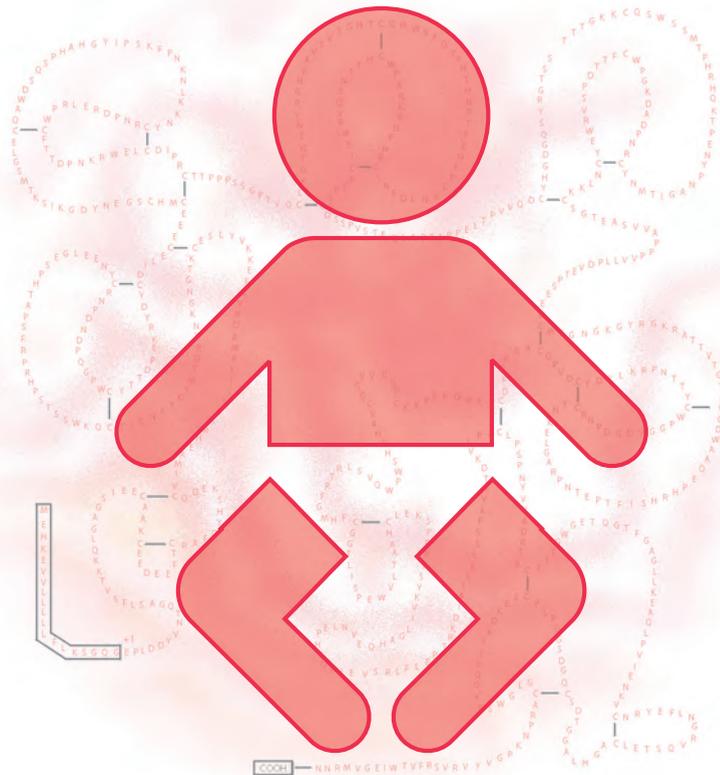


Gerinnungsstörungen im Kindes- und Jugendalter

Prof. Dr. Martin Ries



Gerinnungs- störungen im Kindes- und Jugendalter



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Prof. Dr. Martin Ries
Klinikum Memmingen
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Bismarckstr. 23
87700 Memmingen

Ries, Martin:

Gerinnungsstörungen im Kindes- und Jugendalter/Martin Ries.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2015

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN *() I\$) S(%& %I&

© 2015 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die Diagnostik und Therapie von Kindern und Jugendlichen mit hämorrhagischen oder thromboembolischen Erkrankungen haben in den vergangenen Jahren einen erheblichen Wissenszuwachs zu verzeichnen, der an die behandelnden Kinder- und Jugendärzte große Anforderungen stellt. Das teils hochspezialisierte Fachwissen, welches oft nur in speziellen Fachzeitschriften vermittelt wird und die Tatsache, dass viele dieser Patienten ausschließlich in Spezialambulanzen betreut werden, bedingt einen hohen individuellen Aufwand, um auf dem aktuellen wissenschaftlichen Stand zu bleiben. Es ist jedoch von großer Bedeutung, beim akuten Auftreten einer Blutung oder Thrombose unverzüglich eine rasche Diagnostik und Therapie einzuleiten. Deshalb ist es dem Herausgeber ein Anliegen, dem klinisch tätigen Kinder- und Jugendarzt den derzeitigen Kenntnisstand hämostaseologischer Krankheitsbilder zu vermitteln und wichtige Fragen zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen kompakt aber auch umfassend zu beantworten. Besonderer Wert wurde auf die klinische Relevanz, die Aktualität der Behandlungskonzepte und auf die tabellarische Auflistung der unterschiedlichen Therapieformen gelegt.

Ich hoffe, dass das vorliegende Buch nicht nur für klinisch tätige Kinder- und Jugendärzte, sondern auch für die niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen bei der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe hämostaseologischer Erkrankungen wertvolle Hilfestellung geben kann.

Der Herausgeber bedankt sich bei allen Kolleginnen und Kollegen, die ihn während seiner Zeit an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche Erlangen bei der Behandlung von Gerinnungsstörungen angeleitet und unterstützt haben. Besonderer Dank gilt auch allen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter/innen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Memmingen für die hervorragende Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen bei der Behandlung der uns anvertrauten kleinen Patientinnen und Patienten. Mein Dank gilt auch dem UNI-MED Verlag, ohne den dieses Buch nicht hätte realisiert werden können.

Dieses Buch ist meiner Frau Karin, meinen Kindern Katharina und David und meinen Eltern gewidmet, bei denen ich mich für ihre Unterstützung und ihr Verständnis für mein berufliches Engagement ganz herzlich bedanken möchte.

Memmingen, im Januar 2015

Prof. Dr. Martin Ries

Inhaltsverzeichnis

1.	Grundlagen der Hämostase	10
1.1.	Vaskuläre Komponente	10
1.2.	Thrombozytäre Komponente	10
1.3.	Plasmatische Gerinnungsfaktoren	12
1.4.	Physiologische Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung	13
1.5.	Fibrinolytisches System	15
2.	Entwicklung der Hämostase	18
2.1.	Entwicklung der Hämostase beim Feten	18
2.2.	Das Gerinnungssystem des Neugeborenen	19
2.3.	Besonderheiten der Thrombozyten beim Neugeborenen	21
2.4.	Fibrinolytisches System des Neugeborenen	21
2.5.	Entwicklung der Hämostase im Kindesalter	25
2.6.	Aktivierungsmarker der Gerinnung und Fibrinolyse im Kindesalter	25
2.7.	Literatur	26
3.	Hämorrhagische Diathesen im Kindesalter	32
3.1.	Vasopathien	32
3.1.1.	Purpura Schoenlein-Henoch	33
3.2.	Störungen der Thrombozyten	34
3.2.1.	Angeborene qualitative und quantitative Defekte der Thrombozyten	34
3.2.1.1.	Thrombasthenie Glanzmann	35
3.2.1.2.	Bernard-Soulier-Syndrom	36
3.2.1.3.	Plättchen-Typ des von-Willebrand-Syndroms und von-Willebrand-Syndrom Typ 2B	36
3.2.1.4.	MYH9-assoziierte Erkrankungen (May-Hegglin-Anomalie, Sebastian-Syndrom, Fechtner-Syndrom, Epstein-Syndrom)	37
3.2.1.5.	Thrombozytopenie mit Radiusaplasie (TAR-Syndrom, <i>Thrombocytopenia-Absent Radius Syndrome</i>)	37
3.2.1.6.	Thrombozytopenie mit radioulnarer Synostose	38
3.2.1.7.	Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie	38
3.2.1.8.	Fanconi-Anämie	38
3.2.1.9.	Familiäre Thrombozytopenie mit einer Prädisposition für eine Leukämie	38
3.2.1.10.	X-chromosomale Makrothrombozytopenie mit Dyserythropoese	39
3.2.1.11.	Chromosom-11-q-assoziierte Thrombozytopenie (Jacobsen-Syndrom)	39
3.2.1.12.	Wiskott-Aldrich-Syndrom und X-chromosomale Thrombozytopenie	40
3.2.1.13.	Chromosom-22q-assoziierte Thrombozytopenien	40
3.2.1.14.	Trisomien 13, 18, 21 und Turner-Syndrom (Monosomie 45, X0)	40
3.2.1.15.	Benigne mediterrane Thrombozytopenie	41
3.2.1.16.	<i>Gray-Platelet-Syndrom</i>	41
3.2.1.17.	<i>Storage-Pool-Defekte</i> (Hermansky-Pudlak-Syndrom, Chediak-Higashi-Syndrom, <i>Aspirin-like-Defekt</i>)	41
3.2.1.18.	<i>Sticky-Platelet-Syndrom</i>	41
3.2.2.	Erworbene Thrombozytopenien	42
3.2.2.1.	Allo- und Auto-Immunthrombozytopenie des Neugeborenen	44
3.2.2.1.1.	Allo-Immunthrombozytopenie des Neugeborenen	45
3.2.2.1.2.	Auto-Immunthrombozytopenie des Neugeborenen	46

3.2.2.2.	Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP).....	47
3.2.2.3.	Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS).....	51
3.2.2.4.	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Morbus Moschcowitz).....	53
3.2.2.5.	Therapie einer Thrombozytopenie.....	53
3.2.3.	Erworbene Thrombozytopenien.....	54
3.3.	Koagulopathien	55
3.3.1.	Hämophilie A und B.....	56
3.3.2.	von-Willebrand-Syndrom.....	72
3.3.3.	Andere Faktorenmangelzustände der Hämostase.....	78
3.3.3.1.	Afibrinogenämie/Hypofibrinogenämie/Dysfibrinogenämie.....	79
3.3.3.2.	Faktor-II-Mangel.....	79
3.3.3.3.	Faktor-V-Mangel.....	80
3.3.3.4.	Faktor-VII-Mangel.....	80
3.3.3.5.	Faktor-X-Mangel.....	80
3.3.3.6.	Faktor-XI-Mangel.....	81
3.3.3.7.	Faktor-XII-Mangel.....	81
3.3.3.8.	Faktor-XIII-Mangel.....	82
3.3.3.9.	Plasminogen-Mangel.....	83
3.3.3.10.	α_2 -Antiplasmin-Mangel.....	83
3.3.3.11.	Mangel an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1-Mangel).....	83
3.3.3.12.	Antithrombin-III-Mangel.....	83
3.3.3.13.	Protein-S- und Protein-C-Mangel.....	84
3.3.4.	Vitamin-K-Mangelblutungen bei Neugeborenen und Säuglingen.....	84
3.3.5.	Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravasale Gerinnung).....	87
3.3.5.1.	Gerinnungsorientierte Therapie beim Vorliegen eines Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms (Meningokokkensepsis).....	91
3.4.	Literatur	92

4.	Thrombophilie	104
4.1.	Hereditäre und erworbene Thrombophilien	104
4.1.1.	Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz).....	104
4.1.2.	Prothrombin-Mutation G20210A.....	105
4.1.3.	Methylentetrahydrofolatreduktase(MTHFR)-C677T- und -A1298C-Mutationen.....	105
4.1.4.	Antithrombin-III-Mangel.....	106
4.1.5.	Protein-C-Mangel.....	106
4.1.6.	Protein-S-Mangel.....	106
4.1.7.	Dysfibrinogenämien.....	107
4.1.8.	Erhöhung von Lipoprotein(a).....	107
4.1.9.	Faktor-VIII-Erhöhungen.....	108
4.1.10.	Homozygoter Faktor-XII-Mangel.....	108
4.1.11.	Mangel an Heparin-Kofaktor II.....	108
4.1.12.	Plasminogen-Mangel.....	108
4.1.13.	Antiphospholipid-Syndrom (Lupus-Antikoagulantien).....	108
4.2.	Thromboembolische Erkrankungen im Kindesalter	110
4.3.	Therapie mit Heparin und Heparinoiden im Kindesalter	128
4.4.	Therapie mit oralen Antikoagulantien im Kindesalter	131
4.5.	Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern im Kindesalter	134
4.6.	Therapie mit Thrombolytika im Kindesalter	135
4.7.	Intraleurale Fibrinolyse bei parapneumonischen Pleuraergüssen und Empyemen	136
4.8.	Literatur	138

5.	Besonderheiten hämostaseologischer Untersuchungen im Kindesalter	144
5.1.	Untersuchung der Thrombozyten	144
5.2.	Untersuchungen der plasmatischen Gerinnung und Fibrinolyse	145
5.3.	Fehlerhaftes Mischungsverhältnis von Blutvolumen zu Natriumzitratlösung	146
5.4.	Angeronene Blutproben	146
5.5.	Einfluss von hohen Hämatokritwerten	147
5.6.	Literatur	147
6.	Präoperative Gerinnungsdiagnostik	150
6.1.	Literatur	153
7.	Gerinnungsveränderungen unter Valproattherapie	156
7.1.	Literatur	157
	Index	158

Grundlagen der Hämostase

1. Grundlagen der Hämostase

Die Hämostasevorgänge gewährleisten

- die Fließfähigkeit des Blutes im Gefäßsystem
- die Abdichtung der Gefäße bei einer Verletzung und
- die Wiederherstellung der Gefäßstruktur bzw. eine Narbenbildung.

Die drei Hauptbestandteile der Hämostase sind

- das Gefäßsystem
- das Gerinnungssystem:
 - Thrombozyten
 - plasmatische Gerinnungsfaktoren
 - Inhibitoren
- das fibrinolytische System:
 - Fibrinolyseaktivatoren
 - Inhibitoren

Bei einer Verletzung kommt es im Rahmen der **primären Hämostase** zu einer Gefäßreaktion und einer Adhäsion mit anschließender Aggregation der Thrombozyten. Die folgende Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems wird als **sekundäre Hämostase** bezeichnet. Nach Bildung eines stabilen Gerinnsels werden die Reparaturvorgänge durch eine Aktivierung der Fibrinolyse eingeleitet. Dieser Ablauf ist jedoch vereinfacht, häufig verlaufen die verschiedenen Vorgänge parallel oder überlappend.

1.1. Vaskuläre Komponente

Das Gefäßsystem hat durch die Regulation der Blutströmung und durch die in der Gefäßwand gebildeten Substanzen einen wesentlichen Einfluss auf die Hämostase. Besondere Bedeutung kommen dabei den Endothelzellen zu. Das intakte Endothel besitzt gefäßrelaxierende und gerinnungshemmende Eigenschaften. Gefäßendothelzellen können Prostazyklin und NO bilden, welche zu einer Vasodilatation führen und damit die Thrombozytenadhäsion sowie die Thrombozytenaggregation hemmen. Endothelzellen sezernieren Thrombomodulin und fördern damit die Aktivierung von Protein C. Eine Gerinnungshemmung erfolgt auch über die Synthese von Glykosaminoglykanen, Heparansulfat sowie des *Tissue Factor*

Pathway Inhibitors (TAFI). Endothelzellen bilden den Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) und steigern damit die Fibrinolyse. Diese gerinnungshemmenden Mechanismen verhindern im Normalfall eine spontane Gerinnselbildung in einem intakten Gefäßsystem.

Unmittelbar nach einer Verletzung kommt es zu einer Kontraktion des verletzten Gefäßes und der Nachbargesäße und damit zu einer Drosselung des Blutstroms. Wegen der muskulären Anteile ist diese Kontraktion in den arteriellen Gefäßen am stärksten ausgeprägt. Die Vasokonstriktion erfolgt zum einen neural und zum anderen durch vasoaktive Amine wie Serotonin und Adrenalin, die zum Teil von den aktivierten Thrombozyten freigesetzt werden. Dies fördert die Anheftung von Thrombozyten über ihre Adhäsionsrezeptoren an verletztes Gefäßendothel. Die Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation werden durch die gedrosselte Blutströmung und die Freisetzung des von-Willebrand-Faktors verstärkt. Neben der Thrombozytenadhäsion/-aggregation ist das verletzte Gefäßendothel über die Freisetzung von Gewebefaktor, den anionischen Phospholipiden und dem subendothelialen Kollagen an der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems beteiligt. Im Falle einer Verletzung erfolgt eine Hemmung der Fibrinolyse über die vermehrte Freisetzung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1).

1.2. Thrombozytäre Komponente

Thrombozyten sind kernlose Zellen, die dem Zytoplasma der Megakaryozyten des Knochenmarks entstammen. Die Proliferation und Differenzierung megakaryopoetischer Vorläuferzellen wird maßgeblich durch den hämatopoetischen Wachstumsfaktor **Thrombopoietin** gesteuert. Während die Thrombozytenwerte bei Früh- und Neugeborenen vergleichbar den Werten von größeren Kindern bzw. Erwachsenen sind, ist Thrombopoietin bei Feten und Neugeborenen höher als im Kindes- oder Erwachsenenalter.

Thrombozyten sind aufgrund ihrer Bildung als Fragmente eines Megakaryozyten heterogen bezüglich Form, Größe und Zusammensetzung. Sie haben einen Durchmesser von ca. 1-4 µm und eine

Dicke von 0,5-1 µm und zirkulieren im Blut in einer Konzentration von 150.000-400.000/µl. Ein kleinerer Teil der Thrombozyten ist in der Milz gespeichert und steht mit den plasmatischen Thrombozyten im Austausch.

Die mittlerer Lebensdauer eines Thrombozyten beträgt 7-10 Tage. Der Abbau vollzieht sich im retikuloendothelialen System.

Thrombozyten verfügen über eine Reihe zum Teil plättchenspezifischer Oberflächenrezeptoren, haben einige HLA-Eigenschaften und können aus Zellorganellen gerinnungsrelevante Substanzen freisetzen.

Die Form der Thrombozyten wird durch ein **Zytoskelett** aufrecht erhalten, das aus Tubulin und Aktinpolymeren sowie an diese angelagerten Proteinen besteht.

Thrombozyten können aus **Zellorganellen** (α-, δ- und λ-Granula) zahlreiche Hämostaserelevante Substanzen freisetzen (☞ Tab. 1.1).

Thrombozytengranula	Bestandteile
α-Granula	<ul style="list-style-type: none"> • Adhäsive Proteine (von-Willebrand-Faktor, Fibrinogen, Fibronektin, Thrombospondin, Selektine) • Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren (Plättchenfaktor 4, β-Thromboglobulin, Faktor V, Faktor XI, HMWK, PAI-1, Protein S) • Wachstumsfaktoren (PDGF, TGF-β)
δ-Granula (dichte Granula, dense bodies)	<ul style="list-style-type: none"> • Nukleotide (ADP, ATP, AMP, GTP, GDP, GMP) • Serotonin • Ca⁺⁺-Ionen
λ-Granula (Lysosomen)	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrolytisch wirksame Enzyme (saure Hydrolasen)

Tab. 1.1: Auflistung der verschiedenen Thrombozytengranula und ihrer Bestandteile.

Bei den plättchenspezifischen Oberflächenrezeptoren handelt es sich um **Glykoproteine**, mit deren Hilfe die Thrombozyten sowohl untereinander als auch mit Proteinen des Subendothels, mit Gerinnungsfaktoren und mit Endothelzellen interagieren können.

Die **Nomenklatur der Oberflächenrezeptoren** kann auf drei Arten erfolgen:

Die **Nomenklatur der Oberflächenrezeptoren** kann auf drei Arten erfolgen:

- Bezeichnung als **Glykoprotein (GP)** mit Unterteilung in verschiedene Glykoproteine je nach Molekülgröße und elektrophoretischer Beweglichkeit
- Unterteilung entsprechend der **CD-Nomenklatur (Cluster of Differentiation)** (Klassifizierung der Membranrezeptoren über CD-definierte Antikörper)
- Unterteilung nach der **Molekülstruktur** (Integrine, Leuzinreiche Glykoproteine, Selektine, Immunglobulintyp-Rezeptoren)

Eine Reihe von Rezeptoren sind an der Thrombozytenadhäsion beteiligt, für die Thrombozytenaggregation ist nur der Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex (Integrin, reagiert mit Fibrinogen und dem von-Willebrand-Faktor) verantwortlich.

Glykoprotein	Molekülstruktur	Funktion
IIB/IIIa	Integrin	<ul style="list-style-type: none"> • Bindung von Fibrinogen • Bindung des von-Willebrand-Faktors und von Fibronektin
Ibα/Ibβ/IX/V	Leuzinreiches Glykoprotein	<ul style="list-style-type: none"> • Bindung des von-Willebrand-Faktors • Bindung von Thrombin
Ia/IIa	Integrin	<ul style="list-style-type: none"> • Bindung von Kollagen

Tab. 1.2: Auflistung wichtiger Glykoproteinrezeptoren der Thrombozyten und ihrer Funktionen.

Neben den Glykoprotein-Rezeptoren gibt es verschiedene **Aktivierungsrezeptoren** (ADP-Rezeptor, Thrombinrezeptor, α-adrenerger Rezeptor, Serotoninrezeptor, Thromboxanrezeptor, Vasopressinrezeptor). Diese Aktivierungsrezeptoren können durch Thrombozytenaggregationshemmer wie Ticlopidin und Clopidogrel beeinflusst werden.

Eine Thrombozytenhemmung kann auch durch Substanzen erfolgen, die an spezifische **inhibierende Rezeptoren** binden. Zu diesen inhibierenden Rezeptoren zählen der Adenosinrezeptor, β -adrenerge Rezeptoren und der Prostazyklinrezeptor.

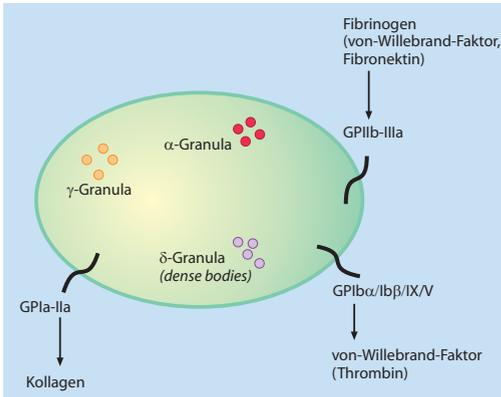


Abb. 1.1: Schematische Darstellung der Granula und der wichtigsten Glykoproteinrezeptoren eines Thrombozyten.

Nach einer Gefäßverletzung mit Endothelzellschädigung und Freilegung des subendothelialen Gewebes kommt es zur Adhäsion der Thrombozyten an das subendotheliale Gewebe. Diese **Adhäsion** wird durch die Bindung der entsprechenden Glykoproteinrezeptoren (GPIa/IIa) an das Kollagen des Subendothels erzielt. Zusätzlich bindet der von-Willebrand-Faktor an das Kollagen und interagiert mit den Thrombozyten über den Glykoprotein-Iba/Ib β /IX/V-Komplex.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Formveränderung der Thrombozyten und zu einer **Aggregation** der Thrombozyten untereinander. Hier spielt der Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex und die Bindung an Fibrinogen (welches in Fibrin umgewandelt wird) eine wichtige Rolle. Initial sind dabei die Zellmembranen der Thrombozyten noch erhalten, später bilden die Thrombozyten eine amorphe Masse ohne erkennbare Zellmembranen.

Während der Adhäsion und Aggregation kommt es zu einer **Freisetzungsreaktion** thrombozytärer Substanzen, die ihrerseits Einfluß auf die Gefäße (Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin), auf die Thrombozytenaggregation (ADP, β -Thromboglobulin), die plasmatischen Gerinnungsvorgänge (Fibrinogen, Faktor V, von-Willebrand-Faktor,

Plasminogenaktivator-Inhibitor PAI-1, Plättchenfaktor 3 und 4) und auf Reparaturvorgänge (*Platelet-Derived Growth Factor, Transforming Growth Factor- β*) haben (☞ Tab. 1.1.).

Nach der Fibrinbildung folgt eine **Gerinnselfraktion** des aus Fibrinfäden, Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozyten bestehenden Gerinnsels. Hierbei spielt Aktin eine wichtige Rolle.

1.3. Plasmatische Gerinnungsfaktoren

Das plasmatische Gerinnungssystem besteht aus einer Kaskade von Gerinnungsfaktoren, welche nach jeweiliger Aktivierung zu einem stabilen Fibringerinnsel führen. Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine und zirkulieren im Blutplasma in unterschiedlicher Konzentration. Sie sind Vorstufen aktiver Enzyme und werden in der Leber und zum Teil auch in Endothelzellen synthetisiert und als Zymogene (inaktive Vorstufe) in die Zirkulation freigesetzt. Für einige Gerinnungsfaktoren (Faktor II, Faktor VII, Faktor IX und Faktor X) wird Vitamin K zur Synthese der γ -Carboxylgruppen benötigt.

Während des Ablaufes der Blutgerinnung werden diese Zymogene unter Abspaltung eines Aktivierungspeptids in aktive Gerinnungsenzyme transformiert (gekennzeichnet durch ein "a", z.B. Faktor Xa). Die Aktivierung ist meist abhängig von Kofaktoren (anderen aktiven Gerinnungsfaktoren), der Bindung an Rezeptoren sowie der Kalzium-abhängigen Bindung an Phospholipide auf Zelloberflächen (z.B. Endothelzellen, Monozyten, Thrombozyten). Dieses Zusammenspiel führt zur Lokalisation der Gerinnungsvorgänge an den Ort einer Gefäßverletzung.

Die Halbwertszeiten weisen in vivo beträchtliche Unterschiede auf, was vor allem bei der therapeutischen Anwendung von Faktorenkonzentraten zu beachten ist. Wichtig bei der Interpretation von Gerinnungsanalysen ist die temperaturabhängig stetige Abnahme der Konzentration der Faktoren in vitro nach einer Blutentnahme. Der Gerinnungsfaktor VIII bildet mit dem von-Willebrand-Faktor einen Komplex, der den Faktor VIII vor einem vorzeitigen Abbau schützt. Daher ist die Halbwertszeit des Faktors VIII entscheidend abhängig von der Konzentration des von-Willebrand-Faktors. Daneben hat der von-Willebrand-

Faktor eine große Bedeutung in der primären Hämostase, da er für die initiale Phase der Hämostase, die Thrombozytenadhäsion und im weiteren Verlauf auch für die Thrombozytenaggregation notwendig ist.

Nr.	Faktor
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Gewebsthrombokinase
IV	Ca ⁺⁺ -Ionen
V	Proaccelerin
VI	kein selbständiger Faktor (aktivierte Form von Faktor V)
VII	Prokonvertin
VIII	Antihämophiles Globulin A
IX	Antihämophiles Globulin B
X	Stuart-Prower-Faktor
XI	Rosenthal-Faktor
XII	Hageman-Faktor
XIII	Fibrin-stabilisierender Faktor

Tab. 1.3: Auflistung der einzelnen Faktoren der plasmatischen Gerinnung.

Die Blutgerinnung kann auf zwei Wegen gestartet werden:

- Das *intrinsische System* wird durch den Kontakt mit Kollagen aktiviert. Der aktivierte Gerinnungsfaktor XIIa aktiviert nicht nur den Faktor XI, sondern wirkt auch als direkter Plasminogenaktivator. Eine Aktivierung des intrinsischen Systems ist auch ohne den Gerinnungsfaktor XII durch direkte Kontaktaktivierung des Faktors XI möglich. Eine Verminderung des Gerinnungsfaktors XII ist daher nicht mit einer vermehrten Blutungsneigung assoziiert. Der intrinsische Weg mündet in einer Aktivierung von Faktor X in Faktor Xa und einer daraus resultierenden Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Erst durch die beiden von Thrombin aktivierten Gerinnungsfaktoren V und VIII kommt es zu einer starken Beschleunigung der Gerinnungsvorgänge. Faktor VIIIa bildet zusammen mit Faktor IXa den sog. intrinsischen Tenasekomplex, welcher wesentlich mehr Faktor X aktiviert als Faktor IXa alleine. Zusätzlich bildet der Faktor Va zusammen mit dem Faktor Xa den sog. Prothrombinasekomplex, welcher

ebenfalls deutlich mehr Prothrombin in Thrombin umwandelt als Faktor Xa alleine. Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um und führt gleichzeitig zu einer Aktivierung von Faktor XIII, welcher zu einer Gerinnselstabilisierung führt.

- Das *extrinsische System* startet durch einen Gewebsfaktor, der aus verletztem Gewebe freigesetzt wird und über die Aktivierung von Faktor VII mit der Aktivierung von Faktor X in die gemeinsame Endstrecke der plasmatischen Gerinnung einmündet (Abb. 1.2.).

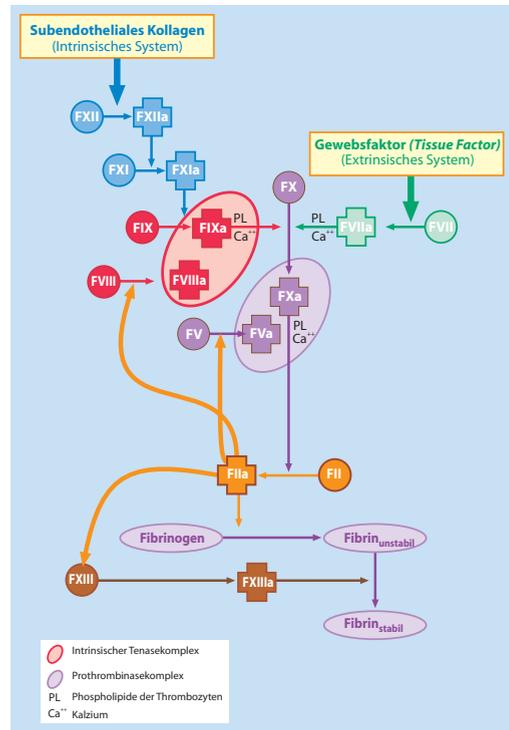


Abb. 1.2: Schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnung.

1.4. Physiologische Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung

Während der Gerinnung werden aktivierte Gerinnungsfaktoren in großen Mengen gebildet. Inhibitoren der Gerinnung sind notwendig, um ein überschießendes Wachstum des Thrombus zu verhindern. Die Hemmung der Gerinnungsabläufe ist auf verschiedenen Ebenen möglich.

Antithrombin III (AT III) ist ein in der Leber gebildetes Glykoprotein, welches die meisten prokoagulatorischen Serinproteasen im Plasma hemmen kann. Hauptsächlich inhibiert Antithrombin III die Faktoren IIa (Thrombin) und Xa, in geringerem Ausmaß auch die Faktoren IXa, XIa, XIIa und Kallikrein. Die Inhibierung von Thrombin durch Antithrombin III resultiert in der Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT), welche im Blut als sog. Aktivierungsmarker gemessen werden können. Die Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen wird durch Heparin um ein Vielfaches beschleunigt.

Der Abbau der aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und VIIa erfolgt durch aktiviertes **Protein C**. Hierzu bindet Thrombin zunächst an das **Thrombomodulin** der Endothelzellen und wandelt dort Protein C in die aktive Form um. **Protein S** beschleunigt als Kofaktor beträchtlich die Bindung von aktiviertem Protein C an die Oberfläche von Endothelzellen und Thrombozyten, wo die Proteolyse und damit die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIa erfolgt. Protein S liegt im Plasma zu ca. 40 % in freier Form vor, 60 % sind an das C4b-binding Protein gebunden. Nur das freie Protein S wirkt als Kofaktor für aktiviertes Protein C. Da Thrombin nur an Thrombomodulin des intakten Gefäßendothels binden und somit Protein C aktivieren kann, bewirkt dieser Mechanismus eine Begrenzung der Gerinnungsaktivierung an den Ort der Endothelläsion.

Der **Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)** blockiert die von **Tissue Factor** und Faktor VIIa-abhängige Bildung von Faktor Xa und wirkt somit als Inhibitor der extrinsischen Gerinnungsaktivierung.

Weitere Inhibitoren von untergeordneter Bedeutung sind α_2 -**Makroglobulin** (Hemmung von Faktor IIa und Kallikrein), **Heparinkofaktor II** (Hemmung von Faktor IIa), α_1 -**Antitrypsin** (Hemmung von Faktor IIa, Faktor XIa und Kallikrein) und **C₁-Inhibitor** (Hemmung von Faktor XIa, Faktor XIIa und Kallikrein).

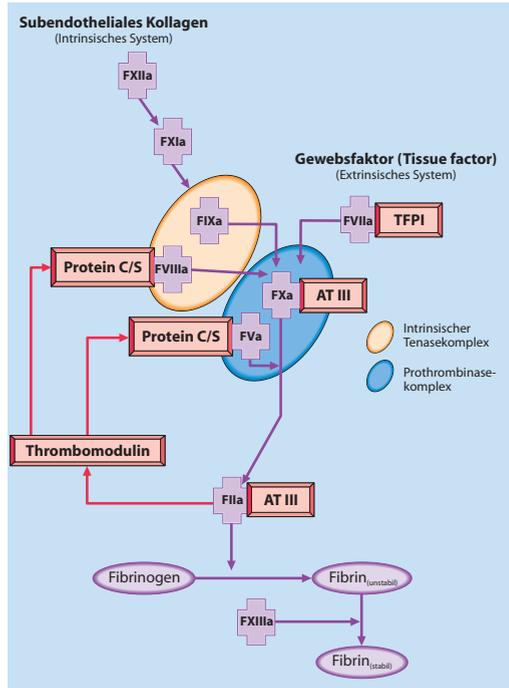


Abb. 1.3: Schematische Darstellung der Gerinnungsinhibitoren.

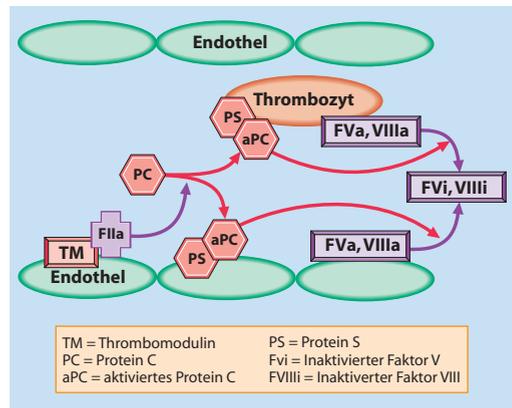


Abb. 1.4: Schematische Darstellung der Gerinnungsinhibition über das Protein-C/S-System.

TM = Thrombomodulin; **PC** = Protein C; **aPC** = aktiviertes Protein C; **PS** = Protein S; **Fvi** = inaktivierter Faktor V; **FVIIIi** = inaktivierter Faktor VIII.

1.5. Fibrinolytisches System

Das fibrinolytische System ist für die Auflösung von Blutgerinnseln zur Wiederherstellung des vasculären Blutflusses verantwortlich und umfasst eine Vielzahl von regulatorischen Serinproteasen und deren Inhibitoren. Dadurch kann es zu einer Rekanalisation eines verschlossenen Gefäßes oder zur Regeneration einer geschädigten Gefäßwand kommen. Ähnlich der Gerinnung bleibt die Fibrinolyse durch entsprechende Regulationsmechanismen lokal auf die Verletzungsstelle beschränkt. Daneben spielt das fibrinolytische System während Wachstums- und Gewebeumbauprozessen in der Auflösung der extrazellulären Matrix, z.B. bei der Implantation der befruchteten Eizelle, Embryogenese, Organogenese, Angiogenese und Immunabwehr eine wichtige Rolle.

Plasminogen bzw. die aktive Form Plasmin ist das zentrale Glykoprotein des fibrinolytischen Systems. Es hat 5 Kringelstrukturen, welche die Interaktion mit anderen Stoffen wie z.B. Fibrin oder Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) bewirken. Das nach der Aktivierung freigesetzte "Aktive Zentrum" ist für die Enzymaktivität verantwortlich.

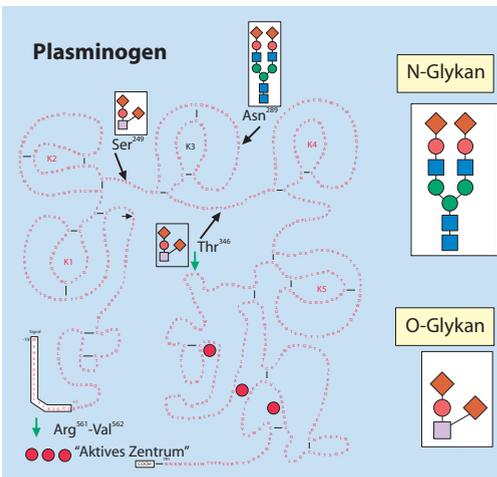


Abb. 1.5: Schematische Darstellung des Plasminogens. Plasminogen besitzt eine N-Glykosylierungsstelle und zwei O-Glykosylierungsstellen. Durch Spaltung einer Aminosäure (Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶²) wird das "Aktive Zentrum" freigesetzt. Plasminogen hat 2 Unterformen (Typ 1 und Typ 2). Plasminogen Typ 1 trägt an der Aminosäure Asn²⁸⁹ ein N-Glykan und die beiden O-Glykane, Plasminogen Typ 2 trägt nur die O-Glykane. Beide Plasminogen-Unterformen kommen im Plasma in ähnlich hoher Konzentration vor.

Plasminogen bindet an Fibrin und wird daher bei der Bildung eines Blutgerinnsels bereits in den Thrombus eingebaut.

Der exogene Gewebe-Plasminogenaktivator (*tissue-type*-Plasminogenaktivator, **t-PA**) wird aus Endothelzellen freigesetzt und kann Plasminogen in Plasmin umwandeln. Plasmin selbst spaltet neben Fibrin noch ein weites Spektrum an Substraten wie z.B. Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII. Die Aktivität von t-PA gegenüber Plasminogen steigt dramatisch in der Gegenwart von Fibrin an, so dass die Aktivierung fast ausschließlich im Bereich des Thrombus erfolgt. Zu den endogenen Plasminogenaktivatoren, die das im Blut kreisende Plasminogen aktivieren, gehören der *urokinase-type*-Plasminogenaktivator (**u-PA**) und die Kontaktfaktoren XIIa, XIa, HMW-Kininogen und Kallikrein. U-PA wird im Gegensatz zu t-PA als inaktive Vorstufe (Prourokinase, *single chain urokinase*-Plasminogenaktivator, scu-PA) überwiegend in nicht-endothelialen Zellen produziert. Die inaktive Vorstufe scu-PA kann durch Plasmin, Kallikrein oder Faktor XIIa in den aktiven u-PA umgewandelt werden.

Während t-PA überwiegend für die Auflösung von Blutgerinnseln verantwortlich ist, hat u-PA eine wichtige Rolle bei Gewebeprozessen (Tumorstadium, Metastasenbildung), Angiogenese, Embryoimplantation, Embryogenese und der Ausbildung von tubulären Strukturen.

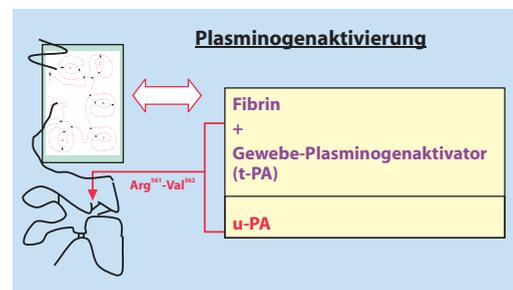


Abb. 1.6: Schematische Darstellung der Plasminogenaktivierung mit t-PA und u-PA. U-PA kann Plasminogen direkt durch die Spaltung der Bindung Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶² aktivieren. T-PA braucht für die Aktivierung Fibrin als Kofaktor, erst durch die Komplexbildung zwischen Fibrin, t-PA und Plasminogen kommt es zur Aktivierung. Daher ist diese Aktivierung an den Ort des Gerinnsels gebunden.

Fibrinolyseinhibitoren können die Plasminogenaktivierung beeinflussen (Plasminogenaktivator-Inhibitor PAI-1 und PAI-2, C1-Inhibitor) bzw. das aktive Plasmin direkt hemmen (α_2 -Antiplasmin, α_2 -Makroglobulin).

PAI-1 ist der wichtigste Inhibitor und inaktiviert sowohl t-PA als auch u-PA. PAI-1 findet man neben dem Plasma in verschiedenen Zellen, u.a. in relativ hoher Konzentration auch in Thrombozyten. PAI-2 inaktiviert überwiegend u-PA und ist nur in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen im Plasma in messbarer Konzentration vorhanden. C1-Inhibitor blockiert die durch die Kontaktfaktoren vermittelte Plasminogenaktivierung.

Der Plasmin-Inhibitor α_2 -Antiplasmin bindet freies Plasmin und bewirkt eine selektive Wirkung von Plasmin im Bereich des Thrombus. Daneben kann Plasmin auch durch α_2 -Makroglobulin inaktiviert werden, dieser Reaktion kommt normalerweise keine signifikante Bedeutung zu. Allerdings ist α_2 -Makroglobulin bei Neugeborenen in erhöhter Konzentration nachweisbar und in dieser Phase auch an der Inaktivierung von Plasmin signifikant beteiligt.

Ein weiterer Plasmin-Inhibitor ist der thrombinaktivierbare Fibrinolyseinhibitor (TAFI). Er wird durch den Thrombin-Thrombomodulinkomplex aktiviert und hemmt die Fibrinolyse, indem er Lysinreste am Fibrinmolekül absplattet und somit die Bindung von Plasminogen und t-PA an Fibrin herabsetzt.

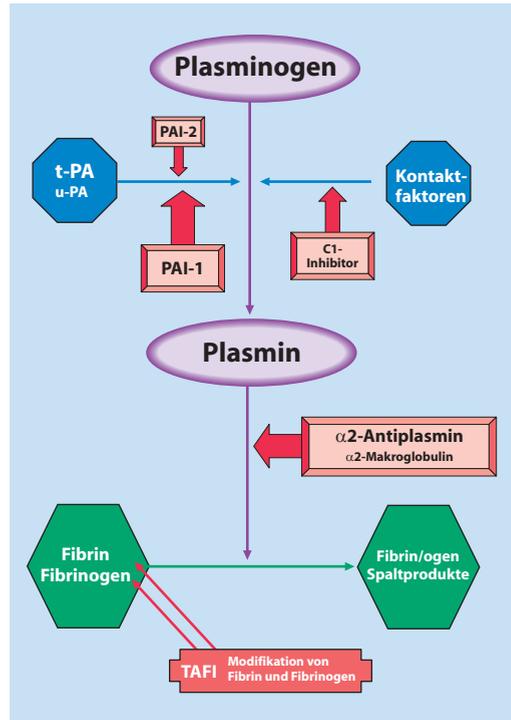


Abb. 1.7: Schematische Darstellung der Fibrinolyse.