

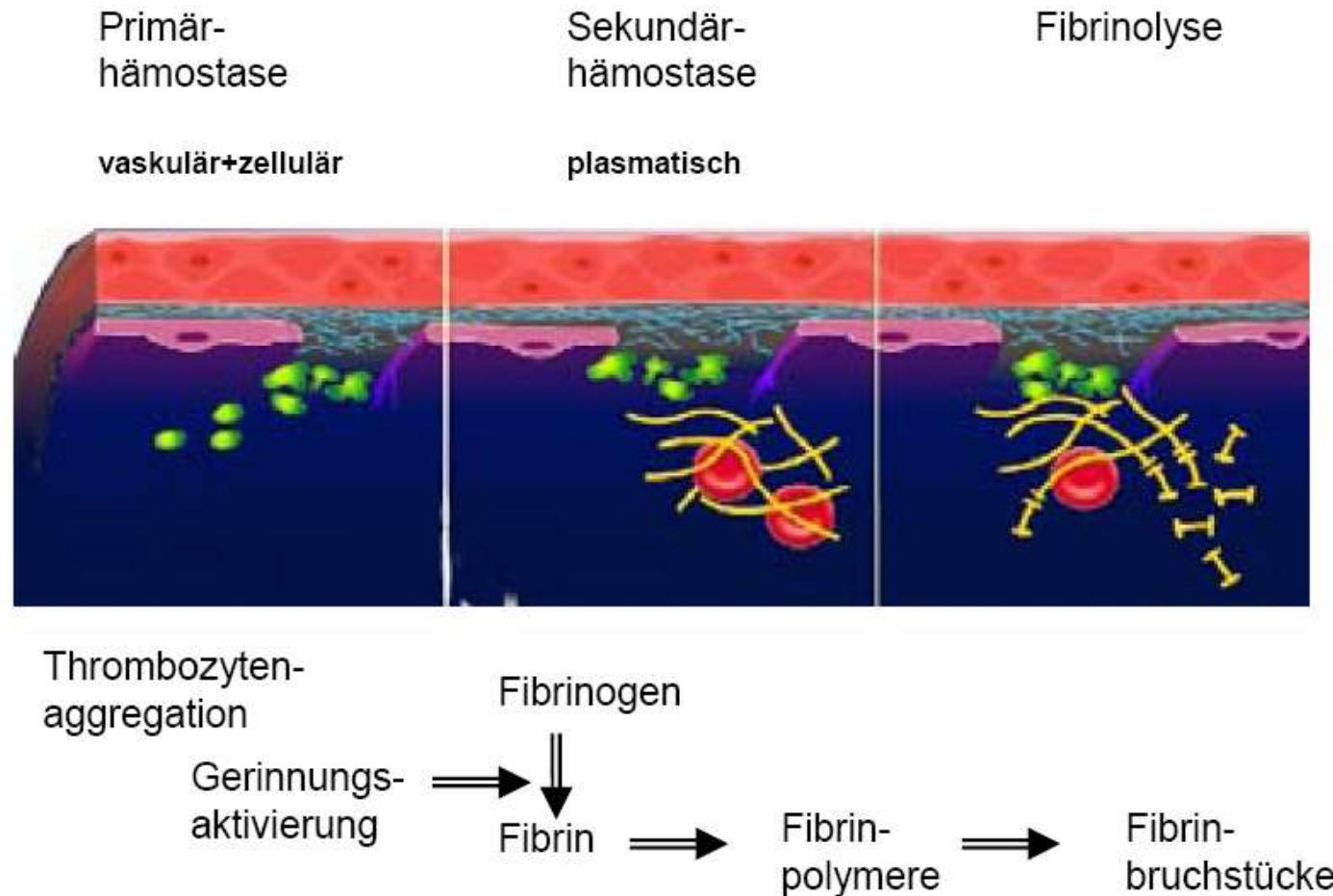
Seminar Hämostaseologie SS 2020

Einführung in die hämostaseologische Diagnostik
aus labormedizinischer Sicht

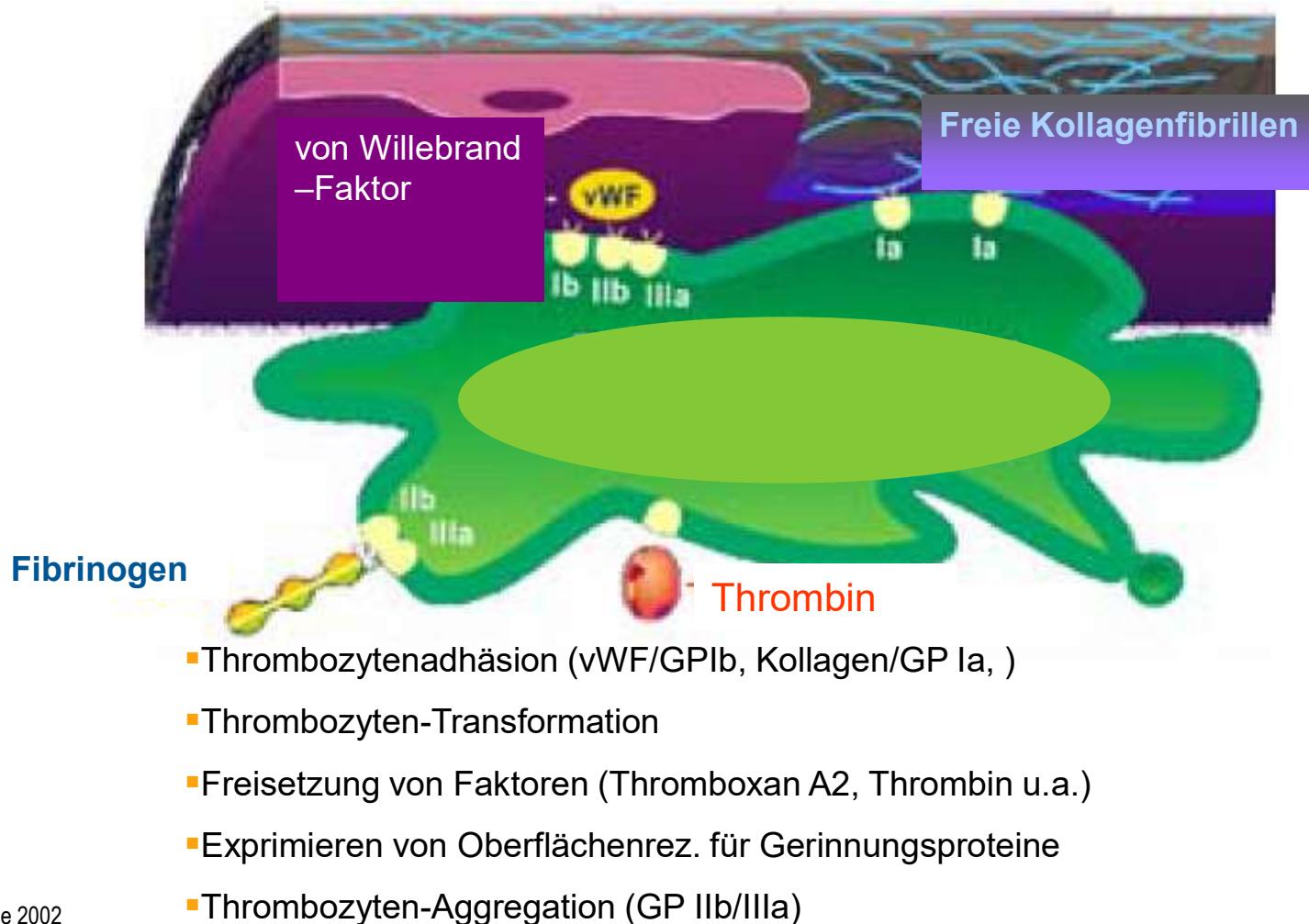
Teil 1 (hämorragische Diathese)

Dr. med. Derik Hermsen, OA Zentrallabor, Hämostaseologe

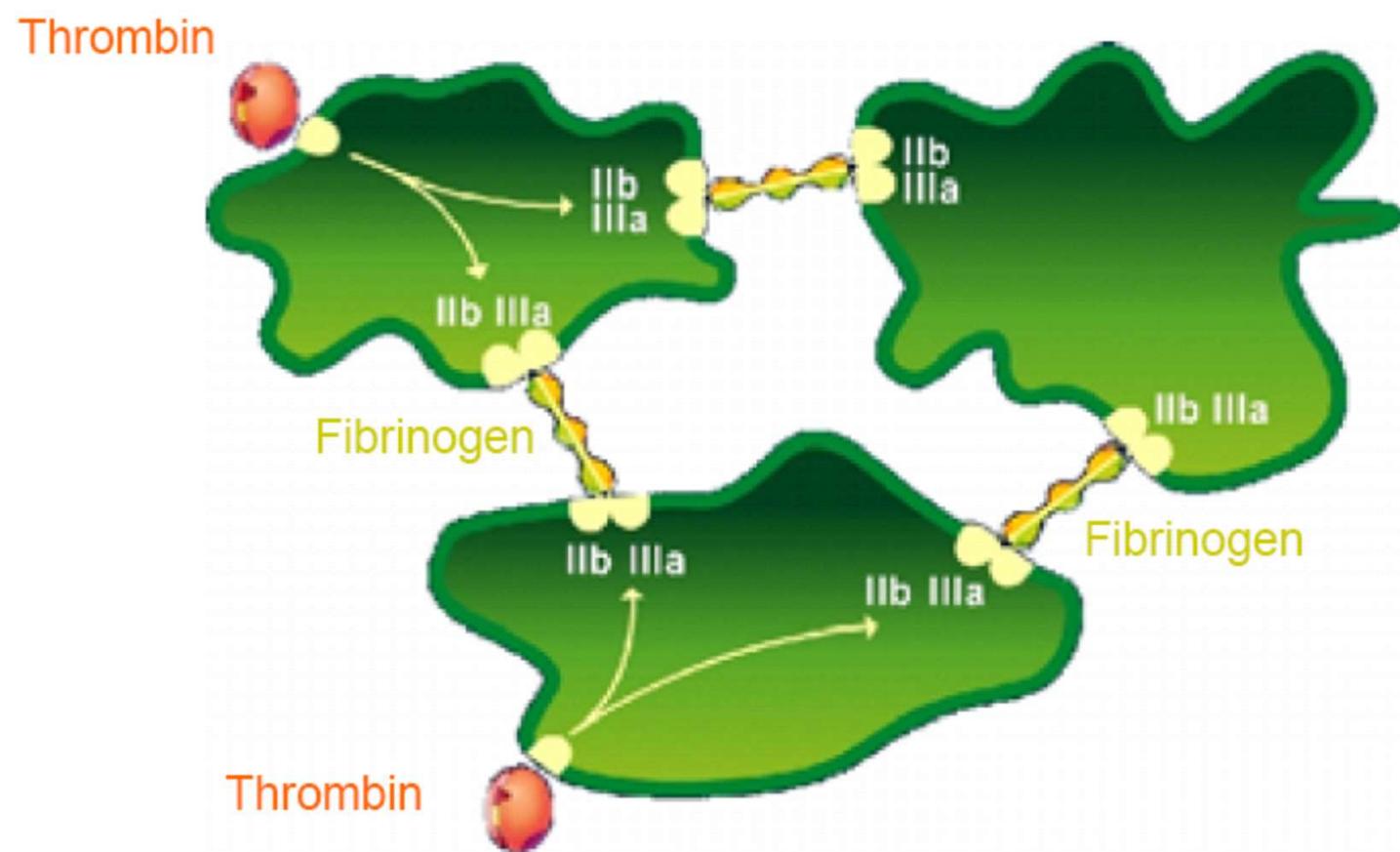
Übersicht: Hämostase



Primäre Hämostase: Thrombozytenadhäsion und die Folgen



Primäre Hämostase Thrombozytenaggregation



Labormarker der prim. Hämostase: Thrombozytenzahl

Indikation

- Überprüfung der primären Hämostase

Probenmaterial

- Venenblut (**EDTA** bei **kl. BB**; altern. Citrat, Verdünnung!)
- (Kapillarblut)

Referenzbereiche

Neugeborene: $100 - 250 \times 10^3/\mu\text{l}$

Erwachsene: $150 - 350 \times 10^3/\mu\text{l}$

diagnostische Wertigkeit

- $< 100.000 \mu\text{l}$: **Thrombozytopenie**
- $< 30.000 \mu\text{l}$: Spontanblutungen möglich
- $< 10.000 \mu\text{l}$: Gefahr lebensbedrohlicher Blutungen

Thrombozytopenie: Ursachen

Bildungsstörung durch gestörte Knochenmarksfunktion u.a. bei

- (seltenen) angeborenen Störungen
- Erkrankungen mit Beeinträchtigung des KM
(Leukosen, Myelome, Karzinommetastasen)
- medikamentöse bzw. toxische Schädigung

Umsatzstörungen u.a.

- immunologisch bedingt
 - akute oder chron. Immunthrombozytopenie (ITP)
 - HIT Typ II
- mechanisch bedingt
- Sepsis, Verbrauchskoagulopathie

Screening Test: Funktion der primären Hämostase: Blutungszeit

Indikation

- **Suchtest** zur Erkennung von Störungen der **primären** Hämostase, insbesondere:
 - V. a. von Willebrand-Jürgens-Syndrom
 - V. a. Thrombozytopathie, (Thrombozytopenie)
 - (Kontrolle der Therapie mit Thrombozyten-aggregationshemmern)

Messgröße: Blutungszeit n. Ivy



Quelle: Prof. Dr. A.
Tiede; Hämophilie
Zentrum, Medizinische
Hochschule Hannover

- ca. 1 mm tiefe Wunde gesetzt,
- alle 15 Sekunden werden die austretenden Bluttropfen ohne Berührung des Wundrandes abgesaugt
- Zeitmessung bis zum Ende des Blutaustritts
- Referenzbereich: 3 min bis ca. 8 min

Nachteile :

- Untersucherabhängig
- Nicht gut „standardisiert“
- Grosse Streubreite
- Nicht beliebig oft wiederholbar
- Infektions- und Blutungsgefahr
- Sensitivität relativ niedrig, d.h. leichte Störungen der Thrombozytenfunktion können übersehen werden.

Messgröße: Blutungszeit

medizinische Beurteilung

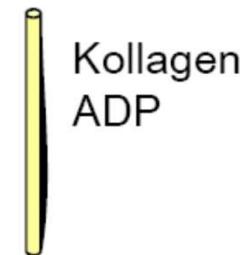
- Referenzbereich: 3 min. bis ca. 8 min.
- diagnostische Wertigkeit:
 - Verlängerung bei Thrombozyten < 100.000 μ /l
 - Verlängerung bei Thrombozytopathien
 - Verlängert bei von Willebrand-Jürgens-S, je nach Schweregrad
 - bei Therapie mit Thrombozyten-Aggregationshemmern (z.B. ASS)

Messgröße: in vitro Blutungszeit

Screening-Test: PFA-100®



- Vollbluttest
- Plättchenadhäsion und –aggregation
- Hohe Scherkräfte



Verschlusszeit abhängig von

- Thrombozytenzahl (nicht messbar $<100.000 / \mu\text{L}$)
- Thrombozytopathie
- VWF
- Hämatokrit ($<30 \%$)
- Plättcheninhibierende Substanzent (z.B. Aspirin)

Thrombozytopathie: Ursachen

Hereditär u.a.:

- Störungen der Adhäsion (Bernard-Soulier, Gp Ib/V/IX)
- Störung der Aggregation (Glanzmann, Gp IIb/IIIa)
- Störung der Sekretion (Storage-Pool-Disease)

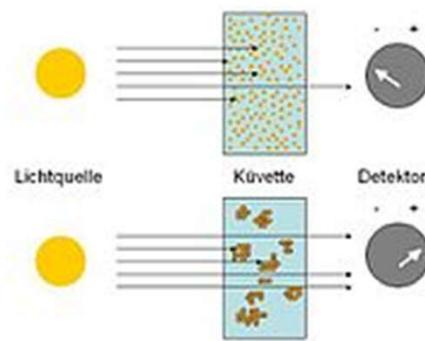
Erworben u.a.:

- Medikamente (ASS/NSAR, Clopidogrel/Ticagrelor, Gp IIb/IIIa-Antagonisten)
- extrakorporale Zirkulation
- chronische Niereninsuffizienz
- hämatologische Erkrankungen

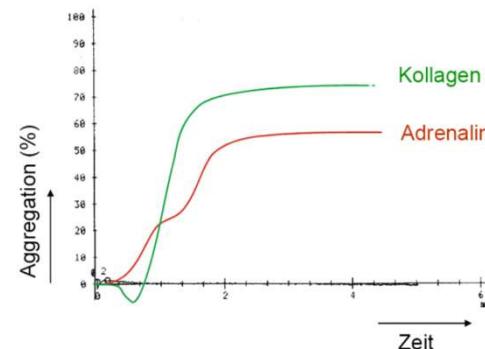
Messgröße: Thrombozytenfunktion, Aggregometrie

Thrombozyten-Aggregation nach BORN (LTA)

- Plättchenzahl $> 120.000/\mu\text{L}$, PRP
- Zugabe aktivierender/aggregierender Substanzen u.a.
 - Kollagen 10 $\mu\text{g/mL}$
 - Epinephrin 5 μM
 - ADP 5 μM
 - Arachidonsäure 0,5 mM
- Aggregation erhöht Lichtdurchlässigkeit in der Messküvette



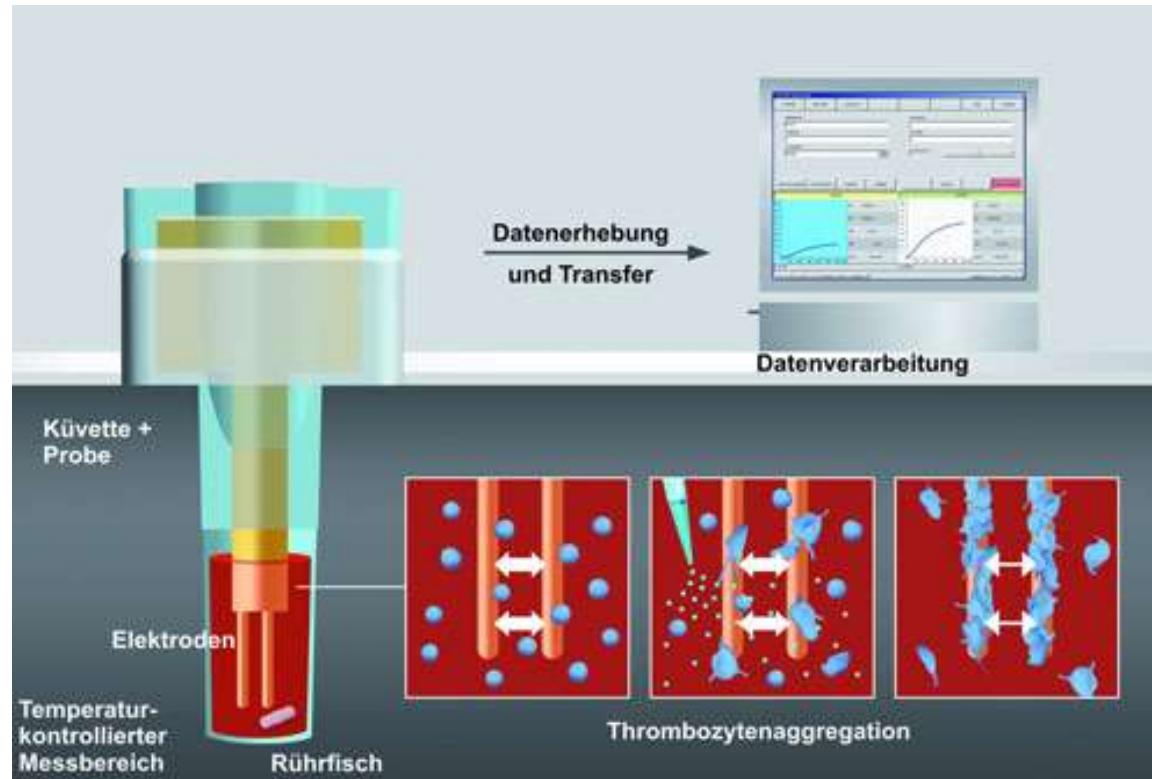
Thrombozyten-Aggregation nach BORN



Quelle: Prof. Dr. A.
Tiede; Hämophilie
Zentrum, Medizinische
Hochschule Hannover

Impedanzaggregometrie

Detektion der Widerstandsänderung zwischen den Elektroden durch Aggregation aktiverter Thrombozyten.



Indikation: Überwachung der Thrombozytenfunktionshemmer: ASS/NSAR, ADP Rezeptor Inhibitoren

von Willebrand Antigen

Synthese

- Endothel

Funktion

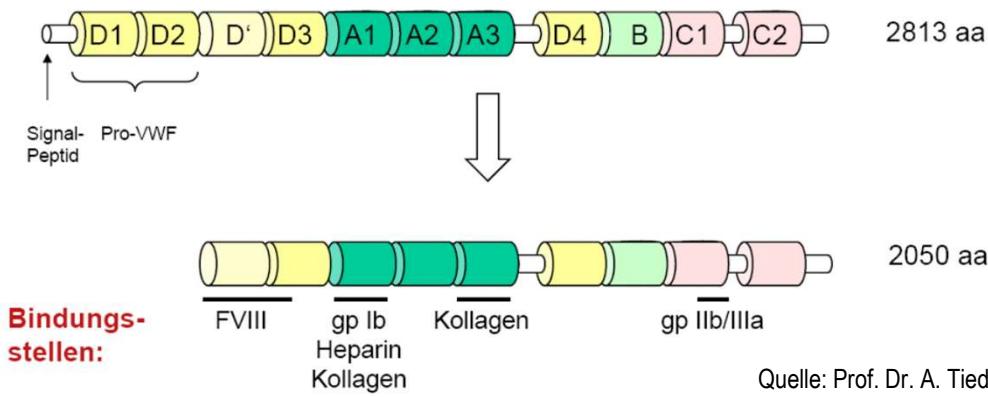
- Primäre Hämostase

Thrombozytenadhäsion und –aggregation unter hohen Scherkräften

- Sekundäre Hämostase

Träger- und Schutzprotein für FVIII

Struktur:



Quelle: Prof. Dr. A. Tiede;
Hämophilie Zentrum,
Medizinische Hochschule
Hannover

Von Willebrand Syndrom (vWS)

Klassifikation	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Häufigkeit	70-80 %	10-20 %	ca. 10 %
Defekt	Quantitativ (<50 %)	Qualitativ (MM-Struktur, Funktion)	Quantitativ (<1 %)
Vererbung	Autosomal- dominant	Variabel	Autosomal- rezessiv

vWS: Labormarker

Screening:

- Blutungszeit/PFA100
- Thrombozytenzahl
- (Thrombozytenfunktion)
- aPTT

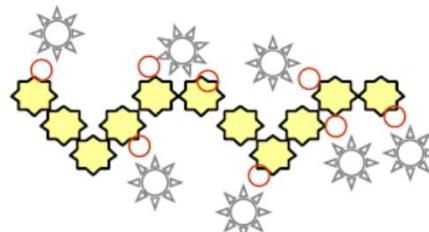
Tests:

- **vWF:Ag (ELISA)**
- **vWF:RCo (GPIb Aktivität)**
- **FVIII:C**
- vWF:CB
- vWF:FVIII

Spezialtests:

- Multimeranalyse
- Gendiagnostik

Ristocetin-Cofaktor



- VWF in Pat.-Plasma
- Fixierte Thrombozyten
- Ristocetin

Quelle: Prof. Dr. A. Tiede;
Hämophilie Zentrum,
Medizinische Hochschule
Hannover

vWS: Labormarker

Screening:

- Blutungszeit/PFA100
- Thrombozytenzahl
- (Thrombozytenfunktion)
- aPTT

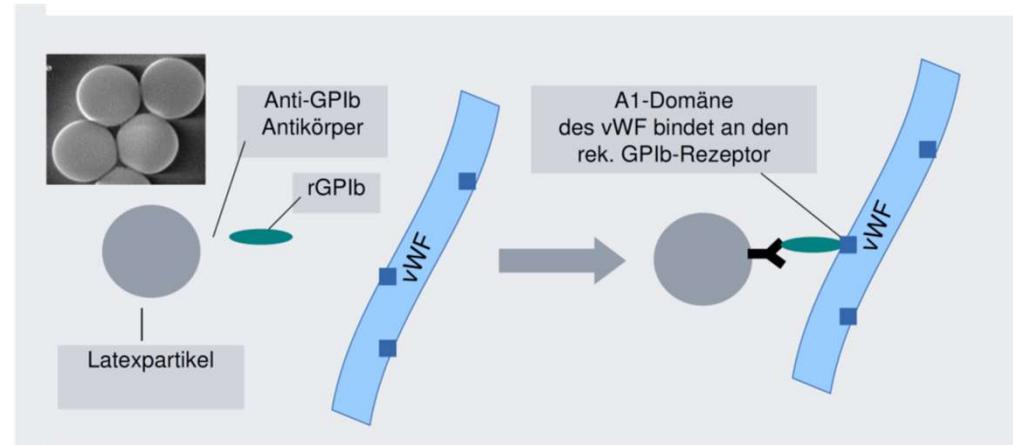
Tests:

- **vWF:Ag (ELISA)**
- **vWF:RCo (GP Ib Aktivität)**
- **FVIII:C**
- **vWF:CB**
- **vWF:FVIII**

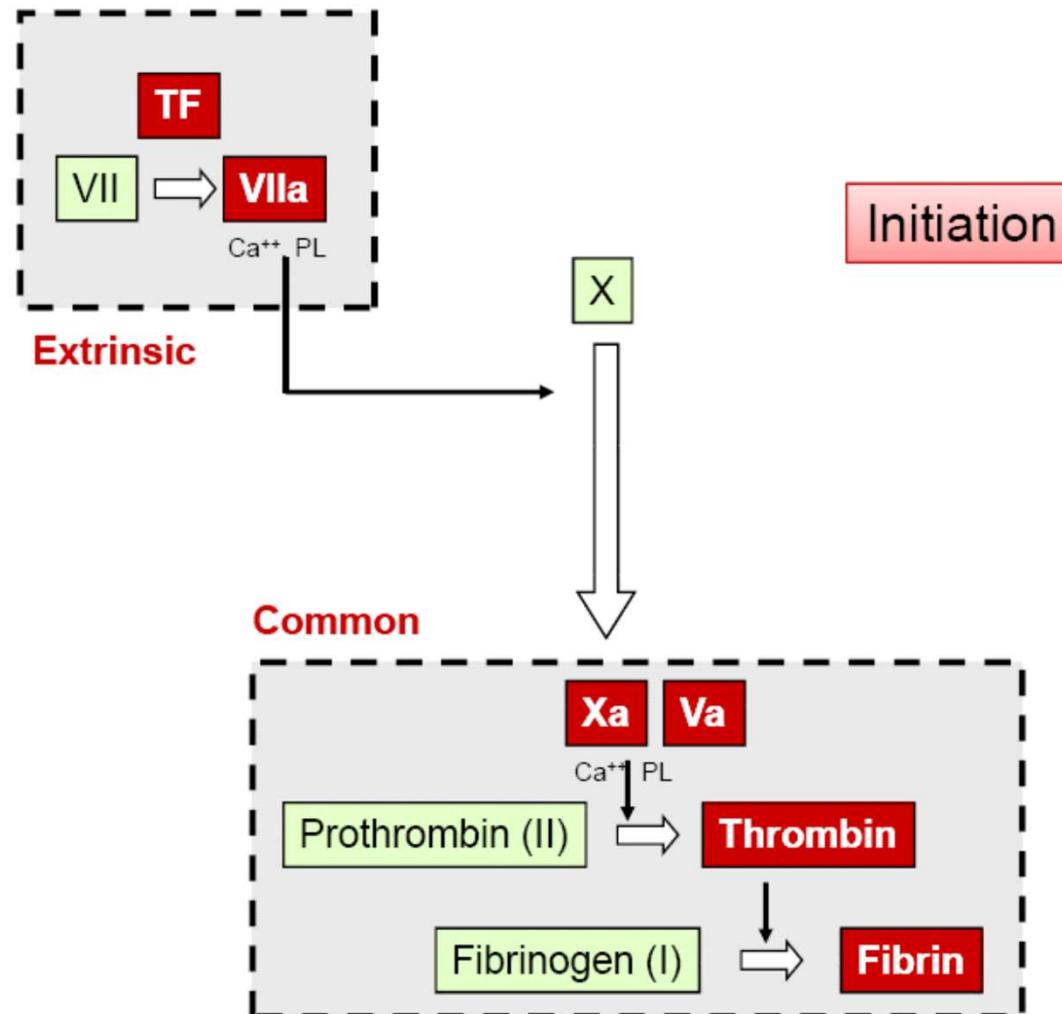
Spezialtests:

- Multimeranalyse
- Gendiagnostik

Ristocetin-Cofaktor

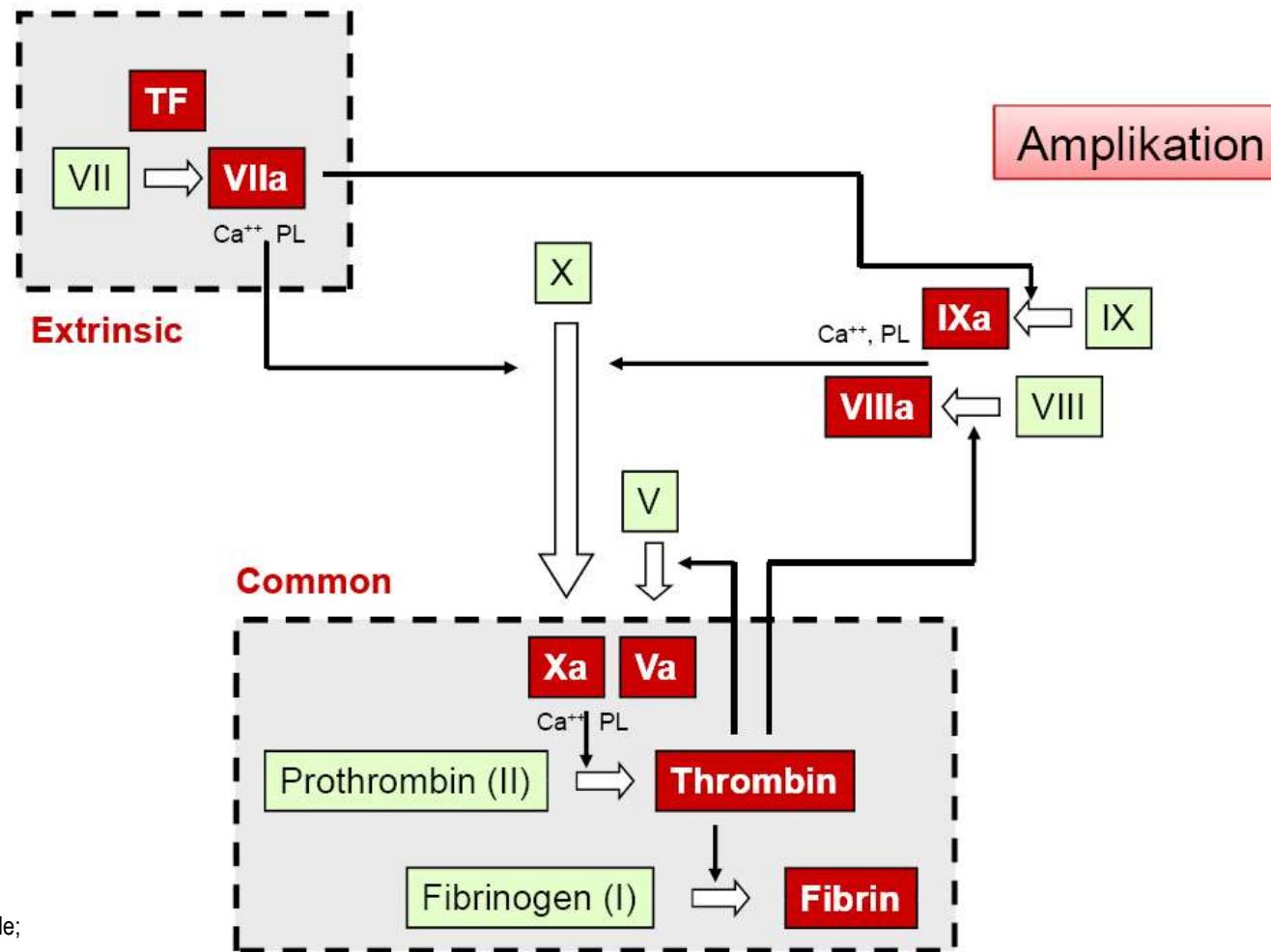


Plasmatische Gerinnung: “Gerinnungskaskade”



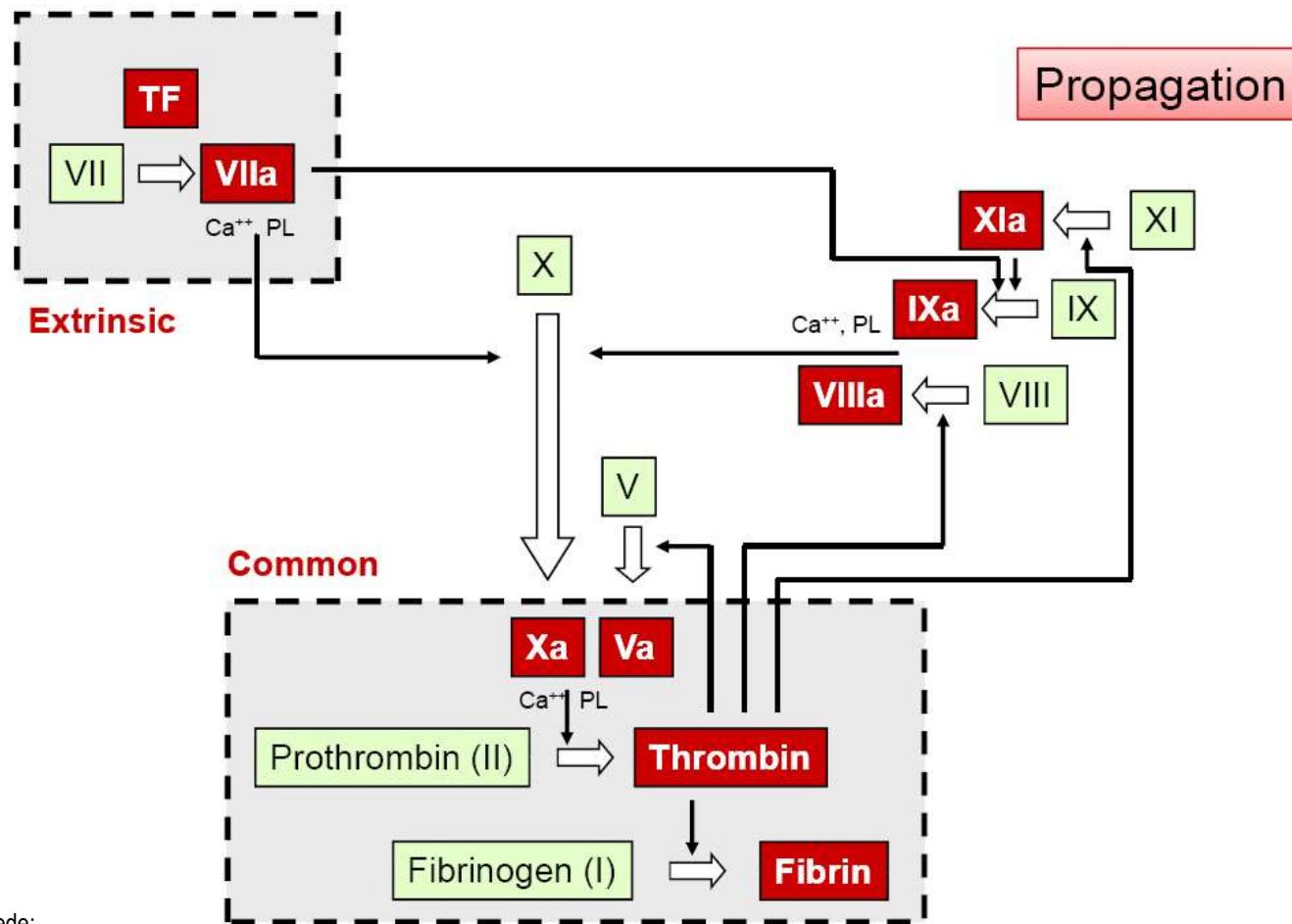
Quelle: Prof. Dr. A. Tiede;
Hämophilie Zentrum,
Medizinische Hochschule
Hannover

Plasmatische Gerinnung: “Gerinnungskaskade”



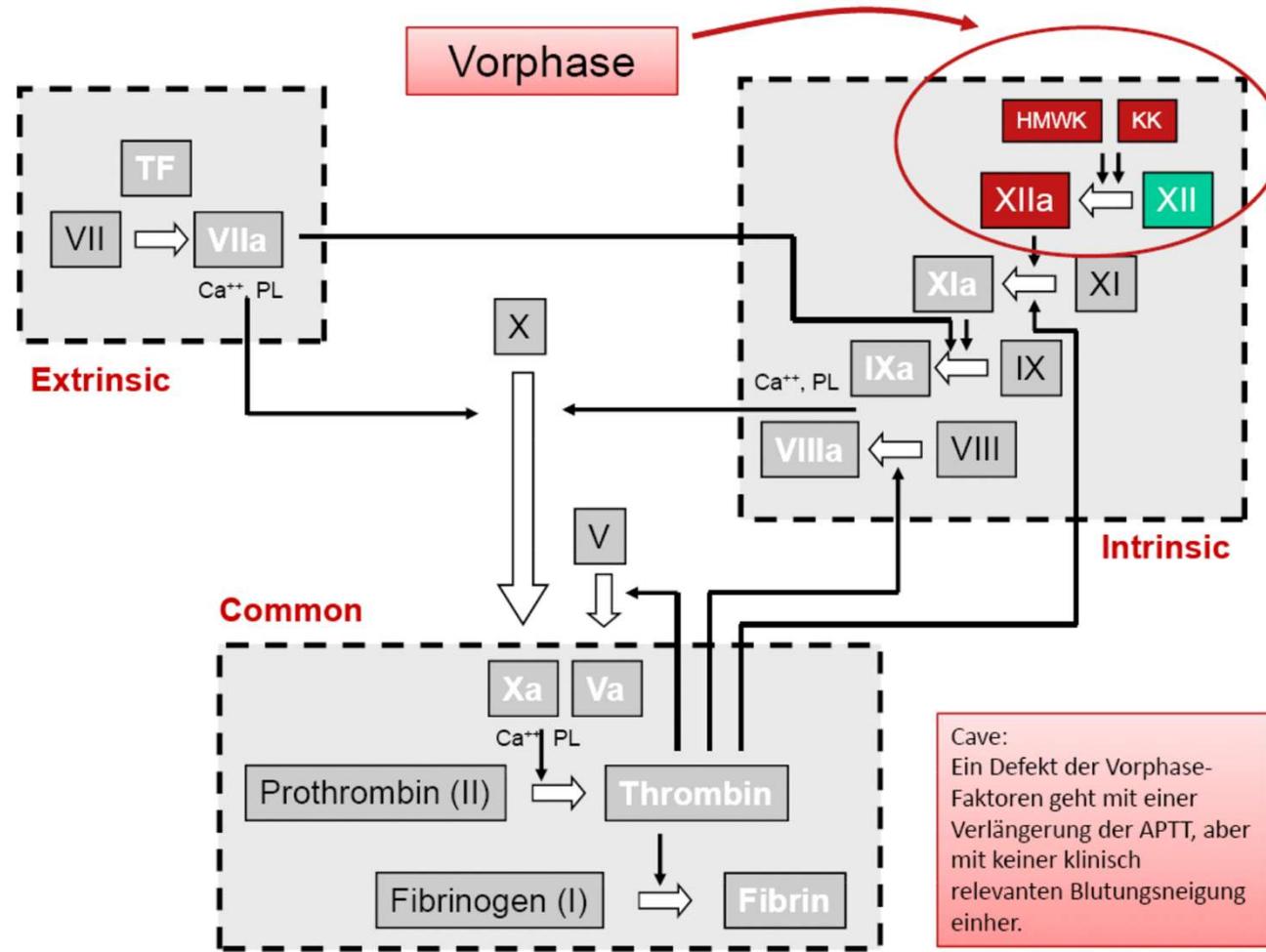
Quelle: Prof. Dr. A. Tiede;
Hämophilie Zentrum,
Medizinische Hochschule
Hannover

Plasmatische Gerinnung: “Gerinnungskaskade”



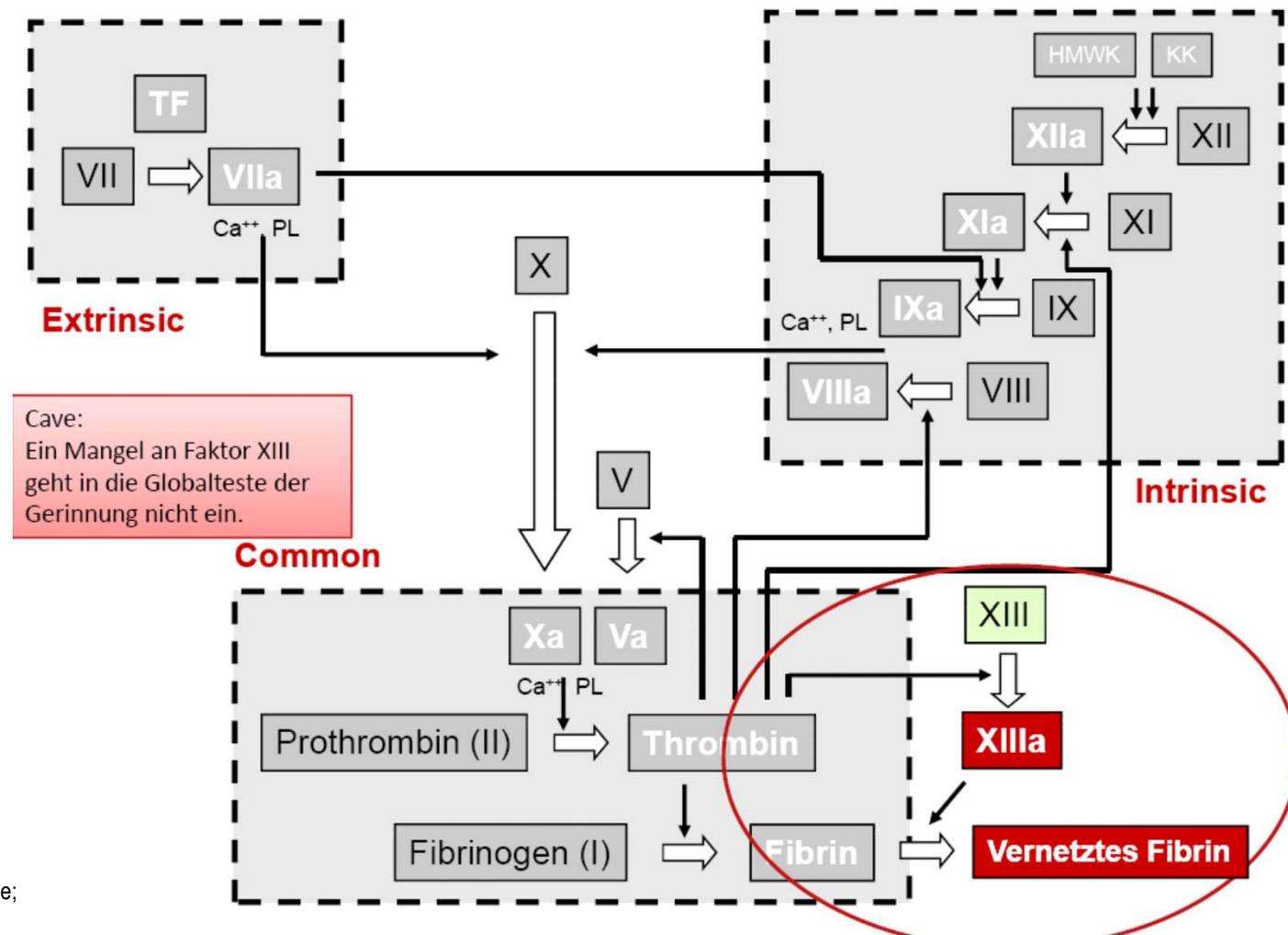
Quelle: Prof. Dr. A. Tiede;
Hämophilie Zentrum,
Medizinische Hochschule
Hannover

Plasmatische Gerinnung: “Gerinnungskaskade”

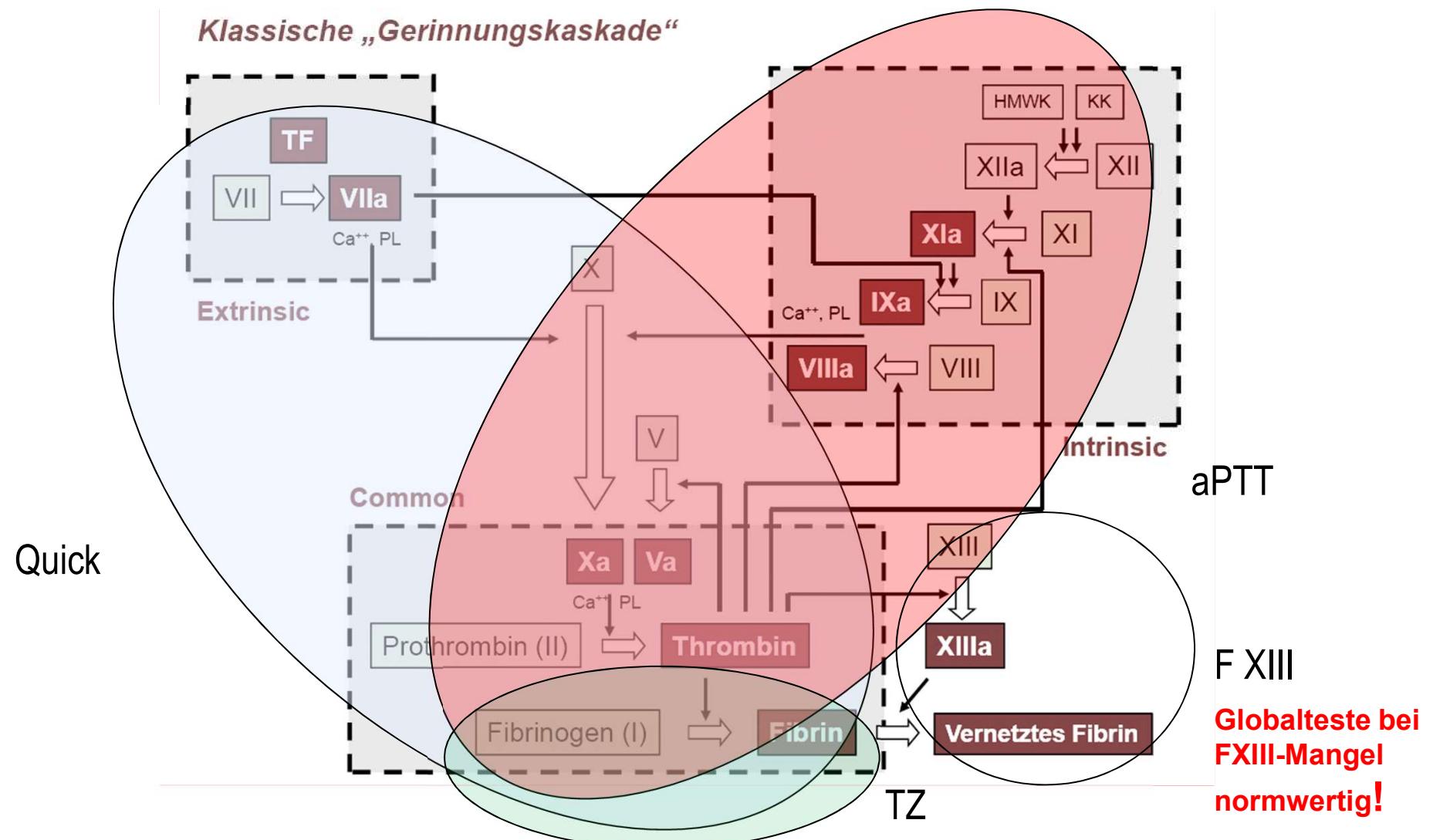


Quelle: Prof. Dr. A. Tiede;
Hämophilie Zentrum,
Medizinische Hochschule
Hannover

Plasmatische Gerinnung: “Gerinnungskaskade”

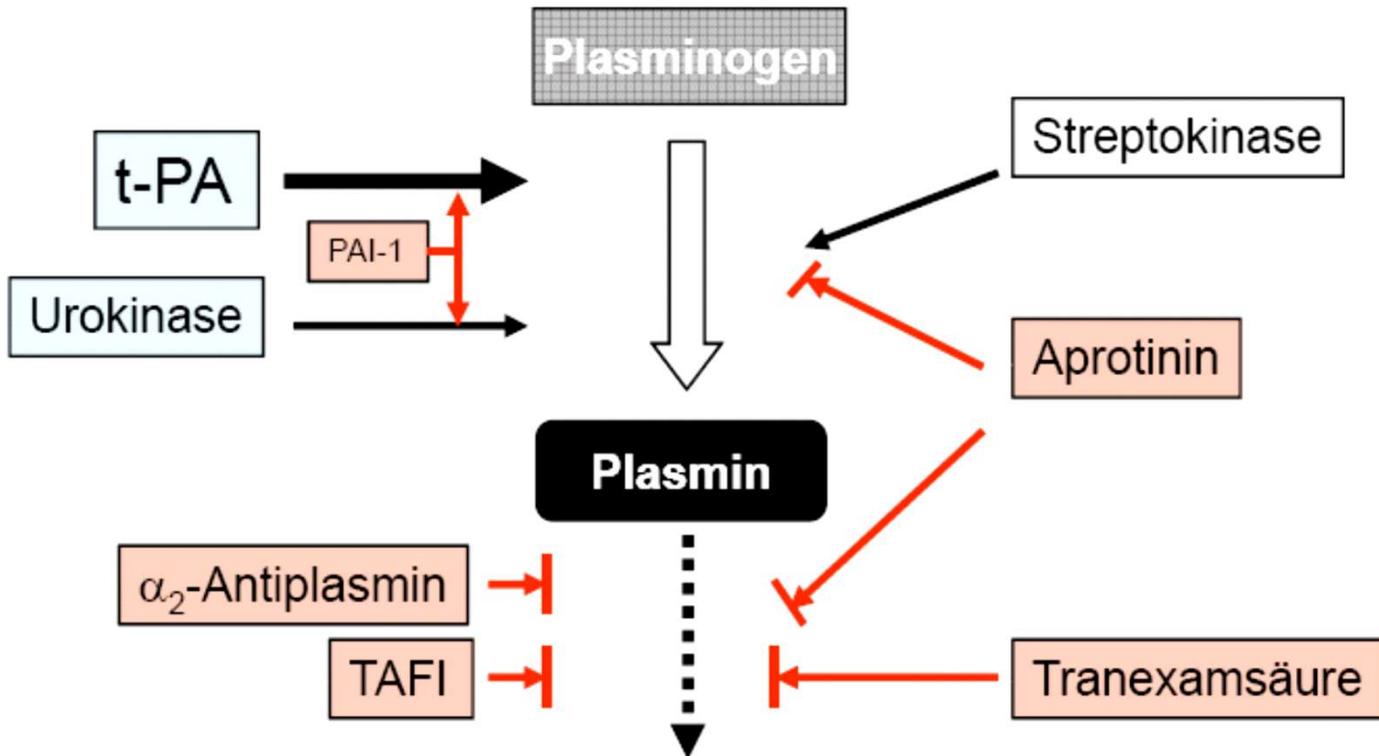


Plasmatische Gerinnung: Globalteste, Quick/INR, aPTT, TZ

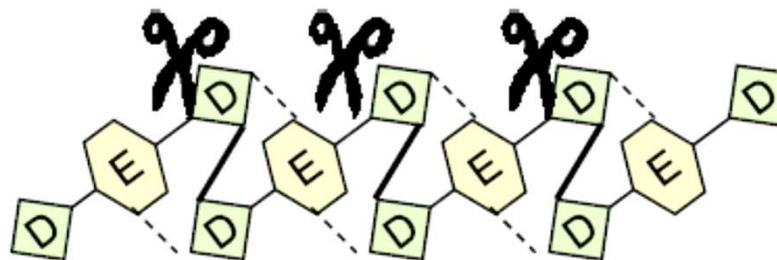


Fibrinolyse, D-Dimere

Physiologische Regulation



Pharmaka



Quelle: Prof. Dr. A. Tiede;
Hämophilie Zentrum,
Medizinische Hochschule
Hannover

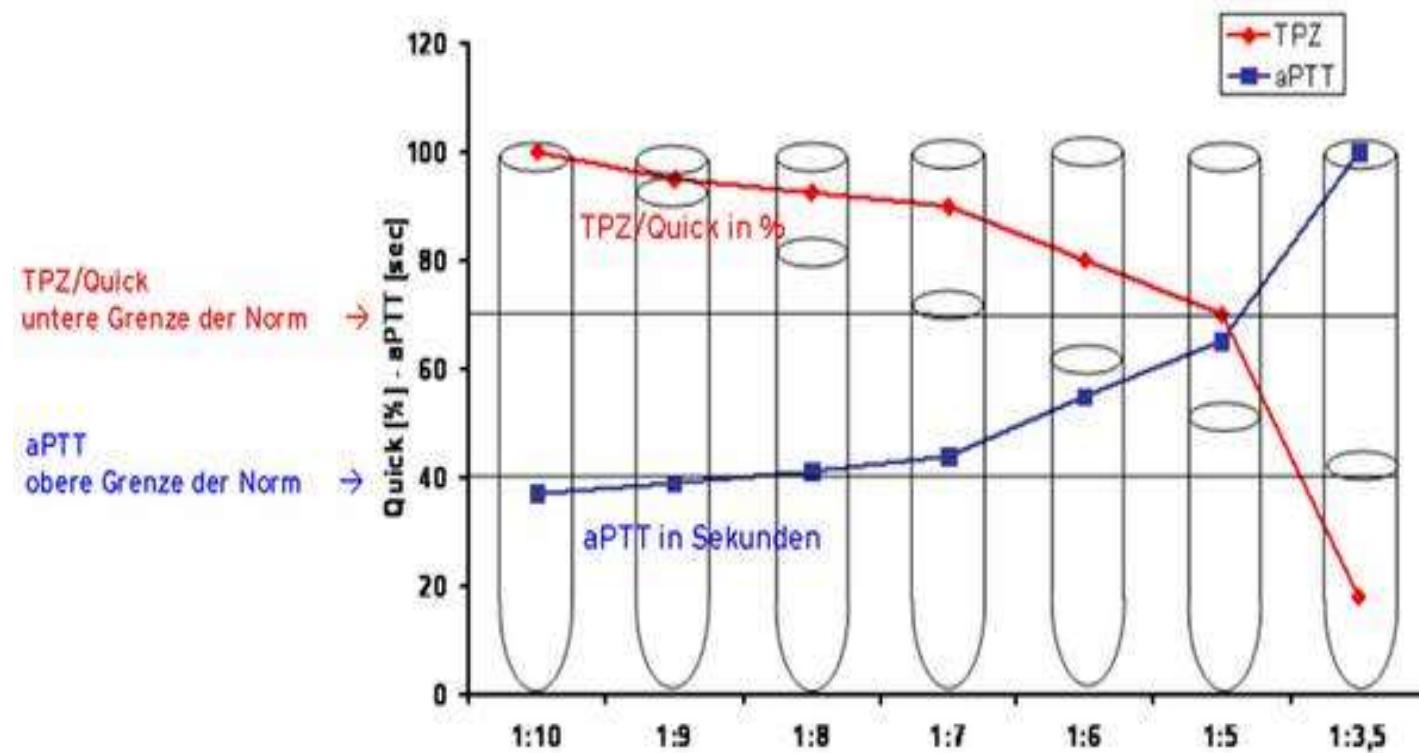
Diagnosegang: Hämorrhagische Diathese

Hämostaseologische Labordiagnostik (Stufendiagnostik)

- Basisdiagnostik zur Erfassung von Störungen:
 - primäre Hämostase
 - Thrombozytenzahl ✓
 - Blutungszeit ✓
 - sekundäre Hämostase
 - Phasentests (Globaltest)
- Quick-Test erfasst die Faktoren VII, X, V, II, I
- aPTT erfasst die Faktoren (XII), XI, IX, VIII, X, (V), II, I
- TZ erfasst die Fibrinbildung

Weiterführende Diagnostik ist abhängig von Leitbefunden aus der Basisdiagnostik und der klinischen Fragestellung.

Diagnostik: Präanalytik



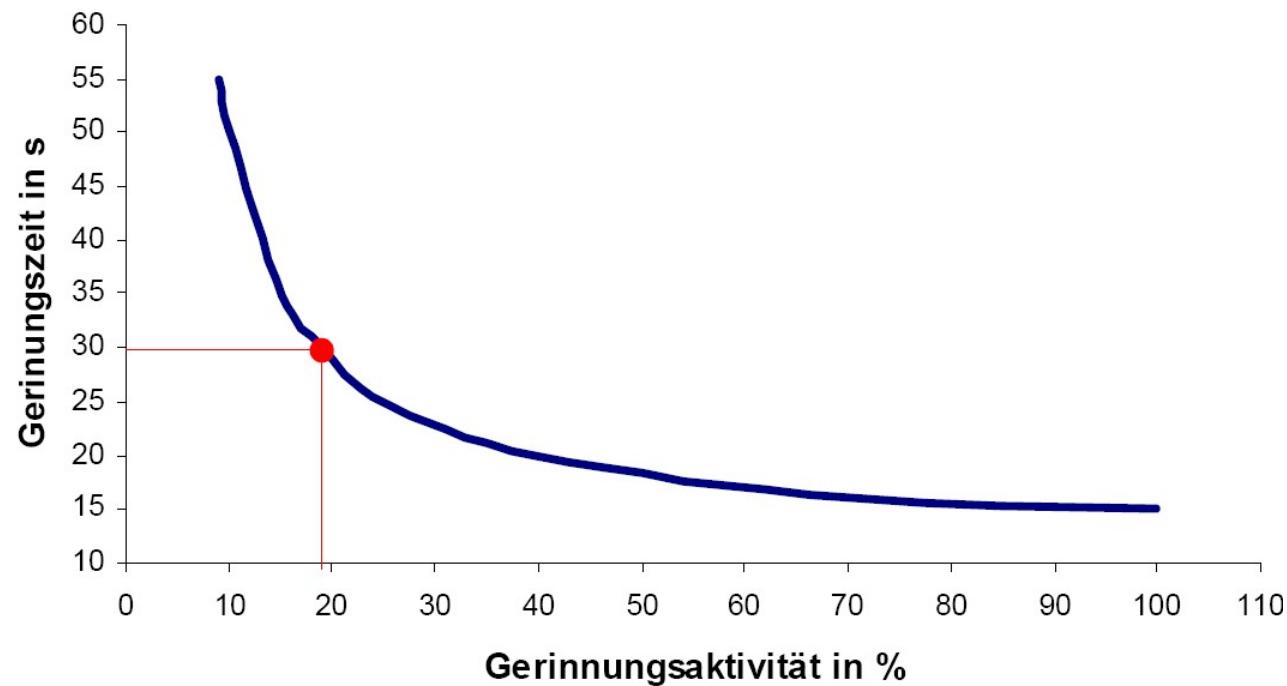
Töpfer et al. Präanalyt. Probleme b. Gerinnungsuntersuchungen im venösen Citratbl., Katheterbl. und Kapillarbl. JLabMed 2000;24:514-20

Messgröße: Thromboplastinzeit, (Quick-Wert)

Synonyme: Thromboplastinzeit (TPZ-Sek), Quick (%)

- Indikation
 - **Globaler Suchtest** bei hämorrhagischen Diathesen zur Abklärung des exogenen Aktivierungsweges
 - Überwachung der **oralen Antikoagulantientherapie (Cumarinderivate)**
 - V.a. Vitamin K-Mangel
 - Kontrolle der Leber-Biosynthesefunktion
- Prinzip:
 - Fibrinbildung ausgelöst durch Zugabe von Gewebs-Thromboplastin (=TF+PL) und Calcium (im Überschuss) zu Citrat-Plasma, Zeitmessung
- Referenzbereiche
 - reife Neugeborene: 40 %
 - ab 3. Lebenswoche und Erwachsene: 70 – 130 %

Thromboplastinzeit, (TPZ, Quick-Wert): Standardisierung



100% = Gerinnungszeit aus Pool von Normalspendern (Normplasma)

Vergleichbarkeit der Werte über die INR

Kontrolle der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten

INR

- Angabe des Messergebnisses als INR (d.h. normiert auf offizielle WHO-Standard-Methode)
- Berechnung der INR (International Normalised Ratio) über Hersteller-spezifische Korrekturfaktoren (ISI = International Sensitivity Index) zur besseren Vergleichbarkeit verschiedener Methoden, ISI des 1.WHO-Standards = 1,0
- **Verwendung der INR nur für Patienten unter stabiler Cumarintherapie!!**
- ISI ist reagenzchargen- und geräteabhängig!

$$INR = \left(\frac{PT_{probe}}{PT_{poolplasma}} \right)^{ISI}$$

Messgröße: aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Prinzip

- Fibrinbildung ausgelöst durch Zugabe von **partiellem Thromboplastin** (Phospholipid ohne Protein-Anteil (TF)), Oberflächen-Aktivatoren (z.B. Kaolin, Celit, Dextransulfat → aPTT) und **Calcium** (im Überschuss) zu Citrat-Plasma

Indikation

- Globaler Suchtest bei hämorrhagischen Diathesen zur Erfassung von Störungen des endogenen Aktivierungsweges und der gemeinsamen Endstrecke
- präoperatives Screening
- Überwachung der **Antikoagulation mit u.a. Heparin, Argatroban**

Auswertung

- Messzeit in Sekunden (25 – 36 sek.), Reagenz- und Geräte-abhängig

Messgröße: aPTT

Klinische Beurteilung

diagnostische Wertigkeit

- Erfassung einer signifikanten Verminderung der Faktoren **XII, XI, IX, X, VIII, (V), II** und Fibrinogen (sowie von Prekallikrein und HMW Kininogen)
- Erkennung einer **Hämophilie A oder B** (Methoden-abhängig)
- Verlängerung möglich bei **vW-Syndrom** (Faktor VIII Verminderung)
- verlängert bei **Leberfunktionsstörungen** und **Vitamin K-Mangel** und **Cumarinderivat-Therapie**; jedoch nicht geeignet zur Therapiekontrolle
- Verlängert in Abhängigkeit von der **Anwesenheit von Heparin** (unfraktioniertes Heparin, Therapiekontrolle) (Methoden-abhängig)
- Erfassung von **Lupusantikoagulantien**
- aPTT ist **nicht** geeignet zur Therapiekontrolle mit LMWH.

Messgröße: Thrombinzeit, TZ

Methodik: Bestimmung der Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zugabe von Thrombin (Rinderthrombin, ohne Calcium).

Indikation:

- Heparintherapie (Steuerung einer Heparintherapie mittels der TZ ist dann zu empfehlen, wenn die aPTT durch zusätzlich Einflüsse nicht mehr eindeutig interpretierbar ist)
- Hypo/Dysfibrinogenämie
- Hyperfibrinolyse
- unklare aPTT Befunde
- Abschätzung eines Dabigratan-Talspiegels??

Referenzbereich

- 16 bis 22 Sekunden

Messgröße: Fibrinogen

Methode nach Clauss: Bestimmung der Gerinnungszeit nach Zugabe von Thrombin in hoher Konzentration. Dadurch erreicht man eine Abhängigkeit von der Fibrinogenkonzentration.

Indikation

- fortgeschrittener hepatogener Koagulopathie,
- Therapie mit Fibrinolytika
- DIC (Verbrauchskoagulopathie) mit begleitender Hyperfibrinolyse
- primärer Hyperfibrinolyse.
- angeborene Hypofibrinogenämie /Dysfibrinogenämie (Diskrepanz zwischen der Clauss-Methode und der immunologischen Fibrinogen-Konzentration)
- Akut Phase Reaktionen

Referenzbereich: 180 - 400 mg/dl.

Leitbefunde: Indikationen zur weiterführenden Gerinnungsdiagnostik

- aPTT und Quick auffällig (TZ und Fibrinogen normal):
 - Faktoren (X), II, (V)
- Quick erniedrigt, aPTT normal:
 - Faktor VII, (Cumarine), **V**, X
- aPTT verlängert, Quick normal:
 - Faktoren XII, XI, IX, VIII, XIV, XV
 - Heparin
 - Lupus-Antikoagulans
- **Leitbefund:** Blutungsneigung aber aPTT, Quick, TZ, Fibrinogen o.B.
 - **Faktor XIII**
 - Einzelfaktoren (Globaltests i.d.R. erst bei < 30% der Aktivität verändert)

Diagnosegang: Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese)

Basisdiagnostik

Primäre Hämostase

- Thrombozytenzahl
- Blutungszeit

Sekundäre Hämostase

- Quick/INR
 - aPTT
 - TZ
 - Fibrinogen
 - F XIII
-
- Thrombozytenfunktionstests
 - vWS-Marker
 - Einzelfaktorbestimmung
 - Hemmkörper
 - Fibrinogen/Fibrindegredationsprodukte

Befundkonstellationen: Hämorrhagische Diathese

Verdachtsdiagnose	Quick	PTT	Thrombozytenzahl	Blutungszeit
Vaskuläre hämorrh. Diathese	normal	normal	normal	normal
Heparin-Therapie	normal	↑	normal	normal
Kumarin-Therapie; Vit.K-Mangel	↓	n - ↑	normal	normal
Leberschaden; Verbrauchs-koagulopathie (DIC)	↓	↑	↓	↑
Thrombozytopenie	normal	normal	↓	↑
Thrombozytopathie	normal	normal	normal	↑

Vorlesung Hämostaseologie SS 2020

Teil 2 (Thrombophilie)

Dr. med. Derik Hermsen, OA Zentrallabor, Hämostaseologe

Geschätztes relatives venöses Thromboserisiko

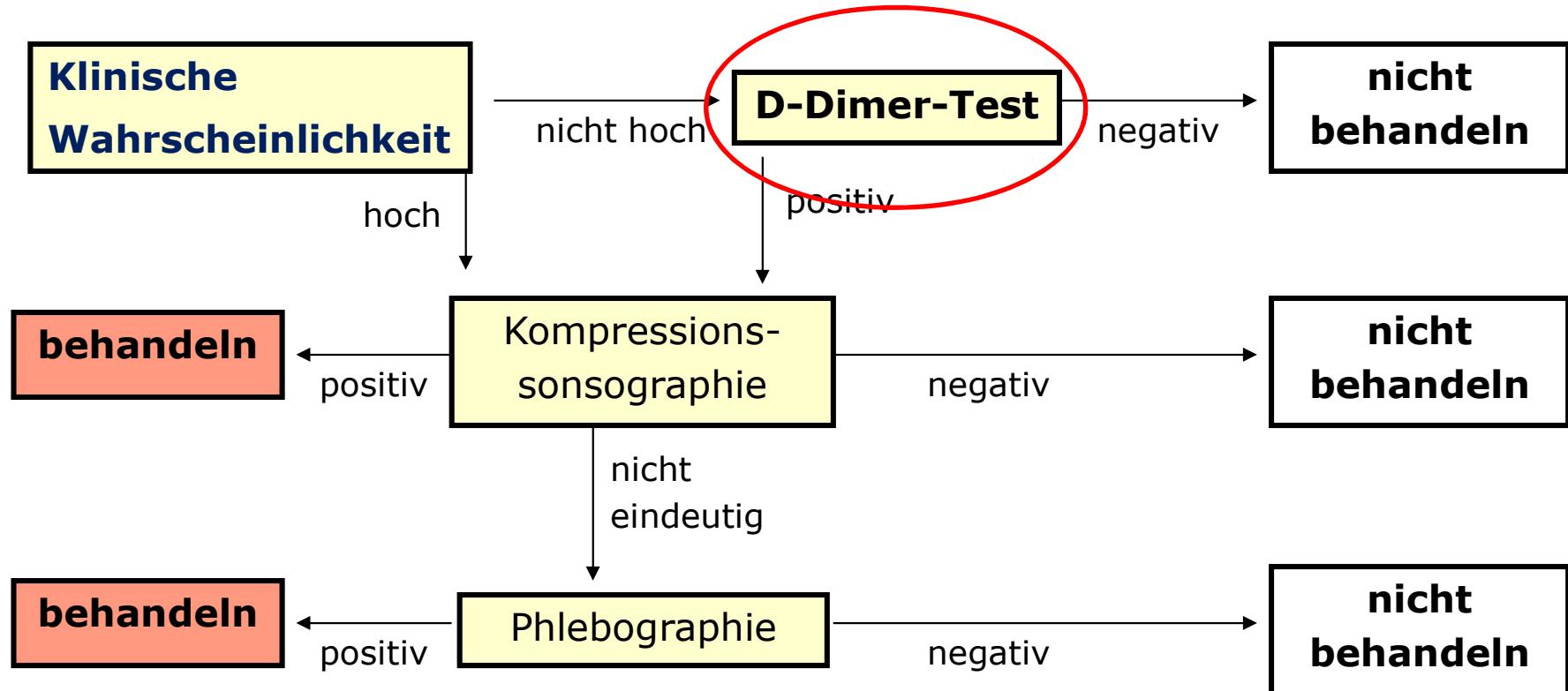
Normalbevölkerung	1
Alter <50 Jahre	0,5
Alter >50 Jahre	3
Schwangerschaft	5
Wochenbett	20

positive Familienanamnese	3
Zustand nach Thrombose	30 ++
Immobilisation	20
Adipositas	3
Tumorerkrankung	2
Ovulationshemmer	4
Hormonsubstitution	3

Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Thrombose (Wells-Score)

<u>klinische Charakteristika</u>	<u>Score</u>
aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung o kürzl. Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (>3 Tage): große Chirurgie (<12 Wochen)	1,0
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung des ganzen Beins	1,0
US-Schwellung >3cm gegenüber Gegenseite	1,0
eindrückbares Ödem am symptomat. Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
frühere dokumentierte TVT	1,0
alternative Diagnose mindestens ebenso	-2,0
<u>wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose</u>	
TVT-Wahrscheinlichkeit	
hoch	>2,0
nicht hoch	<2,0

Algorithmus bei V.a. Venenthrombose, D-Dimere



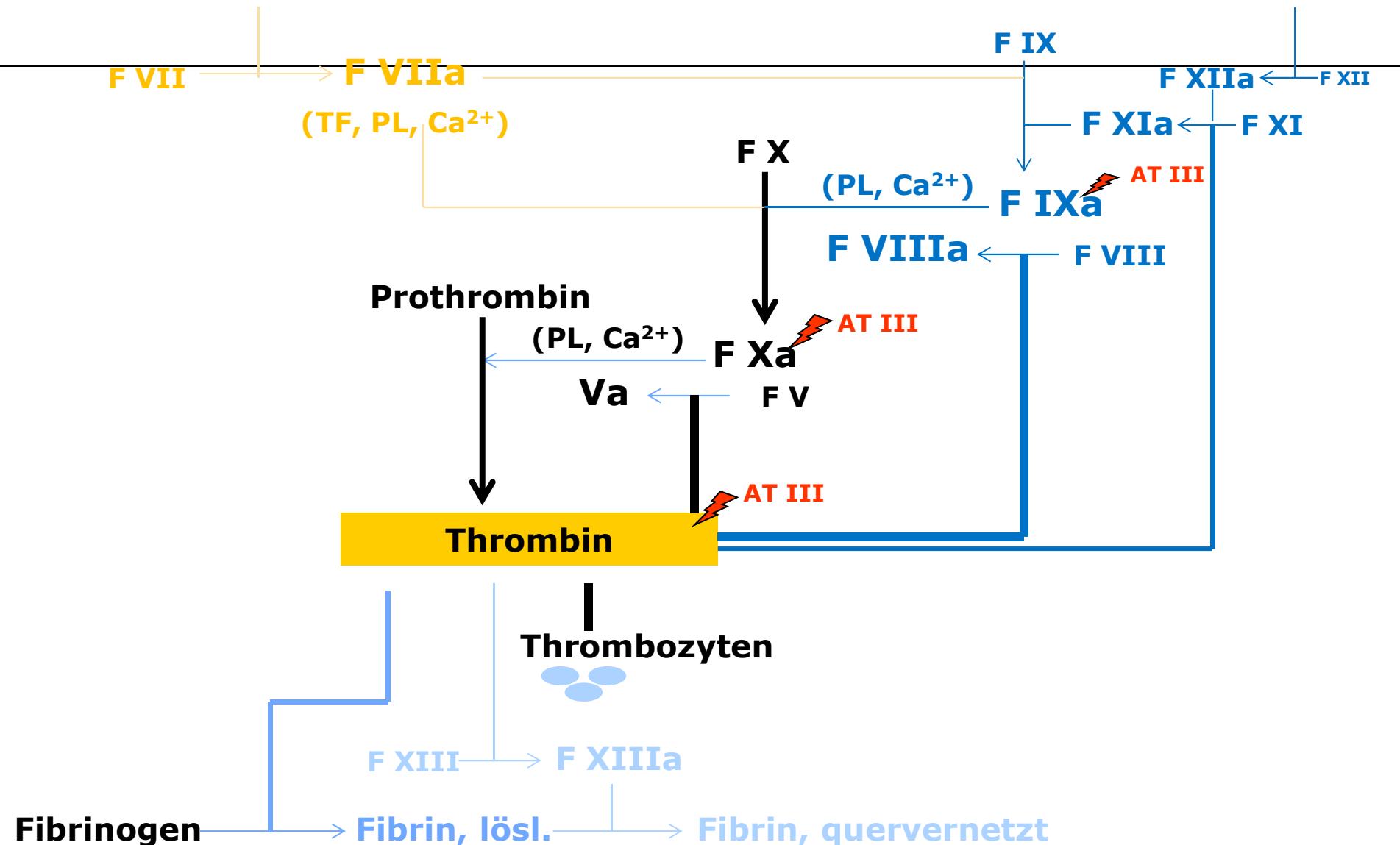
■ Algorithmus bei V.a. Venenthrombose aus DGA 2005, Vorgehensweise hat sich als sicher erwiesen (Wells et al. 2003)

Gerinnungskaskade, Antithrombin AT III

Extrinsisches System

Gewebe-Faktor (TF)

Negativ geladene Oberfläche

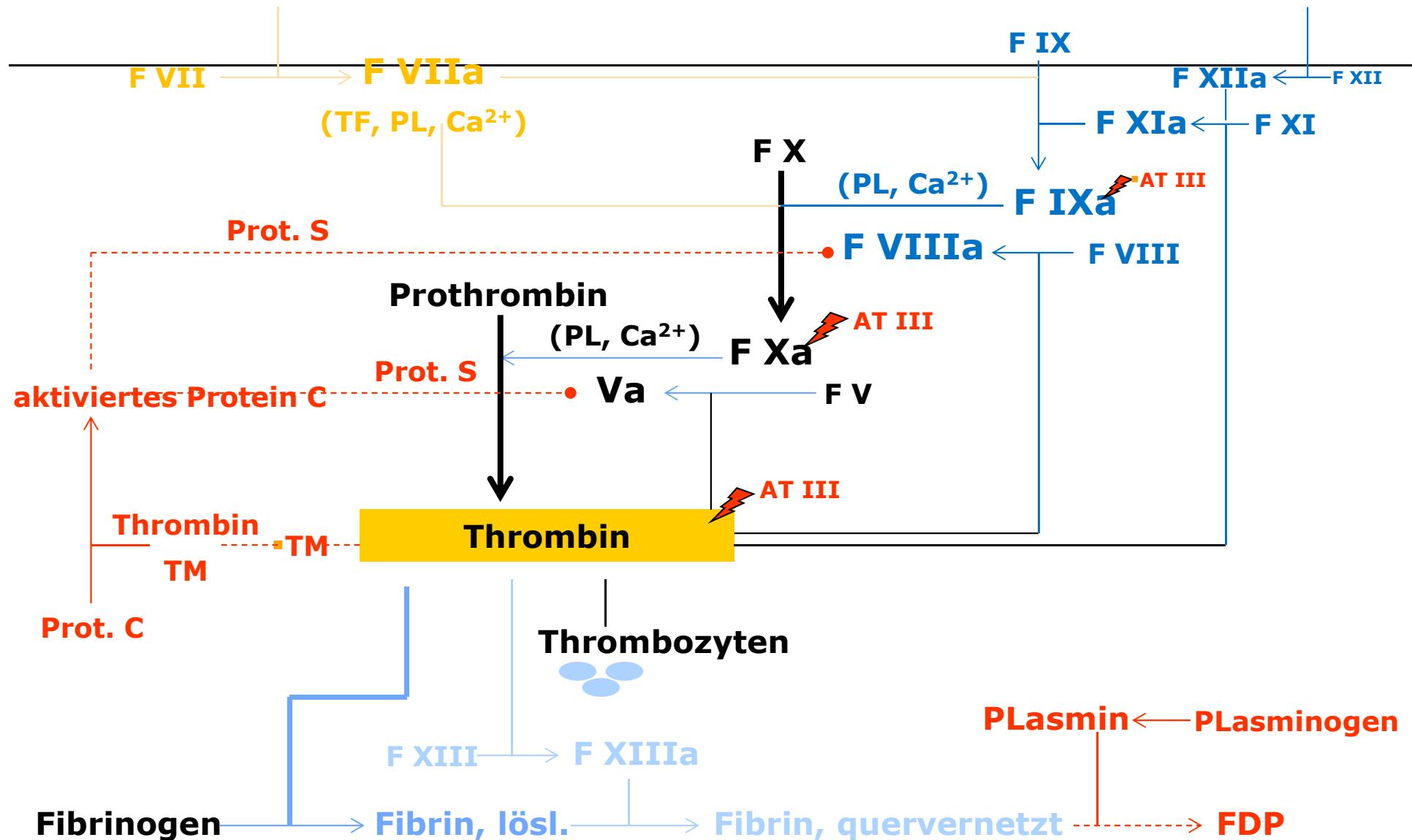


Gerinnungskaskade, Protein C und S

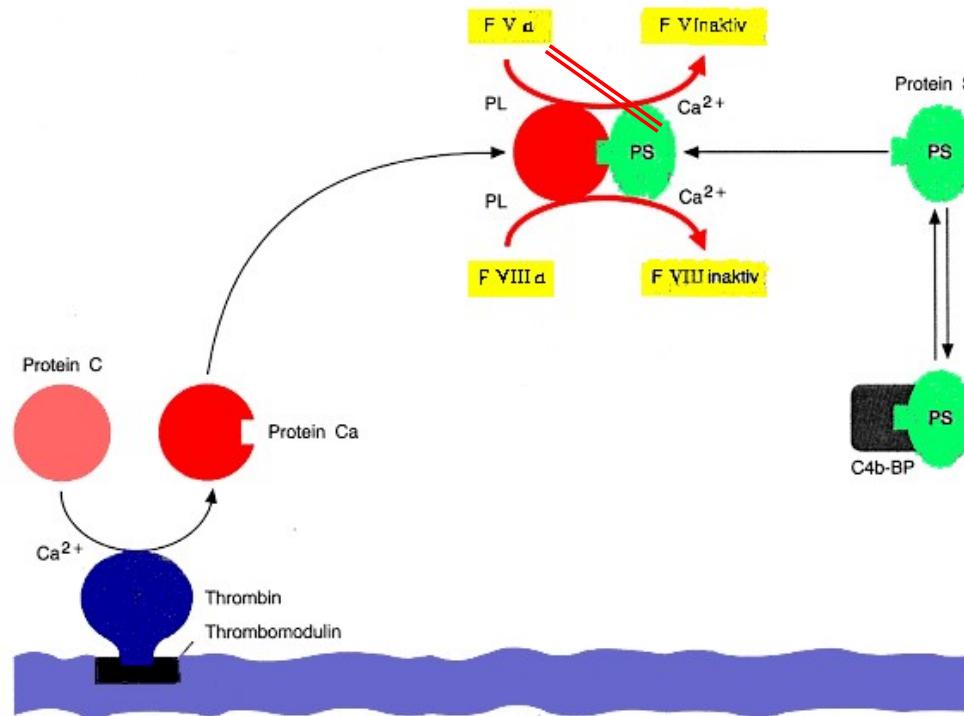
Extrinsisches System

Gewebe-Faktor (TF)

Negativ geladene Oberfläche



APC-Resistenz, Faktor V Leiden



APC-Resistenz: Aktiviertes Protein C (APC) kann aktivierte Faktoren nicht spalten

Faktor V Leiden: Faktor V ist an der Spaltungsstelle des APC mutiert.

Sehr häufig: 6% - 8% der Mitteleuropäer sind Merkmalsträger

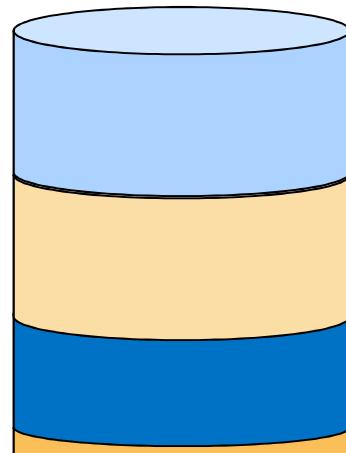
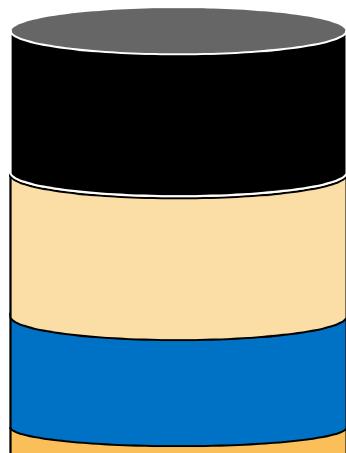
Risiko Heterozygote: 5x bis 10x

Risiko Homozygote: 80x bis 100x

APC-Ratio

Bestimmung mittels zweier modifizierter APTT

$$APC - Ratio = \frac{APTT \text{ mit } APC}{APTT \text{ ohne } APC}$$



50 µl CaCl₂ mit/ohne APC

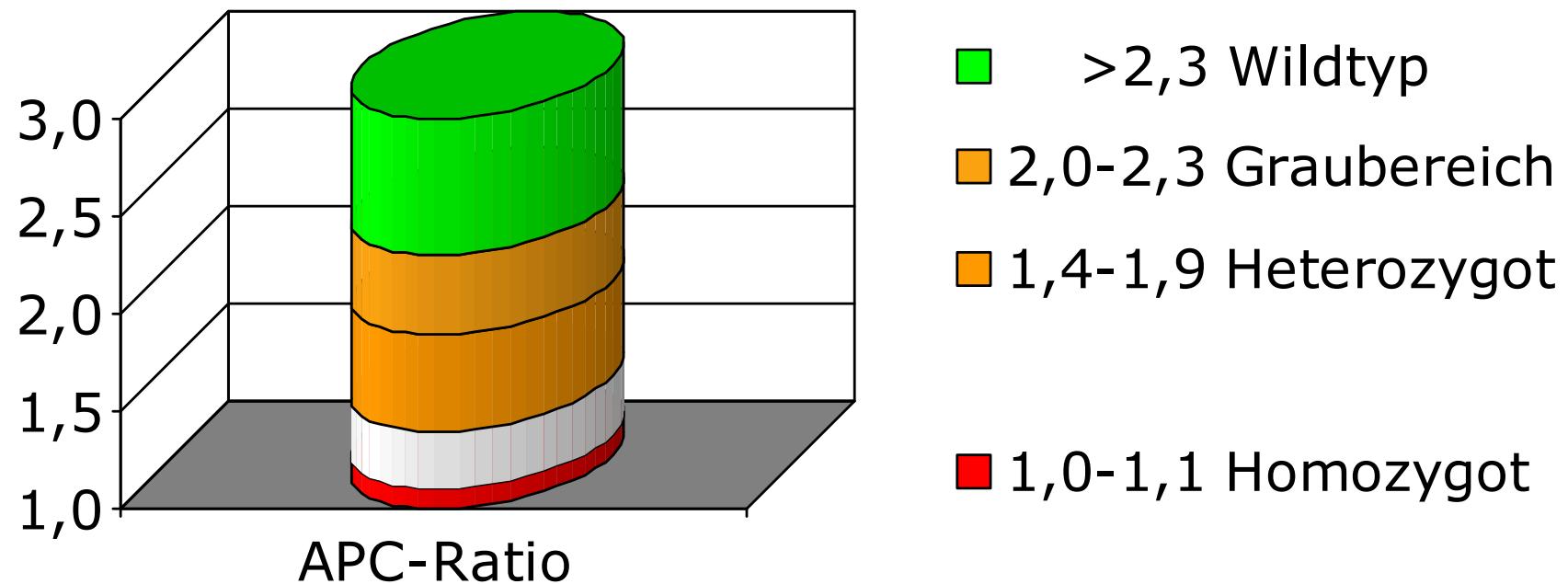
50 µl APTT-Reagenz

40 µl Faktor V Mangelplasma

10 µl Patientenplasma

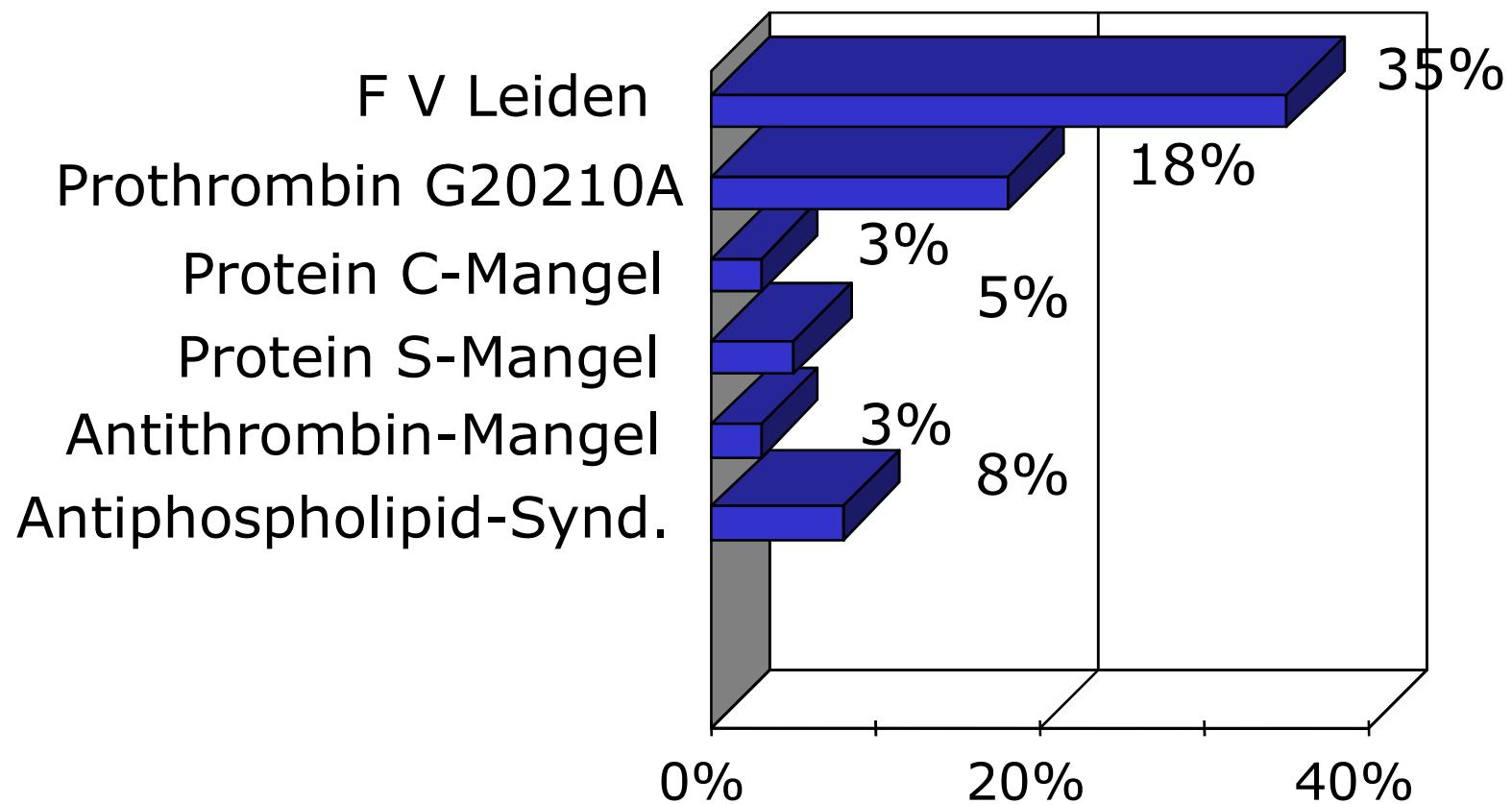
APC-Ratio

Diagnostische Bereiche



Die Bestätigung des **Faktor V Leiden** erfolgt mittels PCR.

Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit Thrombose/Embolien



Prothrombin G20210A

Prothrombinmutation im untranslatierten 3'-Bereich

Prothrombin wird verstärkt gebildet, Thromboseneigung

Risiko Heterozygote: 3x bis 5x

**Häufig: 2% der mitteleuropäischen Bevölkerung sind
Merkratsträger**

Thrombophilie screening Parameter der 1. Wahl

Bestimmung nur mittels PCR möglich

Protein C-Mangel

Bestimmung: Aktivität und Antigen

Typ 1: echter Mangel
Aktivität und Antigen vermindert

Typ 2: Dysproteinämie
Aktivität vermindert und Antigen normal

Selten im Vergleich zu anderen Ursachen einer Thrombophilie

Bestimmung nur möglich, wenn der Patient noch kein Marcumar® erhält

Protein S Mangel

Bestimmung: Aktivität, gesamtes und freies Antigen

Typ 1: echter Mangel
Aktivität und Antigene vermindert

Typ 2: Dysproteinämie
Aktivität vermindert und Antigene normal

Typ 3: vermehrte Bindung an das C4b-BP
Aktivität und freies Ag vermindert, gesamtes Ag normal

Ebenfalls selten im Vergleich zu anderen Ursachen einer Thrombophilie

Bestimmung nur möglich, wenn der Patient noch kein Marcumar® erhält

Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Erworbene Autoimmunerkrankung mit Antikörpern gegen Phospholipide

Klinik: Thrombosen, Embolien (v. a. arteriell!) und Aborte

Häufig: 30% aller Aborte werden hierdurch verursacht

Diagnostik:

- **Nachweis von Anticardiolipin-Ak, β 2-GP-AK (ELISA)**
- **Nachweis von Lupus Antikoagulantien**
 - **APTT – Aktivierte partielle Thromboplastinzeit**
 - **dRVVT – diluted Russell's Viper Venom Time**

Diagnostisches Vorgehen

Thrombophiliemarker 1. Wahl

- APC Resistenz - Faktor V Leiden
- Prothrombin G20210A
- Lupus Antikoagulantien
- Antithrombin
- Protein C und S

Thrombophiliemarker spezielle Wahl

Aborte	→	Lupus Antikoagulantien
aPTT-Verlängerung	→	Lupus Antikoagulantien
arterielle Thromboemb	→	Lupus Antikoagulantien, (LP(a), Hcy)

Thrombophiliemarker 2. Wahl

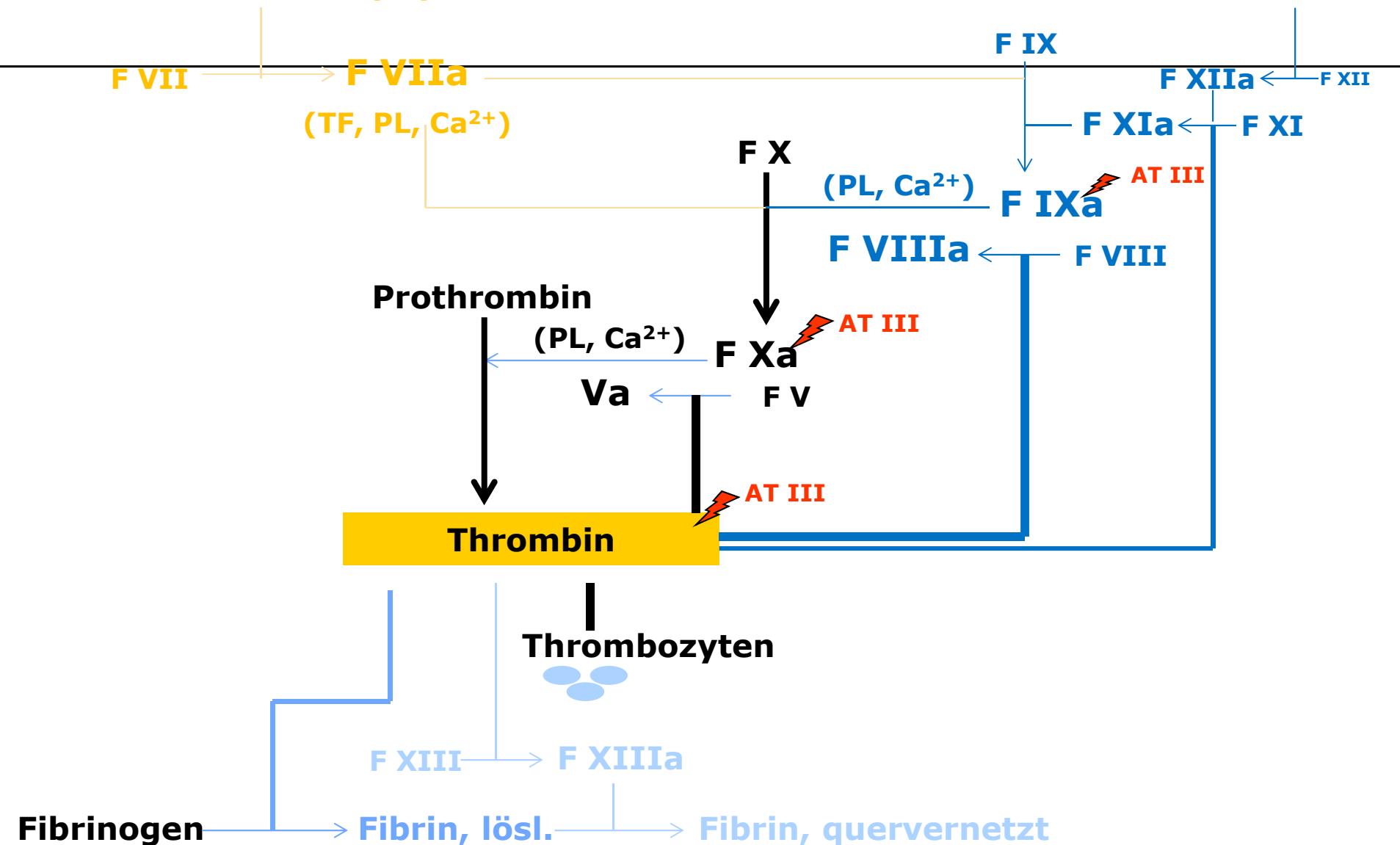
- Faktor VIII, Fibrinogen
- Plasminogen
- PAI, Antiplasmin?

Gerinnungskaskade, Antithrombin AT III

Extrinsisches System

Gewebe-Faktor (TF)

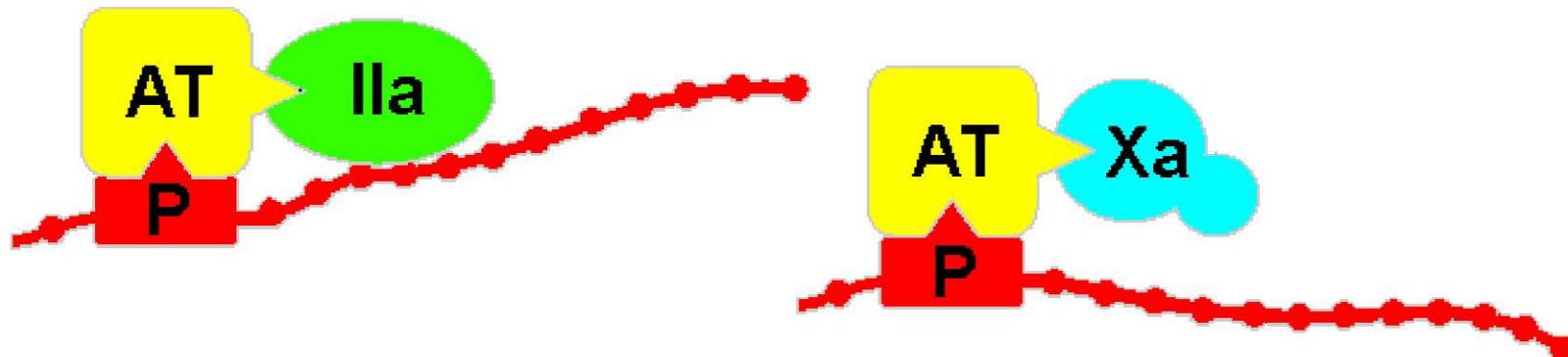
Negativ geladene Oberfläche



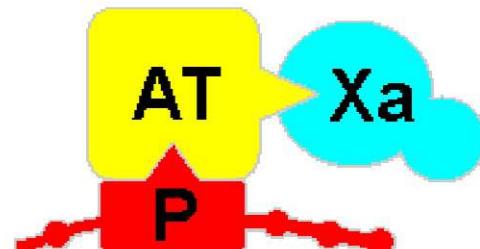
Wechselwirkung der LMWH mit Blutgerinnungsfaktoren

Heparinmoleküle mit

- mindestens 18 Monosacchariden hemmen Faktor IIa und Xa.



- 5 bis 18 Monosacchariden hemmen fast ausschließlich den Faktor Xa.



- weniger als 5 Monosacchariden haben fast keine gerinnungshemmende Wirkung (Holmer et al. 1986).

Heparin-induzierte Thrombozytopenie - Pathogenese -

● Plättchen Faktor 4

Heparin

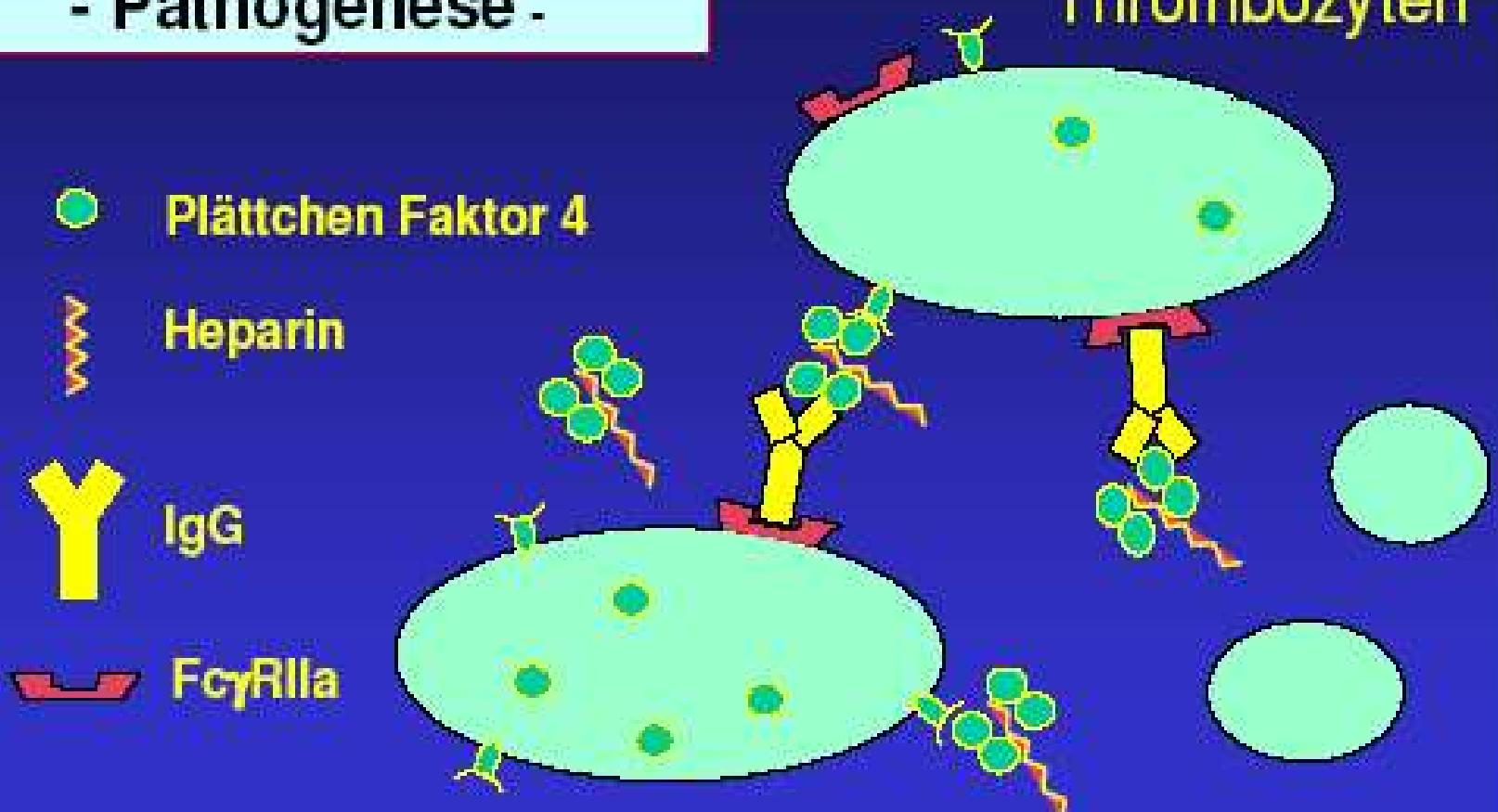


IgG



Fc γ R IIa

Thrombozyten



Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

	Typ I	Typ II
Pathomechanismus	nicht-immunologisch	immunologisch
Häufigkeit	10%	3%
Beginn	Tag 1-2	Tag 5-14
Thrombozytopenie	>100.000/ μ l ~30% Abfall	<100.000/ μ l >50% Abfall
klin. Präsentation	asymptomatisch	Thromboembolien
Therapie	\emptyset	wichtig!!! mind. 2 Wo! (Argatroban, ggf. Arixtra)

HIT 4T Score beachten

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

4-T-Score (nach Lo GK et al; J Thromb Haemostas 2006, 4: 759 – 765)

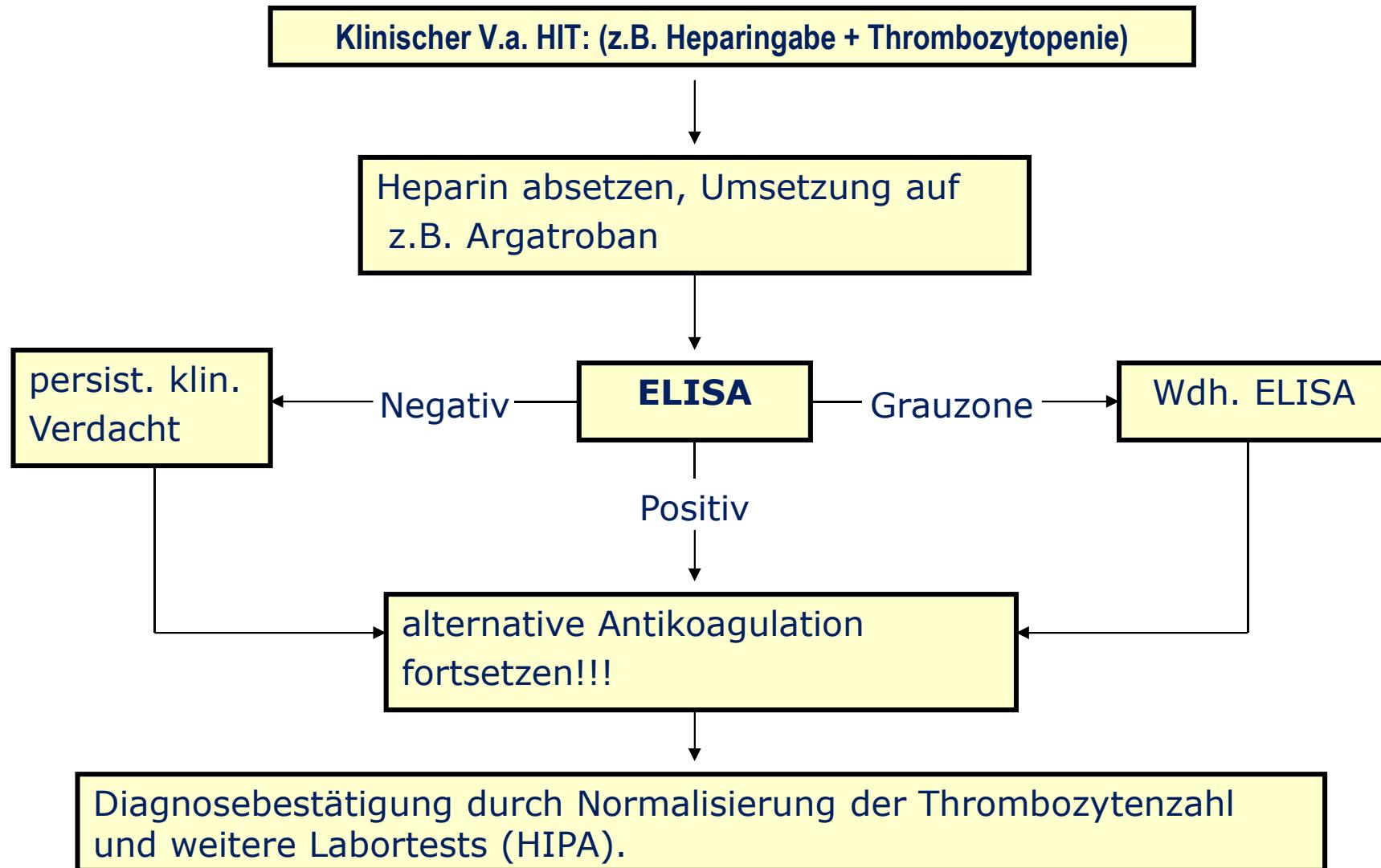
Das Ausfüllen des 4-T-Scores erleichtert dem Labor die Auswahl von anderen diagnostischen Methoden, die bei Verdachtsdiagnostik von HIT angewendet werden können.

Bei einem Score < 4 ist eine HIT unwahrscheinlich. Eine Labordiagnostik sollte nur bei dringendem klinischen Verdacht erfolgen.

Verdachtskriterien		Score	2	1	0
T1	Thrombozytopenie		niedrigster Wert ≥ 20 GPT und > 50% Abfall	niedrigster Wert 10 - 19 GPT oder 30 - 50% Abfall	Niedrigster Wert < 10 GPT oder < 30% Abfall
T2	Tag des Auftretens des Thrombozytenabfalls		Tag 5 - 10, oder < 1 bei früherer Heparintherapie (in den letzten 30 Tagen)	>10. Tag bzw. ≤ 1. Tag bei früherer Heparintherapie (innerhalb 30 - 90 Tage), oder unbekannt	Tag < 4 und keine frühere Heparingabe
T3	Thrombosen oder andere Komplikationen		gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktionen (z.B. nach Heparinbolus)	fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt), oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	keine Komplikationen
T4	Andere Gründe für Thrombozytenabfall		keine	denkbar	definitiv
(=Summe T1-T4)		_____	Wahrscheinlichkeits-Score		

HIT 4T Score beachten

HIT: therapeutischer Algorithmus





Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !