

B. Pötzsch (Hrsg.)

K. Madlener (Hrsg.)

Hämostaseologie

2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage

unter Mitarbeit von

M. Gawaz, C. Mannhalter, M. Geiger, H. Langer

B. Pötzsch (Hrsg.)
K. Madlener (Hrsg.)

Begründet von G. Müller-Berghaus

Hämostaseologie

2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage

Mit 198 Abbildungen und 163 Tabellen

unter Mitarbeit von
M. Gawaz, C. Mannhalter, M. Geiger, H. Langer

Prof. Dr. Bernd Pötzsch

Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53105 Bonn

Dr. Katharina Madlener

Kerckhoff Klinik
Benekestraße 2–8
61231 Bad Nauheim

Ihre Meinung interessiert uns: www.springer.com/978-3-642-01543-4

ISBN 978-3-642-01543-4 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

SpringerMedizin

Springer-Verlag GmbH
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. Sabine Hörschele, Heidelberg
Projektmanagement: Cécile Schütze-Gaukel, Heidelberg
Copy Editing: Frauke Bahle, Karlsruhe; Dr. Doortje Cramer-Scharnagl, Edewecht
Layout und Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Satz: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

SPIN: 10782971

Gedruckt auf säurefreiem Papier

2111 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort

Gibt es in den Zeiten der durch das Internet schnellen Verfügbarkeit von Fachartikeln, Review-Artikeln, Guidelines und anderen Informationen eine Notwendigkeit ein Buch zur Hämostaseologie herauszugeben?

Auf den ersten Blick nicht, zumal ein Buch, das aufgrund der Komplexität des Querschnittfachs Hämostaseologie ein Vielautorenbuch sein müsste und das damit fast zwangsläufig den Nachteil einer eingeschränkten Aktualität durch die relativ lange Zeitspanne zwischen der Konzeption und der Auslieferung haben würde.

Nach intensiven Diskussionen haben wir uns für eine Neuauflage entschlossen. Wir glauben, dass kein Review ein derartiges Buch adäquat ersetzen kann. Erleichtert wurde unser Entschluss aber vor allem dadurch, dass es gelang das Herausgeberteam zu erweitern. So konnten wir uns nicht nur fachlich verstärken, sondern die Betreuung der einzelnen Autoren und Themenfelder wesentlich verbessern. Herr Professor Gawaz hat zusammen mit Herrn Privatdozent Langer die Betreuung der thrombozytären und kardiovaskulären Themenfelder übernommen. Ihre Expertise in der plasmatischen Gerinnung und der Fibrinolyse haben unsere Wiener Kolleginnen Frau Professor Mannhalter und Frau Professor Geiger eingebracht und dadurch diese Abschnitte des Buches entscheidend geprägt. Ohne das Engagement des neuen Teams hätten wichtige Fragestellungen im Buch nicht angesprochen werden können.

Dank der Disziplin der Autoren ist es gelungen, den Zeitraum der kompletten Manuskripterstellung in einem noch vertretbaren Rahmen von etwas mehr als zwei Jahren zu halten. Dafür und für die hohe Qualität der einzelnen Beiträge möchten wir uns bei allen Autoren bedanken. Auch dem Team des Springer-Verlages, Frau Dr. Höschele, Frau Schütze-Gaukel, Frau Kiefer und Frau Bahle, danken wir für die gute Zusammenarbeit.

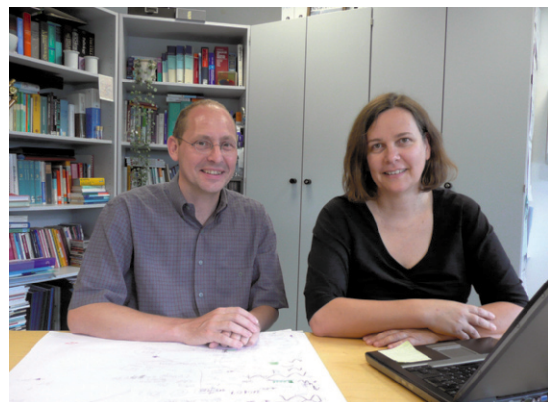
In der Konzeption des Buches wurde darauf geachtet die verschiedenen klinischen Aspekte der Hämostaseologie gleichwertig den Grundlagen des Faches gegenüberzustellen. Um eine schnelle Orientierung zu ermöglichen, steht jedem Kapitel eine kurze Zusammenfassung voran.

Sollten Sie das Buch entgegen unseren Erwartungen nicht in Ihrer wissenschaftlichen oder klinischen Arbeit gebrauchen können, sind vielfältige Alternativen denkbar, wie zum Beispiel:

- als Unterlage bei zu niedrigen Beamern,
- als Wurfgeschöß, falls Ihnen mal die verbalen Argumente ausgehen sollten,
- zum Repräsentieren im Bücherregal.

Sie sehen, die Arbeit am Buch hat auch einfach Spaß gemacht. Natürlich würden wir uns freuen, wenn der alternative Gebrauch des Buches auf wenige singuläre Notfälle beschränkt bleiben würde. Sie können uns Ihre Meinung, Kommentare und natürlich auch Kritikpunkte unter www.gerinnungskonsil.de mitteilen.

Bonn und Bad Nauheim im Herbst 2009
Bernd Pöttsch und Katharina Madlener



Inhaltsverzeichnis

Das Konzept »Hämostaseologie« – Geschichte und Entwicklung	1
<i>G. Müller-Berghaus</i>	

I Einführung

1 Hämostasesystem	7
<i>K. Madlener, B. Pötzsch</i>	
1.1 Thrombozytäre Blutstillung	8
1.2 Plasmatische Blutstillung	8
1.3 Dynamische Regulation der Gerinnungsaktivierung	10
1.4 Fibrinolyse	11

II Zelluläre Hämostase

2 Thrombozytenmorphologie	15
<i>E. Morgenstern</i>	
2.1 Gestalt und Beschaffenheit der Thrombozyten	16
2.2 Periphere Zone	18
2.2.1 Oberfläche und Plasmamembran der Thrombozyten	18
2.2.2 Strukturelle Veränderungen der aktivierten Thrombozyten bei Adhäsion und Aggregation	18
2.3 Strukturelle Zone	20
2.3.1 Zellplasma und Zytoskelett	20
2.3.2 Zytoskelett des ruhenden Thrombozyten	20
2.3.3 Kontraktiler Zytoskelett	20
2.4 Zone der Organellen	21
2.4.1 »Dense tubular system« (DTS)	21
2.4.2 Mitochondrien	22
2.4.3 α -Granula	22
2.4.4 Elektronendichte Granula (»dense bodies«)	22
2.4.5 Lysosomen und Peroxisomen	22
2.4.6 Exozytose	22
2.5 Membransysteme	25
2.5.1 Das oberflächenverbundene Membransystem (SCS)	25
2.5.2 »Coated membranes«	25
2.6 Transportvorgänge	26
2.6.1 Konstitutioneller Transport im ruhenden Thrombozyten	26
2.6.2 Internalisation im aktivierten Thrombozyten	26

3 Thrombozytopenie	29
<i>R. Möhle, H.-G. Kopp, L. Kanz</i>	
3.1 Die Entwicklung der megakaryozytären Zellreihe aus den hämatopoetischen Stammzellen	30
3.1.1 Pluripotente Stammzellen	30
3.1.2 Liniendeterminierte Vorläuferzellen (Progenitoren)	31
3.1.3 Megakaryozytäre Progenitoren	32
3.2 Die Megakaryozytenreifung	32
3.2.1 Von der Vorläuferzelle zum Megakaryozyten	32
3.2.2 Die Endomitose	32
3.2.3 Granula und Membransysteme	33
3.3 Die Freisetzung der Thrombozyten in die Zirkulation	34
3.3.1 Theorien über die Plättchenfreisetzung: Eine 100-jährige Geschichte mit offenem Ende	34
3.3.2 Das »Flussmodell« bzw. die Prothrombozytentheorie	34
3.3.3 Die Fragmentierungstheorie und potenzielle Thrombozytenfreisetzung in der Lunge	35
3.3.4 Thrombozytenfreisetzung: Eine Form der Apoptose?	37
3.4 Regulation der Thrombozytopenie: Zytokine und Chemokine	37
3.4.1 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und andere Zytokine: Die Suche nach dem Thrombopoetin	37
3.4.2 Thrombopoetin (TPO) und c-Mpl	38
3.4.3 Regulation der Thrombozytopenie durch Thrombopoetin und c-Mpl	38
3.4.4 Chemokine	39
3.5 Transkriptionsfaktoren in der Thrombozytopenie	39
3.5.1 Transkriptionsfaktoren kontrollieren die megakaryozytäre Differenzierung und ihre Scheidewege: GATA-1, FOG-1, GATA-2 und PU.1	39
3.5.2 NF-E2: Ein Transkriptionsfaktor der späten Thrombozytopenie	40
4 Das thrombozytäre Transkriptom	43
<i>P. Bugert, H. Klüter</i>	
4.1 RNA in Thrombozyten	44
4.1.1 Die biologische Bedeutung der RNA in Thrombozyten	44
4.1.2 Qualität und Quantität der RNA in Thrombozyten	45
4.2 Moderne Methoden der Transkriptomanalyse	46
4.2.1 Die SAGE-Methode	46

4.2.2	Die Microarray-Analyse	46	7	Thrombozytensekretion	67
4.3	Gentranskripte in Thrombozyten	46		<i>K. Jurk, B. E. Kehrel</i>	
4.3.1	Verteilung der Transkripte in verschiedene Genkategorien	47	7.1	Thrombozytäre Granula	68
4.3.2	Hämostaseologisch relevante Gentranskripte . .	48	7.2	Initiierung	70
4.3.3	Neue Erkenntnisse auf der Basis von Transkriptomdaten	48	7.3	Mechanismen der Exozytose	70
4.4	Limitationen der RNA-Analysen	49	8	Thrombusformation im Blutfluss	73
5	Das thrombozytäre Proteom	51		<i>A. J. Reiningger</i>	
	<i>S. Lindemann</i>		8.1	Initiierung der Thrombusformation in der Zirkulation	74
5.1	Einführung	52	8.1.1	Hämodynamische Grundlagen	74
5.2	Die klassische Proteomanalyse	52	8.1.2	Von-Willebrand-Faktor als Adhäsionsvermittler	75
5.3	Proteomanalyse von thrombozytären Subkompartimenten	53	8.1.3	Thrombozytenform und Dynamik der Translokation unter Strömung	76
5.3.1	Charakterisierung der von Thrombozyten freigesetzten Proteine	54	8.1.4	Scherbelastungsabhängigkeit der Adhäsion und Aggregation	77
5.3.2	Proteomanalyse thrombozytärer »membrane lipid rafts«	54	8.2	Thrombusstabilisierung	77
5.3.3	Analyse thrombozytärer Mikropartikel	55	8.2.1	Reversible Aggregation und Aktivierungs- verstärkung	77
5.3.4	Analyse aktiv translatierter Proteine in Thrombozyten	55	8.2.2	Fibronektin- und vWF-vermittelte Aggregation unter Scherbelastung	78
5.4	Alternative Methoden zur zweidimensio- nalen Gelelektrophorese	55	8.2.3	Aggregatstabilisierung durch Fibrininteraktion	79
5.4.1	Proteomanalyse mit der ICAT-Technologie	56	8.2.4	Gerinnungsaktive, scherinduzierte Mikro- partikel	79
5.4.2	Proteomanalyse mit der COFRADIC- Technologie	56	9	Thrombozytäre Signaltransduktion	81
5.5	Probleme der Proteomanalyse von Thrombozyten	57		<i>S. Offermanns</i>	
5.5.1	Thrombozytenisolation und die damit verbundene Thrombozytenaktivierung	57	9.1	Thrombozytenaktivierung	82
5.5.2	Proteinextraktion	57	9.1.1	Initiierung	82
5.5.3	Reinheit der Thrombozytenisolation	57	9.1.2	Extension	83
5.5.4	Endogene und exogene thrombozyten- assoziierte Proteine	57	9.1.3	Stabilisierung	86
5.5.5	Peptidsequenzanalyse	57	9.2	Thrombozyteninhibition	86
5.5.6	Proteindatenbanken	57	10	Mikropartikel	89
5.6	Empfehlungen für die thrombozytäre Proteomanalyse	58		<i>W. Lösche</i>	
6	Thrombozytenadhäsion und -aggregation	61	10.1	Bildung	90
	<i>H. F. Langer, M. Gawaz</i>		10.2	Struktur	91
6.1	Vermittelnde Rezeptoren	62	10.3	Nachweis	91
6.1.1	Integrine	62	10.4	Funktion und pathophysiologische Bedeutung	91
6.1.2	Leucinreiche Rezeptoren	63	10.4.1	Hämostase und Thrombose	92
6.1.3	Rezeptoren des Immunglobulintyps	63	10.4.2	Entzündung und Immunreaktionen	93
6.1.4	Selektine	63	10.4.3	Proliferation, Angiogenese und Tumor- metastasierung	93
6.1.5	Verschiedene transmembrane Rezeptoren (»seven transmembrane receptors«)	63	10.4.4	Klinische Situationen mit erhöhtem PMP-Plasmaspiegel	94
6.2	Initiierung	63	11	Endothelzellen	97
6.3	Feste Adhäsion	64		<i>J. Steffel, Th. F. Lüscher</i>	
6.4	Stabilisierung	64	11.1	Einleitung	98
			11.2	Das Endothel als Regelement der vaskulären Homöostase	98
			11.3	Interaktion von Endothel und Thrombozyten	99

11.4	Endothelialer Tissue Factor: Induktion und Funktion	100	16	Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren	159
11.5	Gewebeplasminogenaktivator und Plasminogenaktivatorinhibitor-1	102		<i>K. T. Preissner</i>	
12	Monozyten und Leukozyten	105	16.1	Die Vitamin-K-abhängigen Faktoren VII, IX, X und II	160
	<i>Ch. Weber</i>		16.1.1	Biosynthese und Prozessierung	160
12.1	Tissue-Factor-Expression	106	16.1.2	Vitamin-K-Antagonisten	161
12.2	Mikropartikel	107	16.2	Faktor VII/VIIa	161
12.3	Aktivierung	107	16.2.1	Struktur	161
12.4	Zytokine	109	16.2.2	Aktivierung und Regulation	161
13	Erythrozyten	113	16.2.3	Genmutationen, Mangelerscheinungen, Gen-Knockout	162
	<i>Th. Wieder, F. Lang</i>		16.2.4	Zelluläre Funktionen und Therapie	162
13.1	Struktur der Erythrozyten	114	16.3	Faktor IX/IXa	162
13.2	Funktion der Erythrozyten	114	16.3.1	Struktur, Aktivierung und Regulation	162
13.2.1	Signaltransduktion	116	16.3.2	Genmutationen, Mangelerscheinungen, Gen-Knockout	163
13.2.2	Stressinduzierter Erythrozytentod	116	16.3.3	Regulation und Therapien	163
13.2.3	Seneszenz	118	16.4	Faktor X/Xa	163
			16.4.1	Struktur, Aktivierung und Regulation	163
			16.4.2	Genmutationen, Mangelerscheinungen, Gen-Knockout	164
			16.4.3	Zelluläre Funktionen	164
			16.5	Faktor II/IIa (Prothrombin/Thrombin)	164
			16.5.1	Prothrombin: Struktur, Aktivierung	164
			16.5.2	Prothrombin: Genmutationen, Gen-Knockout	165
			16.5.3	Thrombin: Struktur und Funktionen	165
			16.5.4	Thrombinregulation	166
			17	Vitamin K-Zyklus, VKORC1 und die molekularen Mechanismen der oralen Antikoagulation	169
				<i>M. Watzka, J. Oldenburg</i>	
14	Regulation der plasmatischen Gerinnungskaskade	123	17.1	Historie	170
	<i>K. T. Preissner</i>		17.2	Chemische Struktur, Herkunft und Resorption des Vitamin K	170
14.1	Reaktionen in der primären Phase der Hämostase	124	17.3	Der Vitamin-K-Zyklus	170
14.2	Aktivierung, Propagierung und Kontrolle der Blutgerinnung	125	17.3.1	γ -Glutamylcarboxylase	171
14.2.1	Aktivierung	125	17.3.2	Vitamin-K-Epoxid-Oxidoreduktase	172
14.2.2	Propagierung	125	17.4	Physiologische Rolle der Vitamin-K-abhängigen Proteine	173
14.2.3	Antikoagulatorische Kontrolle	126	17.4.1	Koagulation	173
14.2.4	Serinproteaseinhibitoren	126	17.4.2	Kalziumhomöostase	173
14.2.5	Proteaseaktivierbare Rezeptoren	126	17.5	Vom Vitamin-K-Zyklus beeinflusste klinische Phänotypen	173
15	Tissue Factor Pathway	129	17.5.1	VKCFD	173
15.1	Tissue Factor (TF)	130	17.5.2	Pseudoxanthoma-elasticum-ähnliche Phänotypen	174
	<i>I. Ott</i>		17.5.3	Erworbene Formen einer Vitamin-K-Defizienz	174
15.1.1	Molekülstruktur und Biochemie	130	17.6	Cumarinbasierte Antikoagulation	175
15.1.2	Physiologie	134	17.6.1	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der cumarinbasierten oralen Antikoagulanzen	175
15.1.3	Pathophysiologie	140	17.6.2	Cumarinsensitivität	176
15.2	Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)	146			
	<i>B. A. Steppich, I. Ott</i>				
15.2.1	Struktur	146			
15.2.2	Funktion	147			
15.2.3	Molekularbiologie	148			
15.2.4	Physiologie	151			
15.2.5	Pathophysiologie	154			
15.2.6	TFPI-2	155			

III Das plasmatische Gerinnungssystem

17.6.3	Cumarinresistenz	177	21	Fibrinogen und Fibrin	213
17.6.4	Neue Dosisalgorithmen	177		<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
17.6.5	Paradigmenwechsel in der oralen Anti- koagulation: neue Einblicke der gleichzeitigen Gabe von Vitamin K und Cumarinen	178	21.1	Molekülstruktur und Biosynthese des Fibrinogens	214
18	Faktoren V und VIII	181	21.2	Fibrinbildung	214
	<i>J. Müller</i>		21.3	Fibrinogen-Zell- und Fibrinogen-Protein- Interaktionen	215
18.1	Biosynthese, Struktur und Vorkommen	182	21.3.1	Fibrin und Thrombozyten	215
18.1.1	Biosynthese, Struktur und Vorkommen von Faktor V	182	21.3.2	Fibrin und Zellen des inflammatorischen Systems	216
18.1.2	Biosynthese, Struktur und Vorkommen von Faktor VIII	184	21.3.3	Fibrin und Endothelzellen	217
18.2	Aktivierung, Funktion und Inaktivierung	184	21.3.4	Fibrin und Fibroblasten	217
18.2.1	Aktivierung, Funktion und Inaktivierung von Faktor V	184	21.3.5	Fibrin-Protein-Interaktionen	217
18.2.2	Aktivierung, Funktion und Inaktivierung von Faktor VIII	185	21.4	Fibrin(ogen)varianten	217
18.3	FV- und FVIII-Mangelerkrankungen	187	21.5	Fibrinogenmangel	218
18.3.1	FVIII-Mangel (Hämophilie A)	187	22	Faktor XIII	219
18.3.2	FV-Mangel	187		<i>V. Schroeder, H.-P. Kohler</i>	
18.3.3	Kombinierter FV/FVIII-Mangel	187	22.1	Struktur und Vorkommen	220
18.3.4	FV und FVIII als thrombophile Risikofaktoren	187	22.2	Funktion	220
19	Faktor XI	191	22.2.1	Aktivierung von FXIII	220
	<i>P. Hopmeier</i>		22.2.2	Physiologische Aufgaben	222
19.1	Einleitung	192	22.3	Molekularbiologie	222
19.2	Molekularer Aufbau	192	22.3.1	Lokalisation der beiden FXIII-Gene	222
19.2.1	Die Apple-Domänen	193	22.3.2	Die kongenitale FXIII-Mangelerkrankung	222
19.2.2	Die leichte Kette	194	22.3.3	Polymorphismen im Gen der FXIII-A- Untereinheit	224
19.3	Aktivierung von Faktor XI	194	23	Von-Willebrand-Faktor und ADAMTS13	227
19.4	Funktion von Faktor XI	196		<i>R. Schneppenheim, U. Budde</i>	
19.5	Hemmung von Faktor XIa	196	23.1	Biosynthese	228
19.6	Genetik von Faktor XI	197	23.1.1	Molekulare Genetik	228
19.7	Faktor-XI-Mangel	197	23.1.2	Multimerbildung und zelluläres Processing	228
19.7.1	Genetik	197	23.1.3	Glykosylierung und andere posttranslationale Modifikationen	229
19.7.2	Klinik	198	23.2	Sekretion	230
19.7.3	Therapie	198	23.3	Plasmatische Prozessierung	231
19.8	Erhöhte F XI-Spiegel	199	23.4	Funktionen des vWF	231
19.8.1	Venöses Thromboserisiko	199	23.4.1	Interaktion mit Thrombozyten und Kollagen	231
19.8.2	Arteriell Thromboserisiko	199	23.4.2	Transportprotein für Faktor VIII und Osteo- protegerin	231
20	Kontaktfaktoren	203	23.5	Abbaumechanismen	232
	<i>Th. Renné</i>		23.6	ADAMTS13	232
20.1	Biochemie der Kontakphasenproteine	204	23.6.1	Einleitung	232
20.1.1	Faktor XII	205	23.6.2	Funktion	233
20.1.2	Kininogen	206	23.6.3	Molekulare Genetik	234
20.1.3	Plasmakallikrein	207	24	Phospholipide und phospholipidbindende Proteine	237
20.1.4	Kinine	208		<i>W. Schöfler</i>	
20.2	Kontakphasenaktivierung	209	24.1	Phospholipide	238
20.3	Defizienzen an Kontakphasenproteinen	209	24.1.1	Struktur der Phospholipide	238
20.4	Funktion der Kontakphasenproteine bei der Thrombusbildung	210	24.2	Funktion von Phospholipiden	238
			24.3	Phospholipidbindende Proteine	241

24.3.1	Annexin V	241	27.1.2	Gewebeplasminogenaktivator (t-PA)	271
24.3.2	β_2 -Glykoprotein I	241	27.1.3	Urokinase (u-PA)	271
24.3.3	Protein C	243	27.2 Proteaseinhibitoren	272	
24.3.4	Protein S	243	27.2.1	Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1)	272
24.3.5	Prothrombin	244	27.2.2	Plasminogenaktivatorinhibitor 2 (PAI-2)	273
25	Thrombomodulin-Protein-C-System und Protein Z	245	27.2.3	α_2 -Antiplasmin (SERPINF2)	273
	<i>I. A. Vinnikov, P. P. Nawroth, B. Isermann</i>		27.2.4	Unspezifische Inhibitoren des fibrinolytischen Systems	274
25.1	Struktur und Molekularbiologie	246	27.3	»Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor« (TAFI)	275
25.1.1	Protein C	246	27.4	Zelluläre Rezeptoren	275
25.1.2	Protein S	248	27.4.1	Urokinaserezeptor (u-PAR)	275
25.1.3	Thrombomodulin	248	27.4.2	Plasminogenrezeptoren und -bindungsstellen	277
25.1.4	Endothelialer Protein-C-Rezeptor	249	28	Funktion des fibrinolytischen Systems im Nervensystem und intravasale Fibrinolyse	279
25.1.5	Protein Z	250		<i>J. Wojta</i>	
25.1.6	Protein-Z-abhängiger Proteaseinhibitor	250	28.1	Rolle von t-PA im Gehirn	280
25.2	Funktion und Epigenetik	251	28.1.1	Einleitung	280
25.2.1	Thrombomodulin-Protein-C-, Protein-Z/ ZPI-Systeme und Gerinnungskontrolle	251	28.1.2	Physiologische Rolle von t-PA im Zentralnervensystem	280
25.2.2	Thrombomodulin-Protein-C-System und Reproduktion	251	28.1.3	Pathologische Rolle von t-PA im Zentralnervensystem	281
25.2.3	Zytoprotektive Effekte des Thrombomodulin- Protein-C-Systems	252	28.1.4	Serpine und t-PA im Zentralnervensystem	282
25.2.4	Neue Funktionen des Thrombomodulin- Protein-C-Systems	254	28.2	Wechselwirkung einzelner Faktoren mit Endothelzellen	284
25.2.5	Zusammenfassung	255	28.2.1	Einleitung	284
26	Antithrombin, Heparinkofaktor II und Protein-C-Inhibitor	259	28.2.2	Endothelzellen und t-PA	284
	<i>C. Jackson</i>		28.2.3	Endothelzellen und PAI-1	285
	<i>Deutsch von K. Madlener und B. Pötzsch</i>		28.2.4	Plasminogenaktivierung an der Endothelzell- oberfläche	286
26.1	Serpine	260	28.2.5	Die intravaskuläre Fibrinolyse und Knockout- Mausmodelle	286
26.1.1	Molekulare Struktur	260	29	Extravasale Proteolyse: Funktion und Interaktion der Faktoren des fibrinolytischen Systems	289
26.1.2	Das Grundprinzip der Proteaseninaktivierung durch Serpine	261		<i>B. R. Binder, G. W. Prager</i>	
26.1.3	Einfluss von Heparin auf die Serpinwirkung	263	29.1	Wechselwirkungen einzelner Faktoren	290
26.2	Antithrombin: SERPINC1	264	29.1.1	Urokinaserezeptor (u-PAR) und Urokinase (u-PA)	290
26.3	Heparinkofaktor II (HCII): SERPIND1	265	29.1.2	Matrix-u-PAR-Interaktionen: Vitronektin und Integrine	290
26.4	Protein-C-Inhibitor: SERPINAS5	265	29.1.3	Interaktionen von u-PAR mit den Signaltrans- duktionsrezeptoren EGFR und GPCR	291
26.5	α1-Proteaseinhibitor: SERPINA1	265	29.1.4	Interaktion von u-PAR mit Modulatoren	291
26.6	Protein-Z-abhängiger Proteaseinhibitor: SERPINA10	265	29.1.5	Zellsignaltransduktion und u-PAR	291
			29.2	Plasminogenaktivierung bei Zellmigration, Angiogenese, Tumorwachstum und -metastasierung	293
			29.2.1	Das u-PAR-u-PA-PAI-1-System in der extra-/ perizellulären Proteolyse	293
			29.2.2	Das u-PAR-u-PA-PAI-1-System und seine Rolle im Gefäßsystem	293
IV Das fibrinolytische System					
27	Komponenten des fibrinolytischen Systems	269			
	<i>M. Geiger</i>				
27.1	Serinproteasen	270			
27.1.1	Plasminogen/Plasmin	270			

29.2.3 Das u-PAR-u-PA-PAI-1-System und seine Rolle bei Tumorwachstum und Metastasierung 296

V Hämostasestörungen

30 Hämorrhagische Diathesen 303

30.1 Einleitung 304
B. Pötzsch, K. Madlener

30.2 Thrombozytenbildungs-, Abbau- und Verteilungsstörungen 306
V. Kiefel

30.2.1 Thrombozytopenie bei eingeschränkter Thrombozytopoese 307

30.2.2 Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Verteilungsstörungen 308

30.2.3 Thrombozytopenie infolge eines beschleunigten Abbaus oder Verbrauchs 308

30.2.4 Medikamenteninduzierte Immunthrombozytopenie 315

30.3 Thrombozytopathien 319
K. Selleng, A. Greinacher

30.3.1 Hereditäre Thrombozytopathien 325

30.3.2 Erworbene Thrombozytopathien 332

30.4 Angeborener Faktorenmangel 335
J. Oldenburg, K. Madlener, B. Pötzsch

30.4.1 Hämophilie A/Faktor-VIII-Mangel und Hämophilie B/Faktor-IX-Mangel 336

30.4.2 Faktor-VII-, Faktor-X- und Faktor-II-Mangel 338

30.4.3 Kombiniertes Mangel an den Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X 340

30.4.4 Faktor-V-Mangel 340

30.4.5 Kombiniertes Mangel an Faktor V und VIII 341

30.4.6 Faktor-XI-Mangel 341

30.4.7 Mangel an Kontaktfaktoren 342

30.4.8 Fibrinogenmangel 342

30.4.9 Faktor-XIII-Mangel 344

30.4.10 Ausblick 345

30.5 Hemmkörperhämophilie 346
J. Oldenburg, H.-H. Brackmann

30.5.1 Hemmkörperhämophilie durch FVIII-Autoantikörper – erworbene Hemmkörperhämophilie 346

30.5.2 Hemmkörperhämophilie durch Alloantikörper – Hemmkörperhämophilie des Hämophilen 350

30.6 Von-Willebrand-Erkrankung 355
R. Schneppenheim, U. Budde

30.6.1 Hereditäre Von-Willebrand-Erkrankung 356

30.6.2 Erworbene Von-Willebrand-Erkrankung (evWE) 360

30.7 Hyperfibrinolyse 364
B. Pötzsch

30.8 Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie 368
M. Schindewolf, E. Lindhoff-Last

30.9 Hepatische, urämische und malignom-assoziierte Gerinnungsstörungen 373
B. Pötzsch, K. Madlener

30.9.1 Hepatische Gerinnungsstörungen 374

30.9.2 Urämische Gerinnungsstörung 376

30.9.3 Leukämische Gerinnungsstörungen 378

30.9.4 Gerinnungsstörungen durch solide Tumoren . . . 379

30.10 Verlust- und Dilutionskoagulopathie 380
M. Spannagl

30.11 Medikamenteninduzierte und artifizielle Blutungen 385
B. Pötzsch, K. Madlener

30.11.1 Medikamenteninduzierte Blutungen 385

30.11.2 Artifizielle Blutungen 388

30.11.3 Passive Blutungen 388

31 Venöse Thromboembolien 391

31.1 Pathogenese und Risikofaktoren der venösen Thrombose 392
P. A. Kyrle, S. Eichinger

31.1.1 Hereditäre thrombophile Risikofaktoren 395
P. A. Kyrle, S. Eichinger

31.1.2 Antiphospholipidsyndrom 404
P. Quehenberger, I. Pabinger-Fasching

31.1.3 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) . . . 408
A. Greinacher, N. Lubenow

31.1.4 Venöse Thromboembolie und Schwangerschaft . . 415
I. Pabinger-Fasching

31.1.5 Thrombophilie und Hormone 421
B. Pötzsch, K. Madlener

31.1.6 Exogene thrombophile Risikofaktoren 425
S. Haas

31.2 Beinvenenthrombose 430
B. Pötzsch, E. Rabe

31.2.1 Pathogenese 430

31.2.2 Klinik 431

31.2.3 Diagnostik 431

31.2.4 Therapie 434

31.2.5 Sekundärprophylaxe 437

31.2.6 Primärprophylaxe 438

31.3 Thrombosen an seltenen Lokalisationen 442
E. Stolz

31.3.1 Sinus- und Hirnvenenthrombosen 442

31.3.2 Mesenterialvenen-, Pfortader- und Lebervenenthrombosen 446

31.3.3 Armvenenthrombosen (Paget-von-Schrötter-Syndrom) 448

31.4 Akute Lungenembolie 449
S. Konstantinides

31.4.1 Pathogenese und Risikofaktoren 449

31.4.2	Klinik und Diagnostik	450	33.1.5	Zusammenfassung	521
31.4.3	Therapie	454	33.2 Thrombophlebitis		523
31.4.4	Primärprävention der Lungenembolie	458	<i>D. Zgouras, E. Lindhoff-Last</i>		
32 Arterielle Thromboembolien		461	33.2.1	Definition	523
32.1 Risikofaktoren und Prophylaxe		462	33.2.2	Pathogenese	524
32.1.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	462	33.2.3	Klinik	526
	<i>H. F. Langer, M. Gawaz</i>		33.2.4	Diagnostik	526
32.1.2	Arterielle thrombophile Risikofaktoren	465	33.2.5	Therapie	527
	<i>R. B. Zotz</i>		34 Komplexe Gerinnungsstörungen		529
32.1.3	Prinzip der Primär- und Sekundärprophylaxe	477	34.1 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom und andere thrombotische Mikroangiopathien		530
	<i>K. Schrör</i>		<i>B. Lämmle, J. A. Kremer Hovinga</i>		
32.2 Ischämischer Hirninfarkt		482	34.1.1	Historische Aspekte, Terminologie	530
	<i>D. Sander</i>		34.1.2	Pathophysiologie der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA)	531
32.2.1	Definition und Epidemiologie	482	34.1.3	Klinik und Diagnostik	536
32.2.2	Pathophysiologie und Diagnostik	482	34.1.4	Therapie und Verlauf	537
32.2.3	Therapie	483	34.1.5	Ausblick	538
32.2.4	Primär- und Sekundärprävention	484	34.2 HELLP-Syndrom		542
32.3 Akutes Koronarsyndrom		488	<i>W. Rath</i>		
	<i>A. E. May</i>		34.2.1	Definition	542
32.3.1	Allgemeine Maßnahmen und Primärtherapie	488	34.2.2	Pathogenese	542
32.3.2	Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung	490	34.2.3	Klinik	543
32.3.3	Therapie des akuten Koronarsyndroms mit ST-Hebung	491	34.2.4	Diagnostik	543
32.3.4	Primär- und Sekundärprophylaxe	492	34.2.5	Differenzialdiagnostik	544
32.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)		495	34.2.6	Mütterliche Morbidität und Mortalität	545
	<i>J. Stock, B. Balletshofer</i>		34.2.7	Kindliche Mortalität und Morbidität	546
32.4.1	Definition	496	34.2.8	Therapie	546
32.4.2	Epidemiologie	496	34.2.9	Prognose	547
32.4.3	Pathophysiologie	496	34.3 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)		549
32.4.4	Ätiologie	496	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>		
32.4.5	Klinik	497	34.3.1	Pathophysiologie	549
32.4.6	Differenzialdiagnose des Extremitätenschmerzes	499	34.3.2	Klinik	551
32.4.7	Diagnostik	499	34.3.3	Diagnostik	552
32.4.8	Therapie	502	34.3.4	Therapie	553
32.4.9	Prognose	506	34.4 Myeloproliferative Erkrankungen		556
32.5 Arterielle Thromboembolien an seltenen Lokalisationen		507	<i>E. Lengfelder</i>		
	<i>H. F. Langer, M. Gawaz</i>		34.4.1	Einleitung und Definition	556
32.5.1	Zentralarterienverschluss	507	34.4.2	Pathogenese	556
32.5.2	Mesenterialarterieninfarkt	508	34.4.3	Klinik und Diagnostik	557
32.5.3	Nierenarterieninfarkt	508	34.4.4	Therapie	560
32.5.4	Milzinfarkt	509	34.5 Venocclusive disease (VOD)		563
33 Vaskulitis, Thrombophlebitis		511	<i>T. Neuhaus, D. U. Bayraktar</i>		
33.1 Systemische Vaskulitiden		512	34.5.1	Definition	563
	<i>U. Müller-Ladner</i>		34.5.2	Pathogenese und Pathophysiologie	563
33.1.1	Epidemiologie und Geschichte	512	34.5.3	Risikofaktoren	564
33.1.2	Pathophysiologie und Klassifikation	513	34.5.4	Klinik und Diagnostik	565
33.1.3	Klinik	514	34.5.5	Prophylaxe	566
33.1.4	Therapie	519	34.5.6	Therapie	567

VI Hämostasestörungen im Kindesalter

35	Hämorrhagische Diathesen im Kindesalter	573
	<i>B. Zieger</i>	
35.1	Entwicklung des Gerinnungssystems	574
35.2	Blutungen	574
35.2.1	Intrakranielle Blutungen bei Frühgeborenen	575
35.2.2	Intrakranielle Blutungen bei Reifgeborenen	575
35.2.3	Blutungen bei kongenitalen Gerinnungsstörungen	575
35.2.4	Blutungen bei erworbenen Gerinnungsstörungen	576
35.2.5	Komplexe Gerinnungsstörungen	577
36	Thromboembolische Erkrankungen bei Neugeborenen und Kindern	581
	<i>U. Nowak-Göttl, C. Bidlingmaier, K. Kurnik</i>	
36.1	Einleitung	582
36.2	Lokalisation von Thrombosen im Kindesalter	583
36.3	Bildgebende Verfahren	584
36.4	Einfluss prothrombotischer Risikofaktoren	584
36.5	Laborchemische Untersuchungen	584
36.6	Behandlungsmöglichkeiten akuter Thrombosen im Kindesalter	586
36.7	Sekundärprophylaxe und Dauer der Therapie	587
36.7.1	Venöse Thrombose	587
36.7.2	Perioperative Thromboseprophylaxe	587
36.7.3	Arterielle Thrombosen	587
37	Purpura fulminans und andere komplexe Gerinnungsstörungen bei Kindern	591
	<i>A. Veldman</i>	
37.1	Purpura fulminans	592
37.1.1	Definition und Pathogenese	592
37.1.2	Diagnostik	592
37.1.3	Therapie	593
37.2	HUS und TTP im Kindesalter	597
37.2.1	HUS	598
37.2.2	TTP und kongenitale TTP	598
37.3	Plasmaaustausch bei Kleinkindern	599

VII Das hämostaseologische Konsil

38	Präoperative Hämostasediagnostik	603
	<i>J. Koscielny</i>	
38.1	Zielsetzung	604
38.2	Blutungsanamnese und Laborparameter	604
38.3	Vorgehen bei Risikopatienten	605
38.4	Behandlungsstrategien	606
39	Operationsplanung bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese	609
	<i>J. Koscielny</i>	
39.1	Risikobewertung	610
39.2	Operative und postoperative Führung	610
39.2.1	Wahl des Krankenhauses	612
39.2.2	Dosierungen	612
39.2.3	Monitoring	612
39.2.4	Wahl des Anästhesieverfahrens	612
40	Intra- und postoperative Gerinnungsstörungen	615
	<i>C. von Heymann</i>	
40.1	Erworbene Gerinnungsstörungen	616
40.1.1	Thrombozytär bedingte Gerinnungsstörungen	616
40.1.2	Plasmatische Gerinnungsstörungen	618
40.1.3	Kofaktoren der Hämostase	620
40.1.4	Algorithmus zur Therapie unerwarteter perioperativer Blutungen	620
41	Unklare Thrombozytopenie	625
	<i>V. Kiefel</i>	
41.1	Ursachen für die Entstehung einer Thrombozytopenie	626
41.2	Diagnostik	626
41.2.1	Anamnese, begleitende Symptome	626
41.2.2	Diagnostische Verfahren	628
41.3	Therapie	629
41.3.1	Thrombozytentransfusion	629
41.3.2	Sonstige therapeutische Maßnahmen	629
42	Antikoagulation von kritisch kranken Patienten	631
	<i>B. Pöttsch, K. Madlener</i>	
42.1	Thromboseprophylaxe	632
42.2	Thrombosetherapie	633
42.3	Antikoagulationsmanagement bei extrakorporalen Behandlungsverfahren	634
42.4	Heparininduzierte Thrombozytopenie	634

43	Antikoagulation in der Kardiochirurgie . . .	637	46	Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen auf hämostaseologisch wirksame Medikamente	663
	<i>A. Koster, W. Dietrich, F. C. Rieß</i>			<i>K. Scherer, D. A. Tsakiris, A. J. Bircher</i>	
43.1	Einleitung	638	46.1	Einleitung	664
43.2	Pathophysiologie des Gerinnungssystems während des CPB	638	46.2	Hämostaseologisch wirksame Medikamente	664
43.3	Antikoagulation am kardiopulmonalen Bypass	639	46.2.1	Heparine	664
43.3.1	Heparinmanagement und Monitoring	639	46.2.2	Hirudine	666
43.3.2	Antagonisierung der Heparinwirkung	639	46.2.3	Cumarinderivate	667
43.3.3	Heparinresistenz	640	46.2.4	Plättchenaggregationshemmer	667
43.3.4	Alternativen zur Antikoagulation mit Heparin am CPB	640	46.2.5	Rekombinante und synthetische Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren	668
43.4	Pharmakologische Strategien zur Hemmung der Gerinnungsaktivierung am CPB	640	46.2.6	Dextrane und Hydroxyethylstärke	668
43.4.1	Heparinbeschichtung	640	46.3	Diagnostisches Vorgehen und allergologische Abklärungen	669
43.4.2	Antifibrinolytika und Desmopressin	641	46.4	Kreuzreaktionen und Behandlungsalternativen	670
43.5	Operationen unter der präoperativen Therapie mit Inhibitoren der Thrombozytenaggregation	641	46.5	Toleranzinduktion	670
43.6	Antikoagulation bei OPCAB-Eingriffen . . .	642	46.5.1	Praktische Empfehlungen	671
43.7	Antikoagulation bei Patienten mit heparin-induzierter Thrombozytopenie	642	47	Gerinnungsselbstmanagement der oralen Antikoagulation	675
43.7.1	Patienten ohne aktuellen HIT-Antikörper-Nachweis	643		<i>A. Bernardo</i>	
43.7.2	Patienten mit aktuellem HIT-Antikörper-Nachweis	643	47.1	Einleitung	676
43.8	Management von Blutungskomplikationen	643	47.2	Point-of-Care-Test	676
44	Bridging von oralen Antikoagulanzen . . .	647	47.3	Gerinnungsselbstmanagement	677
	<i>H. Omran, C. Hammerstingl</i>		47.3.1	Patientenschulung	677
44.1	Hintergrund der Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten	648	47.3.2	Kostenübernahme	678
44.2	Problematik der Umstellung der oralen Antikoagulation	649	47.4	Therapeutische Zielbereiche	679
44.3	Einschätzung des Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen	649	47.5	Evidenz	679
44.4	Einschätzung des Thromboserisikos bei operativen Eingriffen	650	48	Thrombosen und Gefäßverschlüsse trotz antithrombotischer Therapie	681
44.5	Durchführung	651		<i>T. Geisler, M. Gawaz</i>	
44.5.1	Bridging mit unfractioniertem Heparin	651	48.1	Einleitung	682
44.5.2	Bridging mit niedermolekularem Heparin	651	48.2	Suboptimales Ansprechen auf ASS	682
45	Stent und Operation	657	48.2.1	Prävalenz und Einflussfaktoren	682
	<i>T. Geisler, M. Gawaz</i>		48.2.2	Klinische Bedeutung	682
45.1	Klinische Problematik	658	48.3	Suboptimales Ansprechen auf Clopidogrel	684
45.2	Antithrombozytäre Therapie	660	48.3.1	Prävalenz und Einflussfaktoren	684
45.2.1	Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern in der perioperativen Phase	660	48.3.2	Messmethoden	684
			48.3.3	Klinische Bedeutung	686
			48.4	Therapeutische Alternativen	686
			49	Thrombolytische Therapie im Kindesalter	689
				<i>H.-J. Hertfelder</i>	
			49.1	Einleitung	690
			49.2	Indikationen	690
			49.3	Kontraindikationen	691
			49.4	Durchführung der Lysetherapie	691
			49.4.1	Lokale versus systemische Thrombolyse	691
			49.4.2	Auswahl des Thrombolytikums	691

49.4.3	Dosierungsschemata	691	50.6.1	Präparate	733
49.4.4	Dauer der Lysetherapie	692	50.6.2	Indikationen	734
49.4.5	Begleitende Antikoagulation	692	50.6.3	Management des refraktären Patienten	736
49.4.6	Maßnahmen zur Stabilisierung des Gerinnungspotenzials	693	50.6.4	Nebenwirkungen	738
49.4.7	Monitoring	693	50.6.5	Dokumentationspflicht	739

VIII Medikamente

50	Hämostyptika	697	51	Antikoagulation	749
50.1	DDAVP	698	51.1	Heparine und andere Glykoanti-koagulanzen	750
	<i>J. Koscielny</i>			<i>S. Alban</i>	
50.1.1	Substanzklasse und Präparate	698	51.1.1	Substanzklassen und Präparate	750
50.1.2	Wirkmechanismus	698	51.1.2	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	756
50.1.3	Indikationen	699	51.1.3	Indikationen	766
50.1.4	Dosierung und Applikation	700	51.1.4	Dosierung und Applikation	769
50.1.5	Monitoring	701	51.1.5	Nebenwirkungen	774
50.1.6	Nebenwirkungen	701	51.2	Direkte Thrombin- und FXa-Inhibitoren	779
50.2	Antifibrinolytika	703		<i>G. Nowak</i>	
	<i>C. Jámbar, C. F. Weber</i>		51.2.1	Substanzklassen und Präparate	779
50.2.1	Substanzklasse und Präparate	703	51.2.2	Direkte Thrombininhibitoren	781
50.2.2	Wirkmechanismus	704	51.2.3	Direkte FXa-Inhibitoren	786
50.2.3	Dosierung und Applikation	705	51.3	Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K	789
50.2.4	Nebenwirkungen	706		<i>H. Seidel, M. Watzka, J. Oldenburg</i>	
50.2.5	Indikationen	706	51.3.1	Substanzklassen und Präparate	789
50.2.6	Operative Medizin	707	51.3.2	Wirkmechanismus	790
50.2.7	Nicht operative Medizin	709	51.3.3	Indikationen	790
50.2.8	Monitoring	709	51.3.4	Dosierung und Applikation	791
50.3	Plasma	711	51.3.5	Nebenwirkungen	792
	<i>P. Hellstern</i>		52	Antiaggregatorische Therapie	795
50.3.1	Präparate	711		<i>K. Schrör</i>	
50.3.2	Indikationen	712	52.1	Wirkungsmechanismen	796
50.3.3	Dosierung und Applikation	715	52.1.1	Acetylsalicylsäure	797
50.3.4	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	716	52.1.2	Thienopyridine	797
50.3.5	Dokumentationspflicht	716	52.1.3	GP-IIb-IIIa-Rezeptorantagonisten	797
50.4	Faktorenkonzentrate	718	52.2	Indikationen	798
	<i>P. Hellstern</i>		52.2.1	Acetylsalicylsäure	798
50.4.1	Präparate	718	52.2.2	Thienopyridine	798
50.4.2	Herstellungsverfahren	719	52.2.3	GP-IIb-IIIa-Antagonisten	798
50.4.3	Indikationen	720	52.3	Dosierung und Applikation	798
50.4.4	Dosierung und Applikation	722	52.3.1	Acetylsalicylsäure	798
50.4.5	Nebenwirkungen	723	52.3.2	Thienopyridine	798
50.4.6	Dokumentationspflicht	723	52.3.3	GP-IIb-IIIa-Antagonisten	798
50.5	Aktivierte Gerinnungsfaktoren	725	52.4	Nebenwirkungen	798
	<i>C. von Heymann</i>		52.4.1	Acetylsalicylsäure	799
50.5.1	Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)	725	52.4.2	Thienopyridine	799
50.5.2	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)	730	52.4.3	GP-IIb-IIIa-Antagonisten	799
50.6	Thrombozytenkonzentrate	733	52.5	»Resistenz«	800
	<i>A. Greinacher</i>				

53 Fibrinolytika	801		
<i>M. Schwarz, C. Bode</i>			
53.1 Fibrinolytische Substanzen	802	56.2.1 Entnahmegefäße und Zitratlösungen	829
53.1.1 Streptokinase	802	56.2.2 Entnahmebedingungen	829
53.1.2 Urokinase	803	56.2.3 Probentransport und Probenlagerung	830
53.1.3 APSAC (Anistreplase)	803	56.2.4 Zentrifugation	830
53.1.4 rt-PA (Alteplase)	803	56.3 Analytik	831
53.1.5 r-PA (Retepase)	804	56.3.1 Messprinzipien der Hämostaseologie	831
53.1.6 TNK (Tenecteplase)	804	56.3.2 In-vitro-Haltbarkeit von Reagenzien	831
53.2 Indikationen für eine fibrinolytische Therapie 804		56.3.3 Beurteilung von Analysemethoden	831
53.2.1 Akuter Myokardinfarkt	805	56.3.4 Qualitätssicherung von Gerinnungs- untersuchungen	832
53.2.2 Lungenembolie	807	56.4 Postanalytik	832
53.2.3 Kardiopulmonale Reanimation	808	56.4.1 Labordiagnostische Bewertung	832
53.2.4 Zerebraler ischämischer Insult	808	56.4.2 Referenzwerte	833
53.2.5 Akuter arterieller Verschluss	809	57 Point of Care Testing (POCT)	835
53.3 Kontraindikationen, Komplikationen und Nebenwirkungen	809	<i>A. Calatzis</i>	
53.4 Neuartige Therapieansätze	810	57.1 Definition	836
53.4.1 Lokale Applikation im Rahmen der PTCA	810	57.2 Einteilung hämostaseologischer POC-Verfahren	836
53.4.2 Antikörpervermittelte Thrombolyse	810	57.3 Vorteile und Probleme der POC-Diagnostik	837
54 Antithrombotika: aktiviertes Protein C und Antithrombin	813	57.4 Einführung von Point-of-Care-Methoden	837
<i>G. Marx, K. Reinhart</i>		57.5 Qualitätskontrolle	837
54.1 Aktiviertes Protein C	814	58 Blutungszeit, Thrombelastographie und PFA-100	839
54.1.1 Wirkmechanismus	814	<i>A. Calatzis</i>	
54.1.2 Indikationen	815	58.1 Blutungszeit	840
54.1.3 Dosierung und Applikation	817	58.2 Thrombelastographie	840
54.1.4 Nebenwirkungen	817	58.3 PFA-100	842
54.2 Antithrombin	818	59 Thrombozytenfunktions- untersuchungen	845
54.2.1 Wirkmechanismus	818	<i>M. F. Brodde, B. E. Kehrel</i>	
54.2.2 Indikationen	818	59.1 Indikation	846
54.2.3 Dosierung und Applikation	818	59.2 Untersuchungsmethoden	846
54.2.4 Nebenwirkungen	819	59.3 Bewertung	849
55 Schlangengifte	821	59.4 Untersuchungsmaterial und Präanalytik	849
<i>A. M. Perchuc, M. Wilmer</i>		60 Nachweis von thrombozytären Antikörpern	851
55.1.1 Substanzklassen und Präparate	822	<i>V. Kiefel</i>	
55.1.2 Wirkmechanismus	822	60.1 Nachweis thrombozytenreaktiver Anti- körper in Serum oder Plasma	852
55.1.3 Indikationen	823	60.2 Nachweis glykoproteinspezifischer Anti- körper in Serum oder Plasma	853
55.1.4 Dosierung und Applikation	823	60.3 Nachweis glykoproteinspezifischer thrombozytärer Antikörper auf den autologen Thrombozyten (GP-PAIgG)	854
55.1.5 Nebenwirkungen	824	60.4 Nachweis medikamentabhängiger Anti- körper in Serum oder Plasma	854
55.1.6 Labordiagnostik	824	60.5 Untersuchungsmaterial zum Nachweis von Antikörpern gegen Thrombozyten	855
IX Labordiagnostik			
56 Leistungsfähigkeit von Labormethoden	827		
<i>K. Dörner</i>			
56.1 Grundsätze zielgerichteter Diagnostik	828		
56.2 Präanalytik	829		

61	HIT-Diagnostik	857	66.7	Plasmin-α_2-Antiplasmin-Komplexe	895
	<i>N. Lubenow, A. Greinacher</i>		66.8	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)	896
62	Globaltests und Einzelfaktoren	861	67	D-Dimer-Bestimmung	897
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>			<i>K. Madlener, B. Pötzsch</i>	
62.1	Thromboplastinzeit (Quick-Wert)	862	68	Diagnostik von Antithrombin und des Protein-C-Systems	901
62.2	Aktivierter partieller Thromboplastinzeit (APTT)	863		<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
62.3	Thrombinzeit und Reptilasezeit	864	68.1.1	Antithrombinbestimmung	902
62.4	Einzelfaktorenanalyse	865	68.1.2	Protein-C-Bestimmung	903
63	Inhibitordiagnostik	867	68.1.3	Protein-S-Diagnostik	904
	<i>B. Pötzsch, J. Oldenburg</i>		68.1.4	Bestimmung der APC-Resistenz	905
63.1	Einleitung	868	69	Nachweis von Antiphospholipidantikörpern	907
63.2	Plasmamischversuch	868		<i>P. Quehenberger, I. Pabinger-Fasching</i>	
63.3	Bestimmung der Bethesda-Einheiten	869	69.1	Einleitung	908
63.4	Nichtfunktionelle Inhibitordiagnostik	871	69.2	Labordiagnose von Antiphospholipidantikörpern mittels Festphasenimmunoassays (ELISA)	908
64	Thrombingenerierung und endogenes Thrombinbildungspotenzial	873		<i>U. Budde, R. Schneppenheim</i>	
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>		69.2.1	Nachweis von Antikardiolipinantikörpern	908
65	Von-Willebrand-Faktor- und ADAMTS13-Diagnostik	877	69.2.2	Nachweis von Anti- β_2 GP-I-Antikörpern	909
	<i>U. Budde, R. Schneppenheim</i>		69.3	Labordiagnose des Lupusantikoagulans	909
65.1	Von-Willebrand-Faktor-Antigen	878	69.3.1	Nachweis einer Verlängerung der Gerinnungszeit eines phospholipidabhängigen Gerinnungstests (Screeningtest)	909
65.2	Ristocetin-Kofaktoraktivität	879	69.3.2	Nachweis einer inhibitorischen Aktivität mittels Plasmatauschversuch	910
65.3	Kollagenbindungsaktivität	880	69.3.3	Nachweis der Phospholipidabhängigkeit	910
65.4	Von-Willebrand-Faktor-Aktivitätstests	880	69.3.4	Ausschluss anderer Koagulopathien	911
65.5	Ristocetininduzierte Plättchenagglutination (RIPA-Test)	881	70	Heparinmonitoring	913
65.6	Faktor-VIII-Bindungsaktivität (vWF:FVIII)	882		<i>S. Alban</i>	
65.7	Von-Willebrand-Faktor-Multimere	883	70.1	Aktivierter partieller Thromboplastinzeit (APTT)	916
65.8	Von-Willebrand-Faktor-Propeptid	885	70.2	Aktivierter Gerinnungszeit (ACT)	918
65.9	Molekulargenetik	886	70.3	Chromogene Anti-Faktor-Xa-Tests	919
65.10	Antikörper gegen den vWF	886	70.3.1	Monitoring von Danaparoid anhand der aXa-Aktivität	922
65.11	Von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease (ADAMTS13)	887	70.3.2	Monitoring von Fondaparinux anhand der aXa-Aktivität	922
65.11.1	ADAMTS13-Aktivität	887	71	Monitoring von direkten Thrombininhibitoren	925
65.11.2	ADAMTS13-Antigen	888		<i>G. Nowak</i>	
65.11.3	Antikörper gegen ADAMTS13	889	71.1	Qualitatives Monitoring mit Surrogat- bzw. Biomarkern	926
65.11.4	Molekulargenetik des ADAMTS13-Mangels	889	71.1.1	Aktivierter partieller Thromboplastinzeit (APTT)	926
66	Fibrinolysetests	891	71.1.2	Prothrombinase induced Clotting Time (PICT)	927
	<i>K. Madlener, B. Pötzsch</i>		71.2	Meizothrombingenerierungstests	927
66.1	Einleitung	892	71.3	Weitere Methoden	928
66.2	Euglobulinlysezeit	892			
66.3	Fibrinolysethrombelastogramm	893			
66.4	Plasminogenaktivatoren und Plasminogenaktivatorinhibitoren	893			
66.5	Plasminogen	894			
66.6	α_2-Antiplasmin	894			

72	Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten . . .	931
	<i>B. Kemkes-Matthes</i>	
73	Durchflusszytometrie	935
	<i>V. Oberle, M. Soßdorf, W. Lösche</i>	
73.1	Anwendung zur Diagnostik thrombozytärer Störungen	937
73.1.1	Immunologisch bedingte Thrombozytopenien	937
73.1.2	Thrombozytopathien	938
73.1.3	Nachweis einer In-vivo-Aktivierung der Thrombozyten	938
74	Molekulargenetik	941
	<i>J. Müller, J. Bach</i>	
74.1	Indikationen	942
74.1.1	Untersuchung hereditärer Hämostasestörungen	942
74.1.2	Untersuchung von Genpolymorphismen als Risikofaktoren für komplexe Erkrankungen . . .	942
74.2	Testprinzipien	943
74.2.1	Nachweis bekannter Mutationen mittels konventioneller PCR-Verfahren	943
74.2.2	Nachweis bekannter Mutationen mittels Real-Time-PCR-Verfahren	944
74.2.3	Detektion unbekannter Mutationen mittels Screeningverfahren	946
74.2.4	Identifizierung genetischer Varianten mittels Sequenzierung	948
74.2.5	Detektion größerer Deletionen, Duplikationen und Inversionen	948
74.3	Messgrößen und Befundmitteilung	949
74.4	Untersuchungsmaterial	949
74.5	Referenzbereich und Qualitätskontrolle . . .	949
74.6	Störgrößen	949
75	Hämostaseologische Referenzbereiche . . .	951
	Stichwortverzeichnis	961

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Susanne Alban

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Pharmazeutisches Institut
Gutenberg-Straße 76
D-24118 Kiel

Dr. Jürgen Bach

Klinikum der Stadt Ludwigshafen
am Rhein gGmbH
Bremsersstraße 79
D-67063 Ludwigshafen

Prof. Dr. Bernd Balletshofer

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik IV
Otfried-Müller-Straße 10
D-72076 Tübingen

Dr. Ulas Darda Bayraktar

6770 Indian Creek Drive Apt 15F
Miami Beach, FL 33141, USA

Dr. Angelika Bernardo

Klinik Gais
Klinik für kardiale und psychosomatische
Rehabilitation
Gäbrisstrasse 1172
CH-9056 Gais

Dr. Christoph Bidlingmaier

Klinikum der Universitätsklinik München
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Dr. von Haunersches Kinderspital
Pädiatrisches Hämophiliezentrum
Lindwurmstraße 4
D-80337 München

Univ.-Prof. Dr. Bernd Binder

Institut für Gefäßbiologie
und Thromboseforschung
Zentrum für Biomolekulare Medizin
und Pharmakologie
Medizinische Universität Wien
Schwarzspanierstraße 17
A-1090 Wien

Prof. Dr. Andreas Bircher

Universitätsspital Basel
Allergologie/Dermatologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Prof. Dr. Christoph Bode

Universitätsklinikum Freiburg
Innere Medizin III/Kardiologie Angiologie
Hugstetterstraße 55
D-79106 Freiburg

Dr. Hans-Hermann Brackmann

Elisabethstraße 14
D-53177 Bonn

Dr. Martin F. Brodde

Universitätsklinik Münster
Klinik u. Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Abteilung für experimentelle
und klinische Hämostaseologie
Mendelstraße 11
D-48149 Münster

Prof. Dr. Ulrich Budde

Aesculabor Hamburg
Hämostaseologie
Haferweg 36
D-22769 Hamburg

Prof. Dr. Peter Bugert

Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Institut für Transfusionsmedizin
und Immunologie
Friedrich-Ebert-Straße 107
D-68167 Mannheim

Dr. Andreas Calatzis

Klinikum der Universität München
Abteilung für Transfusionsmedizin
und Hämostaseologie
Ziemssenstraße 1
D-80336 München

Prof. Dr. Wulf Dietrich

Ehemals Abteilung für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München
Lazarettstraße 36
D-80636 München

Prof. Dr. Dr. Klaus Dörner

Ehem. Städt. Krankenhaus Kiel
Chemnitzstraße 33
D-24116 Kiel

Prof. Dr. Sabine Eichinger

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Hämatologie
und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien

Prof. Dr. Meinrad Gawaz

Universitätsklinikum Tübingen
Innere Medizin III (Kardiologie
und Kreislauferkrankungen)
Otfried-Müller-Straße 10
D-72076 Tübingen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Margarethe Geiger

Medizinische Universität Wien
Institut für Gefäßbiologie
und Thromboseforschung
Zentrum für Biomolekulare Medizin
und Pharmakologie
Schwarzspanierstraße 17
A-1090 Wien

Dr. Tobias Geisler

Universitätsklinikum Tübingen
Innere Medizin III (Kardiologie
und Kreislauferkrankungen)
Otfried-Müller-Straße 10
D-72076 Tübingen

Prof. Dr. Andreas Greinacher

Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald
Institut für Immunologie
und Transfusionsmedizin
Sauerbruchstraße
D-17475 Greifswald

Prof. Dr. Sylvia Haas

Normannenstraße 34a
D-81925 München

Dr. Christoph Hammerstingl

Universitätsklinikum Bonn
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Prof. Dr. Peter Hellstern

Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Institut für Hämostaseologie
und Transfusionsmedizin
Bremserstraße 79
D-67063 Ludwigshafen

Dr. Dr. Hans-Jörg Hertfelder

Universitätsklinikum Bonn
Institut für experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Prof. Dr. Christian von Heymann

Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum/
Campus Charité Mitte
Klinik für Anästhesiologie mit
Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin

Univ.-Doz. Dr. Pierre Hopmeier

Krankenanstalt Rudolfstiftung
Zentrallaboratorium und Blutbank
Juchgasse 25
A-1030 Wien

Priv.-Doz. Dr. Berend Isermann

Universität Heidelberg
Innere Medizin I (Endokrinologie,
Nephrologie) und Klinische Chemie
Im Neuenheimer Feld 410
D-69120 Heidelberg

Prof. Dr. Craig M. Jackson

5931 Seacrest View Rd
San Diego, CA 92121-4355, USA

Dr. Csilla Jámbor

Universität München, Klinikum Großhadern
Klinik für Anästhesiologie
Arbeitsgruppe Perioperative Hämostase
Max-Lebsche-Platz 32
D-81377 München

Dr. Kerstin Jurk

Universitätsklinik Münster
Klinik u. Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Abteilung für experimentelle
und klinische Hämostaseologie
Mendelstraße 11
D-48149 Münster

Prof. Dr. Lothar Kanz

Universitätsklinikum Tübingen
Innere Medizin II
Otfried-Müller-Straße 10
D-72076 Tübingen

Prof. Dr. Beate Kehrel

Universitätsklinik Münster
Klinik u. Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Abteilung für experimentelle
und klinische Hämostaseologie
Mendelstraße 11
D-48149 Münster

Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes

Universitätsklinikum Gießen
u. Marburg GmbH
Interdisziplinärer Schwerpunkt
Hämostaseologie
Klinikstraße 36
D-35385 Gießen

Prof. Dr. Volker Kiefel

Universitätsklinikum Rostock
Transfusionsmedizin
Ernst-Heydemann-Straße 6
D-18057 Rostock

Prof. Dr. Harald Klüter

Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Institut für Transfusionsmedizin
und Immunologie
Friedrich-Ebert-Straße 107
D-68167 Mannheim

Prof. Dr. Hans-Peter Kohler

Universitätsklinik für Hämatologie
und Hämatologisches Zentrallabor
Hämostase Forschungslabor
Universität Bern/Inselspital
CH-3010 Bern

Prof. Dr. Stavros Konstantinides

Universitätsmedizin Göttingen
Abteilung Kardiologie und Pneumologie
Professor and Chairman,
Department of Cardiology
Democritus University of Thrace
University General Hospital
68100 Alexandroupolis, Greece

Dr. Hans-Georg Kopp

Universitätsklinikum Tübingen
Innere Medizin II
Otfried-Müller Straße 10
D-72076 Tübingen

Priv.-Doz. Dr. Jürgen Koscielny

Charité-Universitätsmedizin Berlin
Institut für Transfusionsmedizin
Charité Platz 1
D-10117 Berlin

Priv.-Doz. Dr. Andreas Koster

MediClin Herzzentrum Lahr/Baden
Hohbergweg 2
77933 Lahr

Priv.-Doz. Dr. Johanna Kremer-Hovinga

Universitätsklinikum für Hämatologie
und Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital Universitätsspital
CH-3010 Bern

Priv.-Doz. Dr. Karin Kurnik

Klinikum der Universitätsklinik München
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Dr. von Haunersches Kinderspital
Pädiatrische Hämostaseologie/
Pädiatrisches Hämophiliezentrum
Lindwurmstraße 4
D-80337 München

Prof. Dr. Paul Kyrle

Medizinische Universität Wien
 Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Klinische Abteilung für Hämatologie
 und Hämostaseologie
 Währinger Gürtel 18–20
 A-1090 Wien

Prof. Dr. Bernhard Lämmle

Universitätsklinikum für Hämatologie
 und Hämatologisches Zentrallabor
 Inselspital Universitätsspital
 CH-3010 Bern

Prof. Dr. Florian Lang

Universität Tübingen
 Physiologie I
 Gmelin Straße 5
 D-72076 Tübingen

Dr. Harald F. Langer

Universitätsklinikum Tübingen
 Medizinische Klinik III (Kardiologie
 und Kreislauferkrankungen)
 Otfried-Müller-Straße 10
 D-72076 Tübingen

Priv.-Doz. Dr. Eva Lengfelder

Universitätsmedizin Mannheim
 Medizinische Fakultät Mannheim
 der Universität Heidelberg
 III. Medizinische Klinik
 Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
 D-68167 Mannheim

Priv.-Doz. Dr. Stephan Lindemann

St. Petri Hospital
 Medizinische Klinik II (Kardiologie
 u. Kreislauferkrankungen)
 Hüffertstraße 50
 D-34414 Warburg

Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last

Universitätsklinik Frankfurt am Main
 Angiologie und Hämostaseologie
 Zentrum der Inneren Medizin III
 Theodor-Stern-Kai 7
 D-60590 Frankfurt/Main

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Lösche

Universitätsklinikum Jena
 Klinik für Anästhesiologie
 und Intensivtherapie
 Arbeitsgruppe experimentelle Anästhesie
 Erlanger Allee 101
 D-07747 Jena

Priv.-Doz. Dr. Norbert Lubenow

Akademiska Sjukhuset/University Hospital
 Klinisk Immunologi och
 Transfusionsmedicin
 75185 Uppsala, Sweden

Prof. Dr. Thomas F. Lüscher

Universitätsspital Zürich
 Klinik für Kardiologie
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich

Dr. Katharina Madlener

Kerckhoff-Klinik
 Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
 Benekestraße 2–8
 D-61231 Bad Nauheim

Univ.-Prof. Dr. Christine Mannhalter

Klinisches Institut für Medizinische
 und Chemische Labordiagnostik
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 A-1090-Wien

Prof. Dr. Gernot Marx

Universitätsklinikum Aachen
 Klinik für operative Intensivmedizin
 Pauwelsstraße 30
 D-52074 Aachen

Prof. Dr. Andreas May

Universitätsklinikum Tübingen
 Innere Medizin III (Kardiologie
 und Kreislauferkrankungen)
 Otfried-Müller-Straße 10
 D-72076 Tübingen

Prof. Dr. Robert Möhle

Universitätsklinikum Tübingen
 Medizinische Klinik II
 Otfried-Müller-Straße 10
 D-72076 Tübingen

Prof. Dr. em. Eberhard Morgenstern

Petersberger Hof 4
 D-66119 Saarbrücken

Dr. Jens Müller

Universitätsklinik Bonn
 Institut für Experimentelle Hämatologie
 und Transfusionsmedizin
 Sigmund-Freud-Straße 25
 D-53127 Bonn

Prof. Dr. em. Gert Müller-Berghaus

Im Hafergarten 5
 D-61239 Ober-Mörlen

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner

Innere Medizin mit Schwerpunkt
 Rheumatologie
 Justus-Liebig Universität Giessen
 Abt. für Rheumatologie
 und Klinische Immunologie
 Kerckhoff-Klinik
 Benekestraße 2–8
 D-61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. Peter P. Nawroth

Universität Heidelberg
 Innere Medizin I (Endokrinologie,
 Nephrologie) und Klinische Chemie
 Im Neuenheimer Feld 410
 D-69120 Heidelberg

Priv.-Doz. Dr. Thomas Neuhaus

St. Vincenz-Krankenhaus
 Abt. für Hämatologie
 und Internistische Onkologie
 Auf dem Schafsberg
 D-65549 Limburg

Prof. Dr. Goetz Nowak

Universitätsklinikum Jena
 Arbeitsgruppe Pharmakologische
 Hämostaseologie
 Drackendorferstraße 1
 D-07747 Jena

Prof. Dr. Ulrike Nowak-Göttl

Universitätskinderklinik
 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 D-48149 Münster

Dr. Volker Oberle

Universitätsklinikum Jena
Institut für Transfusionsmedizin
Erlanger Allee 101
D-07747 Jena

Prof. Dr. Stefan Offermanns

Max-Planck-Institut für Herz-
und Lungenforschung
Pharmakologie
Ludwigstraße 43
D-61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. Johannes Oldenburg

Universitätsklinikum Bonn
Institut für experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Prof. Dr. Heyder Omran

St. Marienhospital Bonn
Innere Medizin/Kardiologie
Robert-Koch-Straße 1
D-53115 Bonn

Prof. Dr. Ilka Ott

1. Medizinische Klinik der
Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22
D-81675 München

Prof. Dr. Ingrid Pabinger

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Hämatologie
und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien

Dr. Anna Perchuc

Schweizerisches Tropeninstitut
MPI
Socinstrasse 57
CH-4002 Basel

Prof. Dr. Bernd Pötzsch

Universitätsklinikum Bonn
Institut für experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Dr. Gerald W. Prager

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien

Prof. Dr. Klaus T. Preissner

Justus-Liebig-Universität Gießen
Fachbereich Medizin/
Biochemisches Institut
Friedrichstraße 24
D-35392 Gießen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Quehenberger

Medizinische Universität Wien
Klinisches Institut für Medizinische
und Chemische Labordiagnostik
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien

Prof. Dr. Eberhard Rabe

Universitätshautklinik und Poliklinik Bonn
Dermatologische Angiologie
und Phlebologie
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Univ.-Prof. Dr. Werner Rath

Professor für Gynäkologie
und Geburtshilfe
Medizinische Fakultät der RWTH
Wendlingweg 2
D-52074 Aachen

Prof. Dr. Konrad Reinhart

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Erlanger Allee 101
D-07747 Jena

Prof. Dr. Armin J. Reininger

Klinikum der Universität München
Abt. Transfusionsmedizin/Hämostaseologie
Max-Lebsche-Platz 32
D-81377 München

Prof. Dr. Thomas Renné

Division of Clinical Chemistry
Department of Molecular Medicine
and Surgery
Karolinska University Hospital
SE17176 Stockholm, Sweden

Priv.-Doz. Dr. Friedrich-Christian Rieß

Albertinen Krankenhaus
Herzchirurgie
Süntelstraße 11a
D-22457 Hamburg

Prof. Dr. Dirk Sander

Neurologische Klinik Medical Park
Thanngasse 15
D-83483 Bischofswiesen

Dr. Katrin Scherer

Universitätsspital Basel
Allergologie/Dermatologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Dr. Marc Schindewolf

Universitätsklinik Frankfurt am Main
Angiologie und Hämostaseologie
Zentrum der Inneren Medizin III
Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt/Main

Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim

Universitätsklinikum Eppendorf
Zentrum für Geburtshilfe, Kinder-
u. Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie u. Onkologie
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg

Dr. Werner Schößler

Rathenaustraße 12
D-16341 Panketal

Dr. Verena Schröder

Universitätsklinik für Hämatologie
und Hämatologisches Zentrallabor
Hämostase Forschungslabor
Universität Bern/Inselspital
CH-3010 Bern

Prof. Dr. Karsten Schrör

Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität
Institutes für Pharmakologie
und Klinische Pharmakologie
Universitätsstraße 1, Geb. 22.21
D-40225 Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. Meike Schwarz

Medizinisches Versorgungszentrum
Dres. Raulin und Kollegen
Kaiserstraße 104
D-76133 Karlsruhe

Dr. Holger Seidel

Universitätsklinikum Bonn
Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53109 Bonn

Dr. Kathleen Selleng

Ernst Moritz Arndt Universität Greifswald
Institut für Immunologie
und Transfusionsmedizin
Sauerbruchstraße
D-17475 Greifswald

Dr. Maik Soßdorf

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Arbeitsgruppe experimentelle Anästhesie
Erlanger Allee 101
D-07747 Jena

Prof. Dr. Michael Spannagl

Klinikum der Universität München
Bereich Hämostaseologie Campus
Innenstadt
Ziemssenstraße 1
D-80336 München

Dr. Jan Steffel

Universitätsspital Zürich
Klinik für Kardiologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Dr. Birgit A. Steppich

1. Medizinische Klinik der Technischen
Universität München
Ismaninger Straße 22
D-81675 München

Dr. Jan Stock

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik IV
Otfried-Müller-Straße 10
D-72076 Tübingen

Prof. Dr. Erwin Stolz

Universitätsklinikum Gießen
und Marburg GmbH
Neurologische Klinik
Am Steg 14
D-35385 Gießen

Prof. Dr. Dimitros A. Tsakiris

Universitätsspital Basel
Abt. Diagnostische Hämatologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Priv.-Doz. Dr. Alex Veldman

Newborn Services
Monash Medical Center
246 Clayton Rd
Clayton 3168 Melbourne, VIC
Australia

Dr. Ilya Vinnikov

Medizinische Klinik I
Deutsches Krebsforschungszentrum
Molekularbiologie der Zelle I
A020
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg

Dr. Matthias Watzka

Universitätsklinikum Bonn
Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53127 Bonn

Prof. Dr. Christian Weber

Universitätsklinikum Aachen
Institut für molekulare Herz-
Kreislaufforschung
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen

Dr. Christian Weber

Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt/Main

Priv.-Doz. Dr. Thomas Wieder

Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstraße 25
D-72076 Tübingen

Dr. Marianne Wilmer

Global Program Manager Coagulation
Roche Diagnostics AG
Forrenstrasse
CH-6343 Rotkreuz

Ao. Univ.-Prof. Dr. Johann Wojta

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien

Prof. Dr. Barbara Zieger

Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Mathildenstraße 1
D-79106 Freiburg

Dr. Dimitrios Zgouras

Diagnose-Therapie-Zentrum Nordenstadt
Hessenring 46
D-65205 Wiesbaden

Priv.-Doz. Dr. Rainer Zotz

Praxis für Hämostaseologie
und Transfusionsmedizin
Immermannstraße 65 a
D-40210 Düsseldorf

Das Konzept »Hämostaseologie« – Geschichte und Entwicklung

G. Müller-Berghaus

Der Begriff »Hämostase« subsumiert alle Reaktionen, die zu einer effektiven Blutstillung beitragen. Das Konzept »Hämostaseologie« umfasst sowohl das Hämostasesystem im engeren Sinne, also die Thrombozyten, das plasmatische Gerinnungssystem und das Fibrinolyse-System, als auch die Gefäßwand und die Blutzirkulation. Eine lokale Blutung mit Durchtrennung von Blutgefäßen wird unter physiologischen Bedingungen durch einen Blutgerinnungspfropf unter Beteiligung der verschiedenen Komponenten des Hämostasesystems verschlossen. Unter pathologischen Bedingungen kann es auch intravasal zur Entstehung von Zellagregaten sowie fibrinreichen Gerinnseln und damit zur Beeinträchtigung der Fluidität des Blutes und schließlich zu einer Thrombose kommen.

Der Begriff »Hämostaseologie« wurde 1953 von Rudolf Marx (1912–1990) kreiert und sollte die »Lehre vom Stehen und Steckenbleiben des Blutes« umfassen. Die Vorstellungen und Spekulationen von Marx bauten auf grundlegenden Erkenntnissen von Forschern des 19. Jahrhunderts auf: Johannes Müller (1801–1858), Rudolf Virchow (1821–1902), Max Schultze (1825–1874), Alexander Schmidt (1831–1894), Giulio Bizzozero (1846–1901) und Paul Morawitz (1879–1936). Der Bonner Anatom und Physiologe Johannes Müller beobachtete 1832, dass der Hauptbestandteil des Blutgerinnsels ein Faserstoff ist, dem er den Namen Fibrin gab. Rudolf Virchow (1845) und auch Alexander Schmidt (1892) nahmen an, es liege im zirkulierenden Blut eine lösliche Vorstufe des Fibrins vor, und nannten diese Fibrinogen. Aufgrund seiner Experimente erkannte 1892 der Dorpater Physiologe Alexander Schmidt, dass Fibrinogen durch ein Ferment in Fibrin überführt wird. Dieses Ferment – heute wird der Begriff Enzym verwendet – bezeichnete Alexander Schmidt als Thrombin und seine Vorstufe im zirkulierenden Blut als Prothrombin.

Der Leipziger Internist Paul Morawitz publizierte 1904 die klassische Theorie, nach der die Überführung von Prothrombin in Thrombin durch Gewebethrombokinase erfolgt und das entstandene Thrombin Fibrinogen zum Gerinnen bringt. Die Gewebethrombokinase sollte aus Leukozyten stammen. Da Gewebethromboplastin (Gewebethrombokinase) eine sehr aktive Substanz ist, die Blut in Sekunden zum Gerinnen bringt, konzipierte 1935 der Chemiker und Arzt Armand Quick (1894–1978) einen Test zur Bestimmung der »Prothrombinkonzentration«. Nachfolgende Untersuchungen zur Aktivierung des Prothrombins, zu denen vor allen Dingen Walter H. Seegers (1910–1996) entscheidende Beiträge lieferte, führten zu der Entdeckung verschiedener plasmatischer Gerinnungsfaktoren, die heute nach Beschluss eines internationalen Expertenkomitees der International Society on Thrombosis and Hemostasis mit römischen Zahlen benannt werden.

Mit dem Blutgerinnungsschema von Morawitz (1904) war die Grundlage zum Verständnis der sogenannten plas-

matischen Gerinnung gelegt. Etwa zur gleichen Zeit begann die Erforschung von Zellen, von denen man annahm, sie könnten an der Blutstillung beteiligt sein. Max Schultze beschrieb 1865 als erster Zellen im Blut, die kleiner als Erythrozyten sind und verklumpen können. Aufbauend auf den Befunden von Schultze untersuchte der Pathologe Giulio Bizzozero 1882 diese Blutplättchen vitalmikroskopisch bei Amphibien und beobachtete, wie Blutplättchen an Stellen von Gefäßwandschäden haften bleiben, bevor ein Blutgerinnsel sich bildet. Dies stellt den Anfang der Forschung auf dem Gebiet der thrombozytären Blutgerinnung dar.

Eine weitere Zelle, nämlich die Endothelzelle, hat in den letzten 40 Jahren eine große Bedeutung in der Hämostaseforschung erlangt. Endothelzellen bilden die einschichtige innere Auskleidung aller Blutgefäße, trennen also das zirkulierende Blut von den übrigen Zellen der Gefäßwand und haben aufgrund ihrer Lokalisation im gesamten Organismus mannigfache Funktionen. Wahrscheinlich erkannte bereits Virchow 1847 die Bedeutung des Endothels auch für die Blutgerinnung, da er die Thromboseentstehung als ein entgleistes Zusammenspiel von Blutinhalte, Gefäßwand und Blutströmung beschrieb. Die Aufklärung vielfacher Wechselwirkungen zwischen Blutplättchen, plasmatischem Gerinnungssystem und Fibrinolyse-System sowie der zugehörigen Inhibitoren dieser Komponenten und Reglersysteme gelang im Detail erst, nachdem kultivierte Endothelzellen zur Verfügung standen. Jaffe und Mitarbeiter beschrieben 1973 als erste eine Methode, Endothelzellen zu isolieren, in Kultur am Leben zu erhalten bzw. zu züchten.

Lange Zeit haben auch heute noch lebende Wissenschaftler an dem Konzept festgehalten, die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung laufe über 2 Enzymkaskaden ab, nämlich über eine extrinsische und eine intrinsische Gerinnungsaktivierung. Nur aus didaktischen Gründen hat die von MacFarlane (1964) sowie Davie und Ratnoff (1964) konzipierte Gerinnungskaskade noch heute ihre Berechtigung erwähnt zu werden, obwohl wir durch Experimente wissen, dass es unter physiologischen Bedingungen, also intravasal, nur eine durch Gewebethromboplastin initiierte Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems gibt. Gewebethromboplastin wird heute in der Regel als Tissue Factor bezeichnet.

Wenn noch vor 60 Jahren Hämostase ausschließlich mit dem Phänomen der Blutstillung assoziiert wurde, so lässt sich heute unter dem Begriff »Hämostaseologie« die Lehre der Regulation und Dysregulation des Hämostasesystems subsumieren (Müller-Berghaus u. Pötzsch 1998). Demnach befasst sich die Hämostaseologie sowohl mit der Physiologie und der Pathologie der Blutstillung bzw. der Blutungsneigung als auch mit der Physiologie und Pathologie der Gerinnselbildung bzw. der Thrombose. Damit stellt das Hämostasesystem einen von mehreren zur Homöostase beitragenden Mechanismen unseres Organismus dar. Das

intakte Hämostasesystem garantiert das Strömen des Blutes und bei Gefäßwandschädigung die Reparatur des Defektes. Wenn das Hämostasesystem wie alle geregelten Systeme unseres Organismus einer Dynamik unterworfen ist, so ist die logische Folgerung, dass das Hämostasesystem in vivo reguliert wird. Das Zusammenspiel von dysreguliertem Hämostasesystem, gestörter Blutströmung und Gefäßwanddefekt wurde bereits vor ungefähr 150 Jahren von Virchow (1847) als Ursache einer Thrombose erkannt und wird ihm zu Ehren heute als Virchow-Trias bezeichnet.

Aus der Erkenntnis eines regulierten Zusammenspiels von Blutströmung, Gefäßwandfaktoren und Komponenten des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems lässt sich zwanglos folgern, dass Komponenten des Hämostasesystems in vivo, also während des Fließens des Blutes, aktiviert und inhibiert werden müssen, um als reguliertes System bestehen zu können. Alfred L. Copley hat 1953 als erster Produkte einer In-vivo-Aktivierung der Blutgerinnung nachgewiesen und schloss aus seinen experimentellen Befunden auf eine unter physiologischen Bedingungen vorkommende »kontinuierliche Gerinnung«. Hanns-Gotthard Lasch brachte 1959 mit dem Begriff »latente Gerinnung« zum Ausdruck, dass unter physiologischen Bedingungen das Hämostasesystem fortlaufend aktiviert wird.

In den letzten 30 Jahren ist sprunghaft eine Fülle neuer Ergebnisse erarbeitet worden. Unter Anwendung biochemischer und molekularbiologischer Verfahren, immunologischer Techniken unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern, mithilfe der Elektronenmikroskopie, der Immunhistologie, der Intravitalmikroskopie, der DNA- und RNA-Analytik und unter Zuhilfenahme von genetisch veränderten Tieren und Zellen konnte die Struktur von Gerinnungsproteinen aufgeklärt, und Domänen – z. B. Signalpeptide, γ -carboxyglutaminsäurereiche Domänen, EGF-Domänen, Kringelstrukturen und katalytische Domänen – konnten dargestellt werden. Die zugehörigen Gene der Hämostasekomponenten sind mittlerweile bekannt. Viele dieser Erkenntnisse haben es möglich gemacht, die Synthese von Gerinnungsfaktoren im Tierexperiment, aber auch in der Zellkultur, zu verfolgen und zu beeinflussen. Mithilfe von monoklonalen Antikörpern (Scheefers-Borchel et al. 1985) und der Aptamertechnik konnten Derivate einer Gerinnungsaktivierung sowie einer Gerinnungsinhibierung im zirkulierenden Blut nachgewiesen werden.

Mit Kenntnis der Syntheseabläufe ist die Pathophysiologie vieler Erkrankungen des Hämostasesystems verständlich geworden. Die Erkrankungen lassen sich nicht symptombezogen, sondern pathophysiologisch korrekt behandeln. Aufgrund dieser Kenntnisse und unter Anwendung der aufgeführten neueren Methoden sind neue therapeutische Prinzipien erarbeitet worden. Die Einführung neuer Therapeutika ist zu erwarten. Beispielsweise hat das Verständnis der Pathophysiologie der Verbrauchskoagulopa-

thie zur therapeutischen Anwendung von Antikoagulanzen (z. B. Heparin, aktiviertes Protein C) zur »Behandlung« der Blutung dieses Syndroms geführt, da die Verabreichung des Antikoagulans die Aktivierung des Hämostasesystems blockiert und damit den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren unterbindet, der bei den betroffenen Patienten zu Blutungen führt (Müller-Berghaus et al. 1993, Bernard et al. 2001).

Heute hat sich das Bild der Hämostaseologie gewandelt. Molekularbiologische Methoden haben es möglich gemacht, einzelne oder eine Kombination von mehreren Komponenten des Hämostasesystems auszuschalten und den Effekt solcher Deletionen sowohl auf die embryonale Entwicklung als auch auf den Ablauf des fortschreitenden Lebens zu untersuchen. Dieses Vorgehen führte zu überraschenden Befunden: Das Hämostasesystem ist nicht nur im Sinne eines Epiphänomens, z. B. an Entzündungsreaktionen oder Tumormetastasierung, beteiligt, sondern einzelne Komponenten des Hämostasesystems sind für wichtige Funktionsabläufe des Organismus essenziell, die nicht direkt mit dem Phänomen Blutstillung in Einklang zu bringen sind. So beeinflussen beispielsweise Komponenten des Fibrinolyse-Systems die embryonale Entwicklung des Gehirns (Takaishi et al. 1997). Überraschend war auch der Befund, dass der CD40-Ligand (CD40L), der Mittler der Immunantwort nach Kontakt von B- und T-Zellen, auch in Thrombozyten enthalten ist (Henn et al. 1998). Wenn Thrombozyten durch Thrombin oder nach Kontakt mit Kollagen aktiviert werden, so setzen sie CD40L frei, das mit dem zugehörigen Rezeptor auf der Oberfläche der Endothelzellen interagiert, die ihrerseits chemotaktische Mediatoren, aber auch den Tissue Factor exprimieren.

Dieser Befund, der die enge Verknüpfung zwischen Hämostasekomponenten und Immunreaktion zeigt, wird weiterhin durch die Beobachtung akzentuiert, dass Antikörper gegen CD40L die Bildung von atherosklerotischen Plaques im Tierexperiment verhindern (Mach et al. 1998). Diese exemplarischen Experimente lassen auf eine Beteiligung von Thrombozytenaktivierung und Immunreaktion an der Atherogenese schließen. Andere Befunde weisen auf die Verknüpfung von Hämostasekomponenten und Angiogenese hin. So wird die Neoangiogenese kardialer mikrovaskulärer Endothelzellen durch eine Interaktion des »platelet derived growth factor« mit seinem Rezeptor induziert (Edelberg et al. 1998).

Interessanterweise sind Hämostasesystem und Entzündungsreaktion über Ligand-Rezeptor-Interaktionen eng miteinander gekoppelt, sodass es aufgrund dieser Befunde Schwierigkeiten bereitet, das Hämostase-, das Komplement- oder das Immunsystem als isolierte, eigenständige Systeme zu betrachten, die unabhängig von einem anderen System reguliert werden. Sicherlich sind die Angiogenese und die Atherosklerose, aber auch die Regulation des Gefäßtonus ohne Einbeziehung des Hämostasesystems nicht

umfassend beschrieben. Es muss der Zukunft überlassen bleiben, die essenziellen Komponenten einzelner Systeme zu erkennen und herauszuarbeiten. Möglicherweise wird das Ergebnis der Aktivitäten unterschiedlicher Forschungsrichtungen ein Konzept bestätigen, nach dem für die biologische Entstehung und Entwicklung des *Homo sapiens* keine Komponente unentbehrlich ist und nach dem das Zusammenspiel der Komponenten für die Entstehung, aber auch für die Begrenzung des Lebens – und für die Zeit zwischen diesen Eckpfeilern – verantwortlich ist.

Literatur

- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. (2001) Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS). Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344: 699–709
- Bizzozero J (1882) Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Arch Pathol Anat* 90: 261–332
- Brewer DB (2006) Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *Br J Haematol* 133: 251–258
- Copley AL (1953) On a physiological role of fibrin and the capillorrhagic effect of fibrinolysis in normal and x-irradiated rabbits. Abstracts 19th Internat Physiol Congr, Montreal, pp 280–281
- Davie EW, Ratnoff OD (1964) Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 145: 1310–1312
- Edelberg JM, Aird WC, Wu W et al. (1998) PDGF mediates cardiac microvascular communication. *J Clin Invest* 102: 837–843
- Henn V, Slupsky JR, Gräfe M et al. (1998) CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998: 591–594
- Jaffe EA, Nachman RL, Becker CG et al. (1973) Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. *J Clin Invest* 52: 2745–2756
- Lasch H-G (1959) Untersuchungen zur Dynamik im System der Blutgerinnungsfaktoren (»latente Gerinnung der Blutbahn«). Habilitationsschrift, Ruprecht-Karl-Universität, Heidelberg
- MacFarlane RG (1964) An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 202: 498–499
- Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK et al. (1998) Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 394: 200–203
- Marx R (1953) Hämostaseologie. Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Morawitz P (1903/04) Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. *Deutsch Arch Klin Med* 79: 1–28, 215–233, 432–442
- Müller J (1832) Beobachtungen zur Analyse der Lymphe, des Blutes und des Chylus. *Poggendorfs Annalen* 25: 537
- Müller-Berghaus G, Pötzsch B (1998) Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Müller-Berghaus G, Madlener K, Blombäck M et al. (1993) DIC. Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation. *Excerpta Medica*, Amsterdam
- Pötzsch B, Müller J, Rox JM (2006) Developmental Strategies of Novel Anticoagulants. *Transfus Med Hemother Transfus. Med Hemother* 33: 200–204
- Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW (1935) A study of the coagulation defect in hemophilia and jaundice. *Amer J Med Sci* 190: 501–511
- Scheefers-Borchel U, Müller-Berghaus G, Fuhge P et al. (1985) Discrimination between fibrin and fibrinogen by a monoclonal antibody against a synthetic peptide. *Proc Natl Acad Sci* 82: 7091–7095
- Schmidt A (1892) Zur Blutlehre. Vogel, Leipzig
- Seegers WH (1962) Prothrombin. Harvard University Press, Cambridge (Mass)
- Takaishi T, Ueshima S, Matsuo O (1997) New aspects of fibrinolytic proteins in brain development. *Cell Struct Funct* 22: 225–229
- Virchow R (1845) Über den Faserstoff. In: Virchow R: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin, 2. unveränd. Aufl. Hamm 1862, S 57–145
- Virchow R (1847) Zur pathologischen Physiologie des Blutes. *Virch Arch* 1: 546–583

Einführung

1 Hämostasesystem – 7

K. Madlener, B. Pötzsch

1 Hämostasesystem

K. Madlener, B. Pötzsch

- 1.1 Thrombozytäre Blutstillung – 8
- 1.2 Plasmatische Blutstillung – 8
- 1.3 Dynamische Regulation der Gerinnungsaktivierung – 10
- 1.4 Fibrinolyse – 11

➤ Einleitung

Die Blutgerinnung ermöglicht nach einer Verletzung den primären Wundverschluss und begrenzt dadurch den Blutverlust. Bei intakter Gefäßwand wird eine Gerinnungsbildung verhindert und die Fließfähigkeit des Blutes aufrechterhalten. Alle daran beteiligten Reaktionspartner werden dem Hämostasesystem zugeordnet.

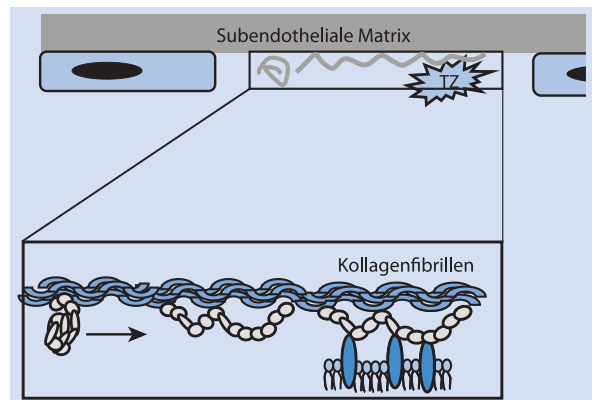
Entsprechend den physiologischen Reaktionsabläufen, den beteiligten Reaktionspartnern und den biologischen Endpunkten werden die thrombozytäre und plasmatische Blutstillung, die Regulationsmechanismen der Gerinnungsaktivierung und die Fibrinolyse unterschieden. Diese Reaktionswege des Hämostasesystems sind durch vielfache Wechselwirkungen miteinander verbunden und beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Aktivität.

1.1 Thrombozytäre Blutstillung

Auslösender Trigger für die Hämostaseaktivierung ist die verletzungsbedingte Ruptur des Gefäßendothels. Dadurch werden Gewebszellen und subendotheliale Matrixproteine freigelegt, die als Reaktionspartner für die im Blut zirkulierenden Thrombozyten und plasmatischen Hämostasefaktoren fungieren.

Der im Blut zirkulierende Von-Willebrand-Faktor (vWF), ein multimeres Adhäsivprotein, bindet an freigelegte Strukturproteine der Gefäßwand wie Kollagenfibrillen. Im Unterschied zu dem im Plasma zirkulierenden vWF verändert der an Kollagen gebundene vWF unter dem Einfluss hoher Scherkräfte seine molekulare Struktur. Dadurch kann eine Bindung von Thrombozyten an den kollagengebundenen vWF erfolgen. Vermittelt wird die Bindung der Thrombozyten an den vWF durch den thrombozytären Glykoprotein-Ib-IX-Komplex, der als primärer vWF-Rezeptor in hoher Konzentration auf der Thrombozytenmembran exprimiert wird (■ Abb. 1.1).

Der Thrombozytenadhäsion folgt die Thrombozytenaktivierung. Dieser aktive Prozess beruht auf einer Kontraktion des thrombozytären Zytoskeletts. Er führt zu einer Änderung der Thrombozytenmorphologie, die als Shape Change bezeichnet wird, zur Freisetzung von thrombozytären Inhaltsstoffen und zu einer Änderung der Membranzusammensetzung mit einer Änderung der Membranpolarisation. Der Shape Change ist im Wesentlichen durch die Ausbildung von filamentösen Pseudopodien gekennzeichnet, über die eine Vernetzung der Thrombozyten untereinander erfolgt. Zu den aus speziellen thrombozytären Organellen während der Thrombozytenaggregation freigesetzten Inhaltsstoffen gehören Gerinnungsfaktoren, vasoaktive Substanzen und thrombozytenaktivierende Substanzen wie ATP. Durch diese freigesetzten Mediatoren werden weitere Thrombozyten aktiviert, sodass die Gerinnungsbildung beschleunigt wird. Ein entscheidender Agonist der Thrombozytenaktivierung ist Thrombin, das über die pa-



■ **Abb. 1.1.** Molekulare Mechanismen der Thrombozytenadhäsion. Durch eine Verletzung der Gefäßwand werden subendotheliale Strukturen freigelegt, wie z. B. Kollagenfibrillen, an die Thrombozyten (TZ) adhären können. Vermittelt wird diese Reaktion durch das Adhäsivprotein Von-Willebrand-Faktor, der im Plasma als globuläres Protein zirkuliert und sich unter hohen Shear-stress-Bedingungen (Pfeil) entfaltet. Dadurch werden Bindungsstellen für thrombozytäre Glykoproteine freigelegt

rallel verlaufende plasmatische Gerinnungsaktivierung gebildet wird und über thrombozytäre Thrombinrezeptoren verschiedene Signaltransduktionswege aktiviert.

Die thrombozytäre Blutstillung wird unmittelbar nach der Verletzung eingeleitet und wird deswegen häufig auch als primäre Blutstillung bezeichnet. Dieser Begriff ist jedoch irreführend, da die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade zeitgleich mit der Thrombozytenadhäsion initiiert wird.

1.2 Plasmatische Blutstillung

Das plasmatische Gerinnungssystem ist ein selbstamplifizierendes und dynamisch reguliertes Multienzymesystem. Die Verknüpfung der einzelnen Enzymreaktionen erfolgt

■ **Tab. 1.1.** Plasmatische Gerinnungsfaktoren

Gerinnungs-faktor	Ursprüngliche Bezeichnung	Syntheseort	Relative Molekular-masse (M _r)	Plasma-konzentration	Halbwerts-zeit
Faktor I	Fibrinogen	Hepatozyten	340.000	150–450 mg/dl	3–4 Tage
Faktor II	Prothrombin	Hepatozyten	71.600	100 µg/ml	72 h
Faktor V	Proakzelerin	Hepatozyten/ Megakaryozyten	330.000	10 µg/ml	15 h
Faktor VII	Prokonvertin	Hepatozyten	50.000	0,5 µg/ml	4 h
Faktor VIII	Antihämophiler Faktor	Sinusoidale Endothelzellen	330.000	0,1 µg/ml	8–12 h
Faktor IX	Christmas-Faktor	Hepatozyten	57.000	5 µg/ml	12–24 h
Faktor X	Stuart-Prower-Faktor	Hepatozyten	58.800	10 µg/ml	50 h
Faktor XI	Rosenthal-Faktor	Hepatozyten	143.000	5 µg/ml	60 h
Faktor XII	Hageman-Faktor	Hepatozyten	90.000	30 µg/ml	50 h
Faktor XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Hepatozyten	320.000	30 µg/ml	50 h
Hochmolekulares Kininogen	Fitzgerald-Faktor	Hepatozyten	220.000	80 µg/ml	–
Präkallikrein	Fletcher-Faktor	Hepatozyten	88.000	30–40 µg/ml	–
Tissue Factor	Gewebethromboplastin	Ubiquitär	45.000	–	–
Von-Willebrand-Faktor	FVIII-assoziiertes Antigen	Endothelzellen/ Megakaryozyten	660.000–20×10 ⁶	10 µg/ml	24 h

über die Gerinnungsfaktoren, die zunächst als inaktive Vorstufe vorliegen. Nach ihrer Aktivierung bilden sie in dem folgenden Enzymkomplex das aktive Enzym. Der Gerinnungsfaktor ist damit Substrat in dem ersten und Enzym in dem folgenden Reaktionsschritt. Eine erste Signalverstärkung wird dadurch erreicht, dass ein gebildetes Enzym bis zu seiner Inaktivierung mehrere Substrate umsetzen kann. Eine weitere Verstärkung wird durch Rückkopplungsmechanismen erzielt.

Alle plasmatischen Gerinnungsfaktoren werden in der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit römischen Ziffern benannt. Zur Unterscheidung zwischen der aktiven Form und der noch nicht aktivierten Form wird der Faktorenbezeichnung ein kleines »a« (aktiviert) angehängt. Mit dem Suffix »i« werden inaktivierte Gerinnungsfaktoren bezeichnet. In ■ Tab. 1.1 sind die plasmatischen Gerinnungsfaktoren mit der Angabe des Syntheseorts, der relativen Molekularmasse (M_r), der Plasmakonzentration und der Plasmahalbwertszeit aufgelistet.

Aktiviert wird das plasmatische Gerinnungssystem durch das Enzym FVIIa und den Kofaktor Gewebethromboplastin, der auch als Tissue Factor (TF) bezeichnet wird (■ Abb. 1.2). Faktor VII (FVII) zirkuliert im Unterschied zu den übrigen Gerinnungsfaktoren zu einem geringen Teil

von etwa 1% bereits in der aktiven Form. Dieser FVIIa kann an TF binden, der in hoher Konzentration im subendothelialen Gewebe vorkommt, das nach einer Verletzung mit Blut in Kontakt kommt. Auf diese extravasale Lokalisation des TF ist die ursprüngliche Bezeichnung extrinsischer Aktivierungskomplex für den FVIIa-TF-Komplex zurückzuführen. Inzwischen konnte aber auch ein im Blut zirkulierender »intravasaler« TF nachgewiesen werden, der in freier Form und als Bestandteil zellulärer Mikropartikel vorkommt. Dieser TF spielt für die Perpetuierung der Fibrinbildung eine entscheidende Rolle.

Substrat des FVIIa-TF-Komplexes ist Faktor X (FX), der nach seiner Aktivierung die Enzymkomponente des nachfolgenden Prothrombinasekomplexes bildet, dessen Substrat das Prothrombin (FII) ist. Nach proteolytischer Spaltung wird aus dem Prothrombin das aktive Enzym Thrombin (FIIa) freigesetzt. Zu den Thrombinsubstraten gehören neben Fibrinogen die Faktoren XI und XIII, die Kofaktoren V und VIII, Protein C und die Rezeptorfamilie PAR (»proteolysis activatable receptors«). Diese zum Teil gegenläufigen Thrombinwirkungen erfordern eine Regulation der Thrombinwirkung, die durch unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten, durch Modulation der Enzymaktivität durch Kofaktoren und durch eine unter-