen entstehen, wenn das System aus dem Gleichgewicht gerät. Es ist deshalb bei der Beurteilung und Therapie einer Gerinnungsstörung entscheidend, dass nicht nur jeweils ein Teilaspekt (z. B. die Prokoagulation), sondern immer das Gerinnungssystem als Ganzes im Kontext betrachtet und behandelt wird (► **Abb. 1**). Der vorliegende Artikel beschränkt sich mehrheitlich auf das perioperative Gerinnungsmanagement des blutenden Patienten.

## Blutgerinnung

Mit der Hämostase werden alle physiologischen Prozesse, die nach einer Gefäßverletzung zum Sistieren der Blutung führen und die Wundheilung einleiten zusammengefasst, dies unter gleichzeitiger Erhaltung der rheologischen Eigenschaften des Blutes. Das System der Hämostase lässt sich in verschiedene Komponenten unterteilen, die in enger Wechselwirkung stehen. Die ► **vaskuläre Hämostase** beschreibt alle Prozesse, die mit dem Endothel, der Gefäßwand und der unmittelbaren Umgebung der Gefäße einhergehen. Die ► **primäre (auch thrombozytäre) Hämostase** beschreibt den zellulären Anteil der Blutgerinnung, der durch die Thrombozyten vermittelt wird. Dies umfasst Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten, Sekretion von gerinnungsaktiven Substanzen durch die Thrombozyten und schließlich deren Stabilisation. Die ► **sekundäre (auch plasmatische) Hämostase** erfasst den plasmatischen Anteil der Blutgerinnung und beschreibt die Wechselwirkung der verschiedenen Gerinnungsfaktoren, die in der Bildung eines stabilen Fibrinnetzwerks mündet. Um den Organismus vor Thrombosen und Embolien zu schützen, hemmt die natürliche Antikoagulation eine überschießende Gerinnungsbildung auf verschiedenen Ebenen und das fibrinolytische System verhindert einerseits ein übermäßiges Gerinnungswachstum und fördert andererseits die Auflösung eines in Bildung begriffenen Blutgerinnsels. Die Blutgerinnung wird in vivo im Organismus hauptsächlich durch den Gewebefaktor oder „tissue factor“ (TF; ehemals Thromboplastin oder FIII) aktiviert. TF ist typischerweise außerhalb der Blutgefäße auf ► **glatten Muskelzellen und Fibroblasten** vorhanden. Somit kommt das Blut nach einer Gefäßverletzung in Kontakt mit TF und die Gerinnung (Schutzmechanismus vor Verbluten) wird unmittelbar aktiviert. Daneben kann TF aber auch unter bestimmten Umständen (z. B. Sepsis) auf Endothelzellen, Monozyten und zirkulierenden Mikropartikeln (Zellfragmenten) exprimiert werden. Das zentrale Enzym der sekundären Hämostase ist das Thrombin (FIIa), eine trypsinähnliche Serinprotease. Neben der Umwandlung von Fibrinogen zu löslichem Fibrin vermittelt Thrombin zahlreiche weitere Reaktionen im Gerinnungs- und Immunsystem. Der resultierende Nettoeffekt von Thrombin hängt vom unmittelbaren Kontext bzw. den lokalen Reaktionspartnern ab. Thrombin fördert die Aktivierung der ► **Gerinnungsfaktoren FV, FVIII und FXI** und damit – über eine positive Feedback-Schleife – seine eigene Freisetzung. Zudem vermit-

**Abb. 1** ► Balance der Blutgerinnung. Eine normale Blutgerinnung ist dann vorhanden, wenn gerinnungsfördernde und gerinnungshemmende Kräfte im Gleichgewicht sind



telt Thrombin die Aktivierung des ► **TAFI** (thrombinaktivierter Fibrinolyseinhibitor; Hemmung der Fibrinolyse), des ► **Faktors FXIII** (Gerinnselstabilisierung, Fixierung der Fibrinolyseinhibitoren TAFI und  $\alpha$ -2-Antiplasmin im Fibrinnetzwerk) sowie der Thrombozyten, Endothelzellen und perivaskulären glatten Muskelzellen über den proteaseaktivierten Rezeptor (PAR1) und den Glycoprotein-V-Rezeptor. Wichtige Regulatoren des Thrombins sind das Antithrombin, welches Thrombin irreversibel bindet und inaktiviert (Heparin verstärkt die Wirkung von Antithrombin um den Faktor 1000) sowie das Protein-C-System. Indem Thrombin an Thrombomodulin der Endothelzellen (zusammen mit dem Kofaktor EPCR [endothelialer Protein-C-Rezeptor]) bindet, wird Protein C zu aktiviertem Protein C umgewandelt. Dieses wirkt antikoagulatorisch (Hemmung von FV und FVIII), profibrinolytisch (Hemmung von Plasminogenaktivatorinhibitor-1, PAI1) und über den PAR1-Rezeptor antiinflammatorisch [1]. Das historische, 1964 publizierte Kaskadenmodell der Blutgerinnung beschreibt die Komplexität der Hämostase nur unzureichend (► **Abb. 2**, [2]). Es beschränkt sich auf plasmatische Gerinnungsphänomene in vitro und erlaubt keine Erklärung gewisser Gerinnungsstörungen in vivo. Dennoch kann dieses Modell auch heute noch zur vereinfachten Visualisierung des Ablaufs von plasmatischen Gerinnungstests wie z. B. dem Quick/„international normalized ratio“ (INR) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) herangezogen werden.

Ein moderneres Modell der Blutgerinnung ist das ► **zellbasierte Gerinnungsmodell** (► **Abb. 3**). Im Gegensatz zum Kaskadenmodell geht dieses davon aus, dass die Gerinnung auf aktivierten Zelloberflächen von Thrombozyten, Monozyten und Endothelzellen abläuft. Verschiedene Phasen im Gerinnungsablauf werden unterschieden: Initiation, Amplifikation und Propagation, die jeweils zum Gerinnselwachstum beitragen, sowie die Prozesse der Stabilisation (vermittelt durch FXIII), der Termination (vermittelt durch TFPI) und der Elimination (vermittelt durch Plasmin). Im zellbasierten Gerinnungsmodell spielen neben Thrombozyten auch Endothelzellen, Erythrozyten, Leukozyten und Mikropartikel eine entscheidende Rolle. Dadurch bildet dieses Modell die reale Situation in vivo deutlich besser ab als das klassische Kaskadenmodell. Naheliegend ist demnach auch, dass die klassischen plasmatischen In-vitro-Gerinnungstests wie Quick/INR und aPTT dieses Modell nur lückenhaft erfassen können. Das zellbasierte Gerinnungsmodell kann mit bettseitigen („point-of-care“) ► **Gerinnungsanalysen im Vollblut**, wie z. B. dem TEG<sup>®</sup> oder ROTEM<sup>®</sup>, deutlich besser abgebildet werden [6].

## Beurteilung des Gerinnungsstatus

Die vier Grundpfeiler der perioperativen Gerinnungsdiagnostik sind die Anamnese, die Klinik, Standardgerinnungstests und erweiterte Gerinnungsanalysen sowie bettseitige Gerinnungsanalysen.

### Anamnese

Die Blutungsanamnese ist von zentraler Bedeutung in der Beurteilung des jeweiligen Gerinnungsstatus und in der Einschätzung des entsprechenden individuellen Blutungsrisikos. Um die Treffsicherheit und Reproduzierbarkeit zu erhöhen, sollte die Blutungsanamnese (inkl. Medikamentenanamnese) anhand eines ► **standardisierten Fragebogens** durchgeführt werden. Studien legen nahe, dass eine standardisierte Blutungsanamnese im Rahmen der präoperativen Abklärungen einem Screening mit Standardgerinnungsanalysen überlegen ist. Vor kurzem wurden Empfehlungen zur präoperativen Blutungsanamnese mit einem entsprechenden Fragebogen von der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin publiziert [12].

### ► TAFI ► Faktor FXIII

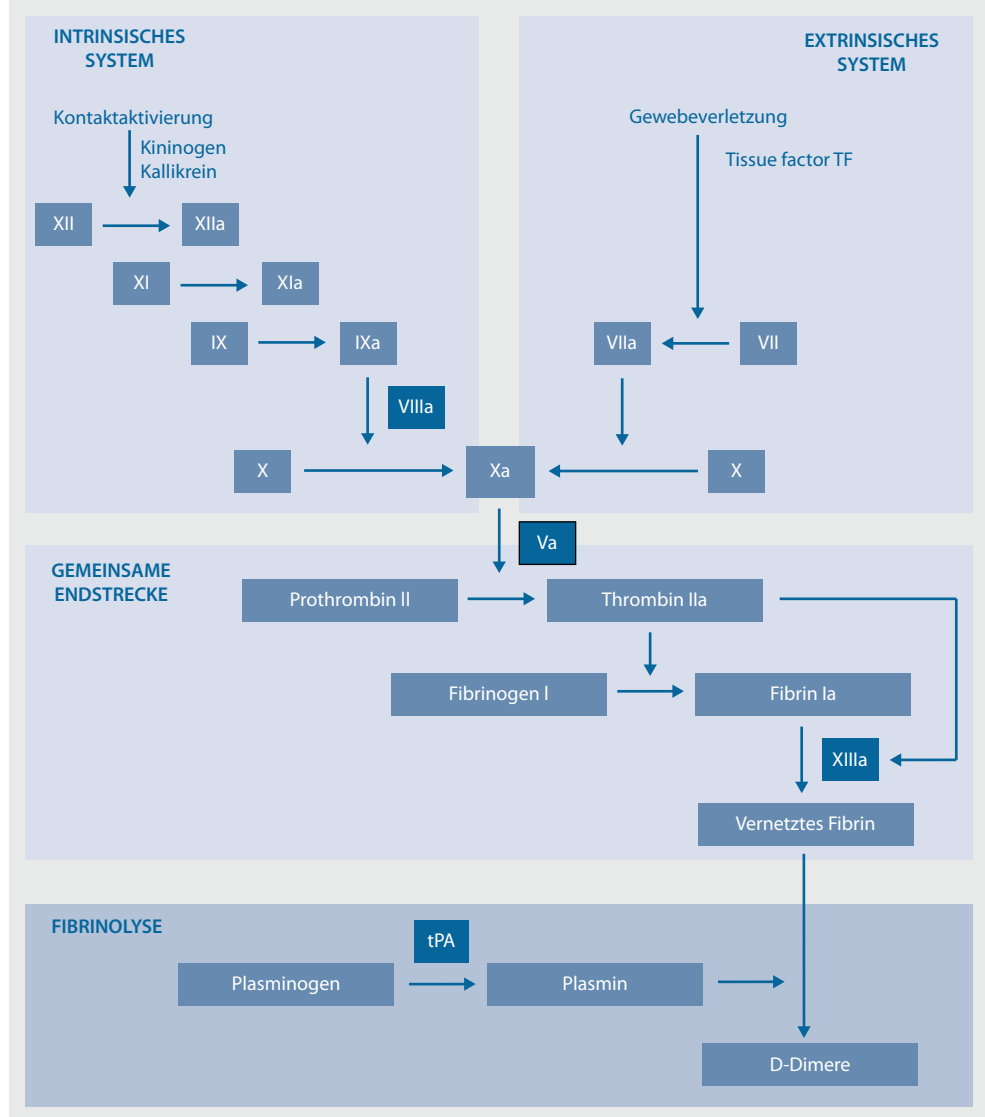
Wichtige Regulatoren des Thrombins sind das Antithrombin sowie das Protein-C-System

Das historische Kaskadenmodell der Blutgerinnung beschreibt plasmatische Gerinnungsphänomene in vitro

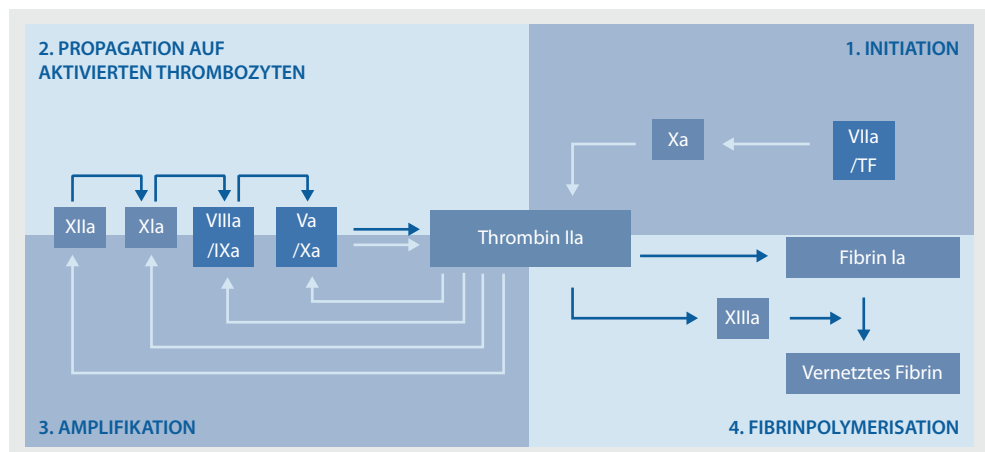
### ► Zellbasiertes Gerinnungsmodell

### ► Gerinnungsanalysen im Vollblut

### ► Standardisierter Fragebogen



**Abb. 2** ▲ Gerinnungskaskade. Die vereinfachte Darstellung der Blutgerinnung als Kaskade beschreibt die Komplexität der Hämostase in vivo nur unzureichend



**Abb. 3** ▲ Zellbasiertes Gerinnungsmodell. Dieses Modell bildet die Hämostase in vivo deutlich besser ab als das Kaskadenmodell und besagt, dass die Blutgerinnung in vivo auf Zelloberflächen stattfindet

## Klinische Präsentation

Anhand der Art einer Blutungs- oder Thromboseneigung können Rückschlüsse auf die entsprechende Gerinnungsstörung gezogen werden. Pathologische Gerinnungsanalysen müssen zudem immer mit der Klinik korreliert werden, bevor eine Therapie eingeleitet wird. Ohne klinisches Korrelat einer Blutung (d. h. bei „trockenem“ Operationsgebiet) sollte keine prokoagulatorische Gerinnungstherapie durchgeführt werden, auch wenn pathologische Gerinnungsanalysen vorliegen (Gefahr einer thrombotischen Komplikation). Vielmehr muss der Patient eng überwacht und regelmäßig reevaluiert werden.

Perioperativ stellt sich beim blutenden Patienten vielfach die Frage, ob die vorhandene Blutung „chirurgisch“ oder „nichtchirurgisch“ verursacht ist. Bei einer „chirurgischen“ Blutung muss der Patient operativ revidiert und entsprechende Blutgefäße müssen verödet oder ligiert werden. Bei einer diffusen, mikrovaskulären, „nichtchirurgischen“ Blutung hingegen muss die vorhandene Gerinnungsstörung rasch, aggressiv und zielorientiert behandelt werden.

## Standardgerinnungsanalysen

Unter einer Standardgerinnungsanalyse versteht man in der Regel die Bestimmung des Quick/INRs, der aPTT sowie der Thrombozytenzahl. Je nach Gegebenheiten werden zusätzlich zu den oben genannten Parametern die Thrombinzeit, die Fibrinogenkonzentration und allenfalls der Faktor XIII im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Gerinnungsanalyse mitbestimmt. Bei Verdacht auf eine spezifische, komplexe Gerinnungsstörung ist eine erweiterte Laborgerinnungsdiagnostik erforderlich. Auf diese kann im Folgenden nicht näher eingegangen werden.

Standardgerinnungsanalysen sind ein fester Bestandteil in der Abklärung von Gerinnungsstörungen. Ihre ► **beschränkte Aussagemöglichkeit** und Limitationen müssen aber stets bedacht werden [3].

## Bettseitige („point-of-care“) Gerinnungsanalysen

Es gibt eine Vielzahl an Methoden, um die Blutgerinnung zeitnah am Bett zu analysieren. Prinzipiell lassen sich die unterschiedlichen Geräte in folgende Kategorien unterteilen [3, 11]:

- Viskoelastische Messmethoden (z. B. TEG®, Haemonetics Corporation, Braintree, MA, USA oder ROTEM®, Tem International GmbH, München) erfassen die globale Blutgerinnung. Sie geben Auskunft über den gesamten Gerinnungsablauf. Dementsprechend sind sie auch geeignet für die Diagnose einer Hyperfibrinolyse und Hyperkoagulabilität.
- Systeme zur bettseitigen Analyse der plasmatischen Gerinnung (z. B. „activated clotting time“ [ACT], Vollblut-Quick/INR, Vollblut-aPTT). Diese Geräte werden verwendet, um eine Antikoagulationstherapie zu überwachen.
- Methoden zur bettseitigen Untersuchung der Thrombozytenfunktion (z. B. PFA-100®, modifizierte Thrombozytenaggregometrie).

## Therapie des blutenden Patienten

Anhand der Informationen aus den oben genannten vier Grundpfeilern der perioperativen Gerinnungsdiagnostik soll ein blutender Patient rasch, individuell und zielorientiert mit ► **Gerinnungsalgorithmen** behandelt werden. Hierfür sind ► **evidenzbasierte Richtlinien**, wie diejenige der „Advanced Bleeding Care in Trauma“ (ABC-T) sehr hilfreich [13]. Bei der Therapie mit prokoagulatorischen Substanzen muss, wie bereits mehrfach betont, immer bedacht werden, dass die Blutgerinnung nicht übermäßig korrigiert werden darf, da sonst schwerwiegende thromboembolische Komplikationen auftreten können. Ziel soll lediglich sein, die Blutgerinnung in den tiefstnormalen Bereich zu korrigieren, bei dem klinisch keine relevante Blutung mehr stattfindet.

## Grundvoraussetzungen

Die Hämostase besteht aus vielen empfindlichen, enzymatischen Prozessen. Für eine optimale Blutgerinnung müssen dementsprechend folgende Grundvoraussetzungen beachtet werden.

Pathologische Gerinnungsanalysen müssen immer mit der Klinik korreliert werden

Die Standardgerinnungsanalyse umfasst in der Regel die Bestimmung des Quick/INRs, der aPTT sowie der Thrombozytenzahl

► **Beschränkte Aussagemöglichkeit**

Bettseitige Analysen umfassen die globale und plasmatische Blutgerinnung sowie die Thrombozytenfunktion

► **Gerinnungsalgorithmen**  
► **Evidenzbasierte Richtlinien**

Die meisten Gerinnungsenzyme üben ihre maximale Aktivität im alkalischen Bereich (pH 8,0–8,5) aus

- ▶ **Essenzieller Kofaktor**
- ▶ **Ionisiertes Kalzium**

Enzymatische Prozesse werden beeinträchtigt, die Thrombozytenfunktion gehemmt und die fibrinolytische Aktivität verstärkt

Bei einer Massenblutung wird empfohlen, Fibrinogen frühzeitig und aggressiv zu ersetzen

- ▶ **Zentraler Gerinnungsfaktor**

- ▶ **Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren**

## Säure-Base-Status

Die Blutgerinnung ist stark vom pH abhängig. Die meisten Gerinnungsenzyme üben ihre maximale Aktivität im alkalischen Bereich (pH 8,0–8,5) aus. Bei einem pH um 7,1 oder einem „base excess“ (BE, indirekter Hinweis auf Schwere des Schocks) bei  $-12,5$  mEq/l ist die Aktivität der meisten Gerinnungsfaktoren um ca. 50% reduziert. Zudem werden durch das saure Milieu Fibrinogen und Thrombozyten sequestriert oder abgebaut [10].

## Kalzium

Kalzium ist ein ▶ **essenzieller Kofaktor** für die Blutgerinnung und wird für eine normale Gerinnungselbstbildung und Thrombozytenfunktion benötigt. Biologisch aktiv ist die freie Form, das ▶ **ionisierte Kalzium** (normal 1,1–1,3 mmol/l). Eine Massentransfusion führt zu einer Verminderung des ionisierten Kalziums durch Verdünnung, Verbrauch und Komplexbildung mit Zitrat (Antikoagulans, z. B. in „fresh frozen plasma“ [FFP] und Thrombozytenkonzentraten). Die Hämostase funktioniert normal bei einem ionisierten Kalzium von  $>0,06$ – $0,07$  mmol/l [10].

## Hypothermie

Die Funktion der Blutgerinnung ist stark von der Körpertemperatur abhängig. Gemäß den physikalischen Chemieprinzipien von van't Hoff und Arrhenius reduziert sich die Aktivität der Gerinnungsproteasen um jeweils 4–10%, wenn die Körpertemperatur um  $1^{\circ}\text{C}$  abnimmt. Neben einer Beeinträchtigung der enzymatischen Prozesse wird zusätzlich die Thrombozytenfunktion gehemmt und die fibrinolytische Aktivität verstärkt. Die Erhaltung einer Normothermie ist demnach bei der Behandlung eines blutenden Patienten sehr entscheidend [10].

## Ersatz von spezifischen Gerinnungsfaktoren

Verschiedene Gerinnungsfaktorenkonzentrate sind auf dem Markt zugelassen und können spezifisch in der Gerinnungstherapie eingesetzt werden. Dieser Abschnitt bietet einen kurzen Überblick über die am häufigsten verwendeten Präparate.

## Fibrinogen

Fibrinogen ist das Substrat der Gerinnung und derjenige Gerinnungsfaktor, der bei einer Massenblutung am meisten verbraucht und dementsprechend überproportional abfällt [5]. Mehrere In-vitro-, tierexperimentelle und humane In-vivo-Studien konnten zeigen, dass eine Dilutionskoagulopathie durch Fibrinogensubstitution erfolgreich behandelt werden kann. Bei einer Massenblutung wird deshalb empfohlen, Fibrinogen frühzeitig und aggressiv zu ersetzen. Damit wird die Gerinnungsfestigkeit verstärkt und durch Optimierung der Gerinnung mit reduziertem Transfusionsbedarf das Outcome verbessert. Perioperativ, beim blutenden Patienten wird eine Fibrinogenkonzentration von  $>1,5$ – $2,0$  g/l empfohlen [13].

## Faktor XIII

Faktor XIII ist neben Fibrinogen und den Thrombozyten ein ▶ **zentraler Gerinnungsfaktor** für die Stabilität des Gerinnsels. Er vermittelt den Übergang von löslichem in quervernetztes Fibrin. Zudem schützt FXIII sowohl das Fibrinogen als auch das Fibrin vor einer vorzeitigen Fibrin(ogen)olyse. Ein Verbrauch an FXIII durch eine große Operation oder Massenblutung führt zu einem erworbenen FXIII-Mangel, der mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergeht. Perioperativ wird deshalb ein FXIII von  $>60\%$  empfohlen [8].

## Prothrombinkomplekonzentrate

Prothrombinkomplekonzentrate (PPSB) enthalten die ▶ **Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren** (II, VII, IX, X; teilweise zusätzlich Protein C/S, Antithrombin und Heparin). PPSB ist zugelassen für die Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem erworbenen Mangel an den oben genannten Gerinnungsfaktoren (z. B. orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten), wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist. PPSB werden zunehmend off-label bei perioperativen Blutungen zur spezifischen Gerinnungstherapie eingesetzt. Hier muss vor dem jeweiligen Gebrauch immer eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen, um das potenzielle thromboembolische Risiko so gering wie möglich zu halten. Zudem ist zu berücksichtigen, dass

bestimmte Präparate Heparin enthalten: entsprechende Vorsicht ist geboten bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie. Als grobe Faustregel gilt, dass eine Einheit PPSB pro kg Körpergewicht den Quick um 1% anhebt [14].

### Aktivierter rekombinierter Faktor VII

Aktivierter rekombinierter Faktor VII (rFVIIa) führt zu einem ► **direkten „Thrombinburst“**, einer massiven Thrombinbildung, und führt sehr effektiv zur Blutstillung. Es ist lediglich für die Behandlung von blutenden Patienten mit Hemmkörperhämophilie, angeborenem Faktor-VII-Mangel und Thrombasthenie Glanzmann zugelassen. Nachdem rFVIIa 1996 zum Verkauf zugelassen wurde, wurde rFVIIa zunehmend als „Wundermittel“ bei unstillbaren Blutungen auch off-label eingesetzt. In den letzten Jahren sind aber mehrere kritische Berichte von thromboembolischen Komplikationen nach rFVIIa-Gaben publiziert worden, worauf 2009 auch die EMA (European Medical Agency) explizit eine Warnung gegen den Off-label-Gebrauch veröffentlichte [9].

### „Fresh frozen plasma“, Thrombozytenkonzentrate

Infolge der zahlreichen, ernsthaften Nebenwirkungen von Blutprodukten muss die Transfusion allogener Blutprodukte soweit als möglich reduziert (restriktive Transfusionsrichtlinien) und durch Alternativen wie z. B. spezifische Gerinnungspräparate ersetzt werden. Die einzige, harte Indikation für FFP ist ein FV-Mangel, da für diesen Faktor bisher kein Konzentratprodukt erhältlich ist. Ein festes Verhältnis zwischen FFP und Erythrozytenkonzentraten (EK) wird immer wieder in der Literatur diskutiert, erachten wir aber im zivilen Setting nicht als sinnvoll. Vielmehr sollte die Blutgerinnung eng und zeitnah monitorisiert und die Gerinnungstherapie gezielt, dem jeweiligen Patienten angepasst, durchgeführt werden [15]. Richtlinien für die Transfusion von FFP und Thrombozytenkonzentraten (TK) wurden mehrfach publiziert, sind aber nicht evidenzbasiert, sondern sind expertenorientiert. Klassische Indikationen für FFP sind eine schwere, diffuse mikrovaskuläre Blutung, die notfallmäßige Antagonisierung einer oralen Antikoagulation und die thrombotisch thrombozytopenische Purpura. Aufgrund der geringen Faktorenaktivität im FFP ist zu berücksichtigen, dass mindestens 15 ml FFP pro kg Körpergewicht transfundiert werden muss, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Thrombozyten sollten bei einem blutenden Patienten über  $50 \times 10^3/\mu\text{l}$  und in speziellen Situationen (z. B. Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, gestörter Thrombozytenfunktion) über  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  gehalten werden [7, 16].

## Pharmakologische Gerinnungstherapie

### Antifibrinolytika

Aktuell sind nur noch ► **Epsilon-Aminocapronsäure** und ► **Tranexamsäure** für die Patientenbehandlung zugelassen. Beide Medikamente sind Lysinanaloga und hemmen die Fibrinolyse, indem sie kompetitiv die Lysinbindungsstelle am Plasminogen blockieren. Antifibrinolytika können in gewissen Situationen den Transfusionsbedarf reduzieren und das Patientenoutcome verbessern, dies insbesondere in der Herzchirurgie, Transplantationsmedizin, Traumatologie, Geburtshilfe und Orthopädie. Zu berücksichtigen sind dennoch die Nebenwirkungen, so sind Krampfanfälle sowie ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen nach Gabe von Tranexamsäure keine Seltenheit.

### Protamine

Protamine sind stark basische niedermolekulare Proteine mit hohem Argininanteil und werden aus Testikeln von Salmen gewonnen. Protamine wirken als Heparinantagonisten, indem sie mit dem stark sauren Heparin inaktive Komplexe bilden, die keine blutgerinnungshemmende Wirkung ausüben. Da die Halbwertszeit von Protamin kürzer ist als diejenige von Heparin, kann es nach Antagonisierung zu einem Rebound mit erneuter Blutungsneigung kommen. Protamin kann, allein oder im Überschuss verabreicht, selbst gerinnungshemmend wirken.

### Desmopressin

Desmopressin (DDAVP) wird bei bestimmten Störungen der primären Hämostase, wie z. B. dem ► **von-Willebrand (vW)-Syndrom Typ 1**, verabreicht. Nach einer Infusion von  $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht steigen die Plasmakonzentrationen von FVIII und vWF für 8–12 h um das 3- bis 5fache an.

Eine Einheit PPSB pro kg Körpergewicht hebt den Quick um 1% an

### ► Direkter „Thrombinburst“

Die einzige, harte Indikation für FFP ist ein FV-Mangel

Richtlinien für die Transfusion von FFP und TK sind nicht evidenzbasiert, sondern expertenorientiert

### ► Epsilon-Aminocapronsäure ► Tranexamsäure

Protamine wirken als Heparinantagonisten

### ► von-Willebrand-Syndrom Typ 1

Zustand/Gerinnungswerte	Auszuübende Maßnahmen	Zustand/Gerinnungswerte	Auszuübende Maßnahmen
"Baseline"		Blutverlust $\geq 60\%$ des EBV und diffuse mikrovaskuläre Blutung	
<b>Anamnese, Standardgerinnungsanalysen, bettseitige Gerinnungsanalyse (ROTEM)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erworbene Gerinnungsstörungen (z. B. Medikation, HIT II)</li> <li>• Erbliche Gerinnungsstörungen</li> <li>• Routinelaborbestimmungen, Gerinnungsparameter: Hb, HKT, PT/INR, aPTT, TT, Fibrinogen, Thrombozyten</li> <li>• EX-, IN-, FIB-, APTM</li> </ul>	<b>Volumenersatz</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kristalloide und Kolloide</li> </ul>	<b>ROTEM</b> EX-, IN-, FIB-, APTM HEPTEM in der Herz- und Gefäßchirurgie <ul style="list-style-type: none"> <li>• EX-, INTEM CT normal, MCF &lt; 40 mm</li> <li>• FIBTEM MCF <math>\leq 7</math> mm</li> <li>• Kein "Heparin-Rebound"</li> <li>• HKT <math>\geq 21\%</math></li> </ul> <b>Gerinnungsfaktoren einschließlich FXIII vor/nach FXIII-Substitution</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FXIII (Fibrogammin®) 15 IU/kgKG i.v., wenn FIBTEM-MCF <math>\leq 7</math> mm bleibt, gib Fibrinogen und fordere Unterstützung an</li> </ul> <b>Volumenersatz</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kristalloide und Kolloide</li> </ul> <b>FXIII <math>\geq 60\%</math> halten:</b> FXIII $\leq 40\%$ , dann i.v.-Gabe von Fibrogammin® 20 IU/kgKG FXIII $\leq 50\%$ , dann i.v.-Gabe von Fibrogammin® 15 IU/kgKG
Blutverlust $\geq 50\%$ des EBV und diffuse mikrovaskuläre Blutung		Blutverlust $\geq 200\%$ des EBV und diffuse mikrovaskuläre Blutung	
<b>ROTEM</b> EX-, IN-, FIB-, APTM; HEPTEM in der Herz- und Gefäßchirurgie	<b>Korrigiere und behandle (Ziel)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothermia (T <math>\geq 35^\circ\text{C}</math>)</li> <li>• Hypokalzämie</li> <li>• Acidosis</li> <li>• Anämie (HKT <math>\geq 21\%</math>)</li> <li>• Hypertonie (MAP 55–65 mmHg) außer TBI, MAP 80–90 mmHg)</li> </ul> <b>Volumenersatz</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kristalloide und Kolloide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EX-, INTEM MCF &lt; 40 mm</li> <li>• Thrombozyten <math>\leq 50.000/\mu\text{l}</math> (<math>\leq 100.000/\mu\text{l}</math> Herzchirurgie und TBI)</li> </ul> <b>Weiterbestehende Hämorrhagie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ROTEM EX-, IN-, FIB-, APTM</li> <li>• Gerinnungsfaktoren einschließlich FXIII</li> </ul>	<b>Thrombozytenkonzentrat</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FIBTEM MCF <math>\leq 7</math> mm</li> </ul>	<b>Fibrinogen 2–6 g i.v.</b> , nach Gesamtmenge von 6 g Fibrinogen, dann Gabe von FXIII (Fibrogammin®)	<b>Blutverlust <math>\geq 200\%</math> des EBV und diffuse mikrovaskuläre Blutung</b> EXTEM CT, CFT und MCF abnorm	<b>"Fresh frozen plasma"</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 ml/kgKG (i. e. 2–4 Beutel)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• INTEM CT and CFT prolonged, HEPTEM normal Und/oder ACT verlängert Heparinase-ACT normal</li> </ul>	<b>Protaminsulfat</b>	<b>Blutverlust <math>\geq 200\%</math> des EBV und diffuse mikrovaskuläre Blutung</b> EXTEM CT, CFT und MCF abnorm	<b>Faktor-II-, -VII-, -IX-, -X-Konzentrat</b> (Beriplex P/N® 500) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 500–2000 IU i.v. abhängig von Körpergewicht und INR</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EX-, INTEM Abnahme der MCF nach Maximum plus APTM normal (Hyperfibrinolyse)</li> </ul>	<b>Tranexamsäure</b> (Cyklokapron®) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolus: 15 mg/kgKG i.v.</li> <li>• Gefolgt von 1–2 mg/kgKG/h</li> </ul>	<b>Weiterbestehende Hämorrhagie und diffuse mikrovaskuläre Blutung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Acidose, keine Hypothermie, keine Hypokalzämie, keine DIC</li> <li>• Fibrinogen substituiert, HKT <math>\geq 21\%</math></li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 50.000/\mu\text{l}</math> (<math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math> Herzchirurgie und TBI)</li> </ul>	<b>Rekombinanter Faktor VIIa</b> (NovoSeven®) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initialdosis: 90 <math>\mu\text{g}/\text{kgKG}</math> i.v.</li> <li>• Wiederhole, falls nötig nach 2–4 h mit 45 <math>\mu\text{g}/\text{kgKG}</math> i.v.</li> </ul>

**Abb. 4** ▲ Transfusionsalgorithmus. Der abgebildete Transfusionsalgorithmus wurde am Institut für Anästhesiologie des Universitätsspitals Zürichs entwickelt und im Jahre 2008 eingeführt. (Reproduziert mit freundl. Genehmigung von Lippincott Williams & Wilkins aus [17]). ACT „activated coagulation time“ (aktivierte Gerinnungszeit), aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, CT „clotting time“ (Gerinnungszeit), CFT „clot formation time“ (Gerinnungsbildungszeit), DIC „disseminated intravascular coagulation“ (disseminierte intravasale Gerinnung), EBV „estimated blood volume“ (geschätztes Blutvolumen), Hb Hämoglobin, HKT Hämatokrit, HIT heparininduzierte Thrombozytopenie, INR „international normalized ratio“, MAP „mean arterial pressure“ (mittlerer arterieller Druck), MCF „maximum clot firmness“ (Gerinnselfestigkeit), PT Prothrombinzeit, TT Thrombinzeit, TBI „traumatic brain injury“ (traumatische Hirnverletzung)

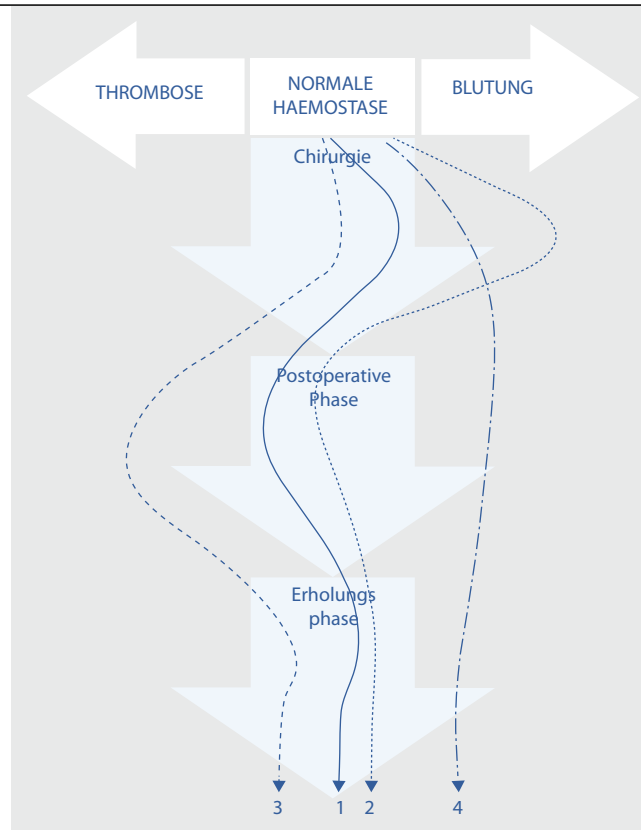
Bei DDAVP Applikation gilt es, das mögliche Auftreten einer Tachyphylaxie sowie einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität zu beachten.

### Zielorientierte Gerinnungstherapie, Algorithmen

Ein spezifisches, zielorientiertes Gerinnungsmanagement in Kombination mit klar definierten Algorithmen kann zu einem verminderten Transfusionsbedarf, reduzierten Kosten und einem besseren Patientenoutcome führen [4, 15]. Deshalb wurden in verschiedenen Kliniken ► **Transfusionsalgorithmen** eingeführt (z. B. Universitätsspital Zürich 2008, ■ **Abb. 4**, [17]). Diese berücksichtigen üblicherweise die Pathophysiologie der sich entwickelnden Gerinnungsstörung bei einer massiven Blutung und basieren auf den vier obengenannten Grundpfeilern der perioperativen Gerinnungsdiagnostik. Sie dienen als klar strukturierte Leitlinien für eine gezielte und individualisierte Gerinnungstherapie. Wie bereits in anderen Studien berichtet, konnte auch im Universitätsspital Zürich nach Einführung des Algorithmus eine signifikante Reduktion an Bluttransfusionen verzeichnet werden [17].

#### ► Transfusionsalgorithmen





**Abb. 5** ▶ Perioperatives Gerinnungsprofil unterschiedlicher Patienten. Perioperativ verändert sich die Balance zwischen Blutungs- und Thromboseneigung. Während einer Operation steht normalerweise die Blutungsneigung im Vordergrund. Anschließend, in der postoperativen Phase neigen die Patienten infolge der inflammatorischen Reaktion jedoch häufig zu Thrombosen. Patient 1 zeigt den Normalfall, Patient 2 blutet übermäßig während der Operation, Patient 3 weist eine ausgeprägte postoperative Thromboseneigung auf, Patient 4 zeigt eine andauernde Blutungsneigung, die bis in die Erholungsphase bestehen bleibt

## Fazit für die Praxis

Die Blutgerinnung ist ein komplexes, lebenswichtiges System unseres Körpers. Für den perioperativ tätigen Arzt ist ein solides Grundverständnis der Hämostase wichtig. Eine normale Blutgerinnung ist dann vorhanden, wenn sowohl gerinnungsfördernde als auch gerinnungshemmende Kräfte im Gleichgewicht sind. Klinisch relevante Phänotypen der Hämostase, Blutungen und Thrombosen, entstehen unmittelbar, wenn das System aus dem Gleichgewicht gerät (▣ Abb. 5). Eine Gerinnungsstörung in der perioperativen Periode kann unterschiedliche Ursachen haben. Für eine spezifische Diagnose müssen Informationen aus den vier Grundpfeilern der perioperativen Gerinnungsdiagnostik gesammelt und zu einem Gesamtbild zusammengefügt werden. Eine moderne Gerinnungstherapie erfolgt zeitnah, ist spezifisch, zielorientiert und auf den jeweiligen Patienten individuell zugeschnitten.

## Literatur

- Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK et al (2007) The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 5(Suppl 1):95–101
- Davie EW, Ratnoff OD (1964) Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 145:1310–1312
- Ganter MT, Hofer CK (2008) Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 106:1366–1375
- Ganter MT, Spahn DR (2010) Active, personalized, and balanced coagulation management saves lives in patients with massive bleeding. *Anesthesiology* 113:1016–1018
- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM (1995) Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 81:360–365
- Hoffman M, Monroe DM 3rd (2001) A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 85:958–965
- Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O (2010) Perioperative coagulation management – fresh frozen plasma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:51–64
- Korte W (2010) F XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:85–93
- Levi M, Levy JH, Andersen HF et al (2010) Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 363:1791–1800
- Lier H, Krep H, Schroeder S et al (2008) Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 65:951–960
- Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S et al (2010) Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol* 150:501–514
- Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T et al (2007) Preoperative evaluation of the bleeding history. Recommendations of the working group on perioperative coagulation of the Austrian Society for Anaesthesia, Resuscitation and Intensive Care. *Anaesthesist* 56:604–611
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al (2010) Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 14:R52
- Samama CM (2008) Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 25:784–789
- Spahn DR, Ganter MT (2010) Towards early individual goal-directed coagulation management in trauma patients. *Br J Anaesth* 105:103–105
- Spieß BD (2010) Platelet transfusions: the science behind safety, risks and appropriate applications. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 24:65–83
- Theusinger OM, Spahn DR, Ganter MT (2009) Transfusion in trauma: why and how should we change our current practice? *Curr Opin Anaesthesiol* 22:305–312

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. M.T. Ganter**  
 Institut für Anästhesiologie,  
 Universitätsspital Zürich,  
 Rämistr. 100, 8091 Zürich  
 michael.ganter@usz.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: PD Dr. med. Michael Ganter hat in den letzten 5 Jahren auf Einladung folgender Firmen Vorträge gehalten: CSL Behring GmbH, Hattersheim am Main, Deutschland; Novo Nordisk A/S, Bagsvård, Denmark; B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland.  
 PD Dr. med. Christoph Hofer hat in den letzten 5 Jahren auf Einladung folgender Firmen Vorträge gehalten: CSL Behring GmbH, Hattersheim am Main, Deutschland.

# CME-Fragebogen

## kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

### Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: [CME.springer.de](http://CME.springer.de)
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

### Mit welchem der folgenden Tests wird das zellbasierte Gerinnungsmodell am ehesten abgebildet?

- Quick/INR („international normalized ratio“)
- Thrombinzeit
- ACT („activated clotting time“)
- TEG®/ROTEM®
- aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)

### Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wird zur Diagnose oder Therapieüberwachung bestimmt. In welcher Situation ist die aPTT-Bestimmung *nicht* sinnvoll?

- Hämophilie A
- Kumantherapie
- Heparintherapie
- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Faktor-XII-Mangel

### Beim akut blutenden Patienten, bei dem sofort eine Therapie eingeleitet werden muss, ist folgende Untersuchung und Angabe *nicht* hilfreich:

- Bettseitige Gerinnungsanalysen
- Anamnese
- Klinik der Blutung
- Routinegerinnungsanalysen
- Blutgasanalyse mit Hämoglobinbestimmung

### Oberste Priorität bei der Behandlung einer Gerinnungsstörung ist:

- Normalisierung der gemessenen Parameter im Routinegerinnungslabor.
- Vermeidung einer thromboembolischen Komplikation.
- Verbesserung der gemessenen Parameter in der bettseitigen Gerinnungsanalyse.
- Hochnormale Substitution mit Gerinnungspräparaten.
- Vermeidung von allogenen Blutprodukten.

### Was trifft *nicht* für bettseitige („point of care“) Gerinnungsanalysen zu?

- Sie erlauben eine rasche Analyse der Blutgerinnung und erlauben eine rasche Differenzialdiagnose einer allfälligen Gerinnungsstörung.
- Die Messungen erfolgen im Vollblut.
- Sie können eine Hämophilie diagnostizieren.
- Sie sind gut standardisiert und wenig fehleranfällig.
- Sie sind geeignet, um eine Hyperkoagulabilität zu diagnostizieren.

### Eine Hyperfibrinolyse kann am besten diagnostiziert werden mittels ...

- TEG®/ROTEM®
- D-Dimeren
- Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI1)
- Prothrombinfragmenten 1+2
- Tissueplasminogenaktivator (tPA)

### Eine moderne, zielorientierte Gerinnungstherapie wird am besten wie folgt definiert:

- Vermeiden von allogenen Blutprodukten.
- Restriktive Bluttransfusionen.
- TEG®/ROTEM®-basierte Gerinnungstherapie.
- Spezifische und auf den Patienten zugeschnittene Gerinnungstherapie.
- Gerinnungskorrekturen werden nur mit Konzentraten durchgeführt.

### Welche der folgenden Situationen stellt eine harte Indikation zur Gabe von „fresh frozen plasma“ (FFP) dar?

- Diffuse, mikrovaskuläre Blutung.
- Notfallmäßige Antagonisierung einer oralen Antikoagulation.
- Volumentherapie bei schwerverletzten Patienten.
- Disseminierte intravasale Gerinnungsstörung (DIC).
- Erworbenener Faktor-V-Mangel.

### Was ist *keine* Nebenwirkung von Tranexamsäure?

- Ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen.
- Krampfanfall.
- Thrombotischer Verschluss einer Gefäßanastomose.
- Erhöhte Mortalität bei Traumapatienten.
- Allergische Reaktion.

### Welche der folgenden Aussagen zu den einzelnen Gerinnungsfaktoren ist *nicht* richtig?

- Bei einer Massenblutung sinkt das Fibrinogen als eines der ersten Gerinnungsfaktoren in einen kritischen Bereich und muss entsprechend ersetzt werden.
- Rekombinierter aktivierter Faktor VII (rFVIIa) kann bei einer schwer kontrollierbaren Blutung bedenkenlos eingesetzt werden.
- Die heute zugelassenen Prothrombinkomplekonzentrate (PPSB) enthalten teils Heparin und sollten bei einer heparininduzierten Thrombozytopenie nicht verabreicht werden.
- Ein perioperativ erworbener Faktor-XIII-Mangel ist bei großen Operationen häufig und Faktor-XIII-Konzentrate werden eingesetzt, um die Gerinnselstabilität zu verbessern.
- Rekombinierter, aktivierter Faktor VII (rFVIIa) ist zugelassen für eine Hemmkörperhä-mophilie.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf [CME.springer.de](http://CME.springer.de) verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de)



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de)