

## Hämostase (Blutstillung)

- ☑ Vaskuläre Phase
- Zelluläre Phase
- Plasmatische Phase (= Gerinnung)

- Fibrinolyse
- ☑ Wundheilung

Zelluläre und plasmatische Phase der Blutstillung:  
Komplexes Zusammenwirken von

Thrombozyten

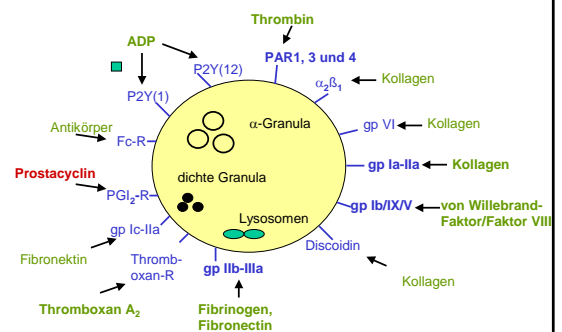
Endothelzellen

Gerinnungsfaktoren (Leber)

### Thrombozyten

- 150.000 – 450.000/μl, Halbwertszeit 10 Tage
- kernlose, organellenreiche Fragmente von Megakaryozyten
- glykogenreich
- v.a. Glykolyse und PPW, FS-Abbau, ox. Phosphoryl., wenig Proteinsynthese
- aktive Transporte (Aufnahme von Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin)
- Speicherung von **ADP** und **Serotonin** (aus Plasma) in **dichten Granula**,
- Speicherung von gerinnungsfördernden (Plättchenfibrinogen, Thrombospondine, PDGF, Kallikrein) und -hemmenden (TFPI) Proteinen in **α-Granula**.
- **Calciumakkumulation** und **Thromboxan A<sub>2</sub>-Synthese**
- enthalten **Thrombosthenin** (plättchenspez. Actomyosin)
- Membran: phospholipidreich, **Rezeptoren** (Glykoproteine) für **Gerinnungsfaktoren** (Thrombin, Fibrinogen, von Willebrand-Faktor) u. Proteine der extrazell. Matrix (Fibronektin, Laminine, Kollagen)

### Thrombozytenrezeptoren



## Ablauf der Blutstillung:

### 1. Vaskuläre Phase

= reaktive lokale Vasokonstriktion (1 Minute)

#### Mediatoren

- ☒ Neurogene Kontraktion  
(Erregung sympathischer Nerven)
- ☒ Chemische Kontraktion  
Freisetzung von Serotonin, Katecholaminen,  
Thromboxan  $A_2$  aus Thrombozyten

## 2. Zelluläre Phase

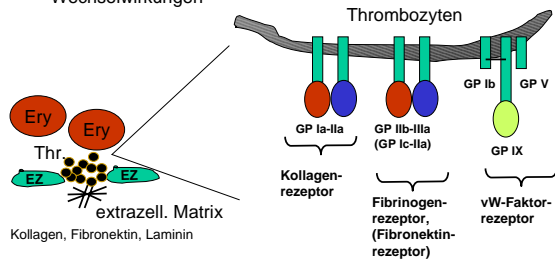
(Thrombozytenreaktion)

### 3 Phasen der Thrombozytenreaktion

1. Adhäsion
2. Aggregation
3. Freisetzungsreaktion

### 2.1. Thrombozytenadhäsion

= Anlagerung von Thrombozyten (Thr.) an Bestandteile der Extrazellulärmatrix vermittelt durch Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen

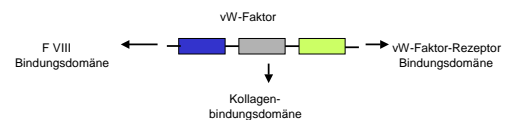


### Von Willebrand-Faktor

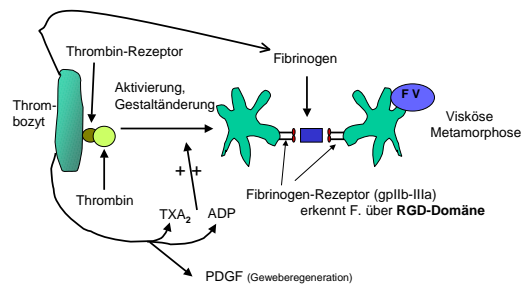
Multimeres Glykoprotein

Synthese: Endothelzellen, Megakaryozyten

Funktion: ■ Adhäsion von Thrombozyten auf Kollagen  
■ Bindung (Schutz) von Faktor VIII

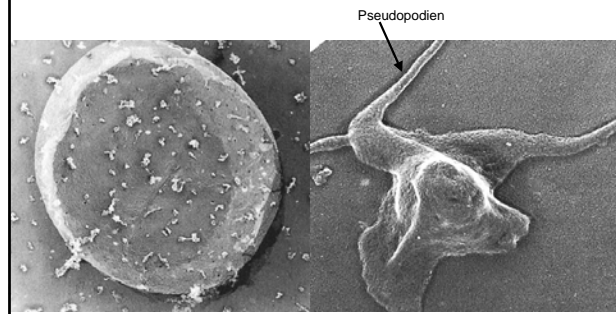


## 2.2. Thrombozytenaggregation



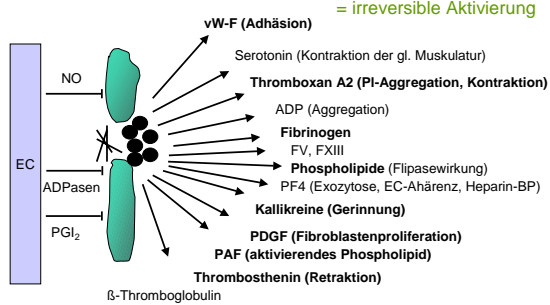
in Membran: Phosphorylcholin gegen P.serin-Austausch (Flipasen=Lipidschramblasen), so neg. Ladungen (P.serin) nach außen, Andockstellen für Gerinnungsfaktoren (GLA-Proteine)!

## Ruhender und aktivierter Thrombozyt

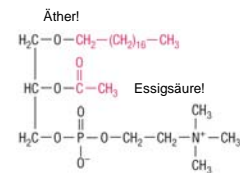


## 2.3. Freisetzungsreaktion (visköse Metamorphose)

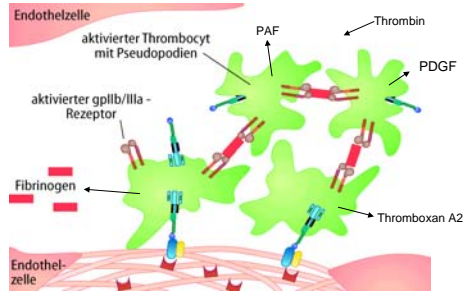
= irreversible Aktivierung



Platelet activating factor (PAF): ein ungewöhnliches Phospholipid



### Thrombozyten-Aktivierung



Ergebnis der Thrombozytenreaktion: vorläufiger Wundverschluß und Schaffung einer Struktur (große Oberfläche!), an der Blutgerinnung stattfinden kann.

**Klinik:** Funktion der vaskulären und zellulären Phase der Blutstillung über Ermittlung der **Blutungszeit** geprüft.

Aus Blutungszeit sind **keine** Aussagen über Blutgerinnung möglich!

### Antithrombotika

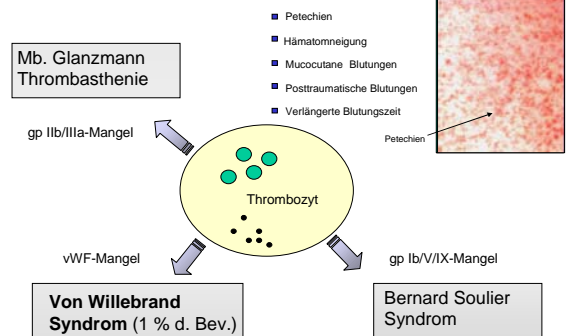
= Mittel zur Hemmung der Thrombozytenadhäsion, Aggregation und Freisetzungsreaktion

- Acetylsalicylsäure (Cox1-Hemmung)
- ADP-Rezeptorblocker
- gpIIb-IIIa Rezeptorblocker (abciximab)

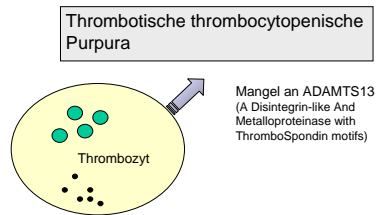
### Pathobiochemie der Blutstillung

- **Vasopathien** (Gefäßentzündungen, Atherosklerose)
- zuviel (**Thrombozythämie**) oder zuwenig Thrombozyten (**Thrombocytopenie**)
- bei normaler Plättchenzahl: **Thrombozytopathien**

### Thrombozytopathien mit Blutungsneigung



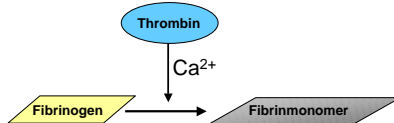
### Thrombozytopathie mit Thromboseneigung



### 3. Blutgerinnung

- Extravasales System
- Intravasales System
- Generierung von Thrombin
- Bildung von Fibrin

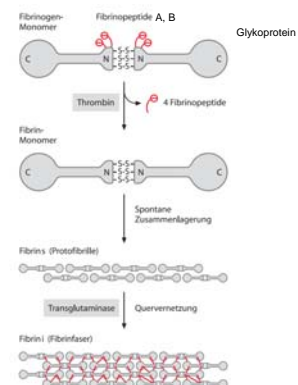
### Zentrale Reaktion: Bildung von Fibrin

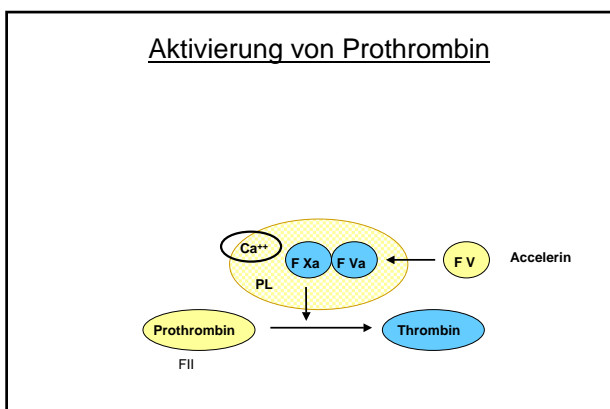
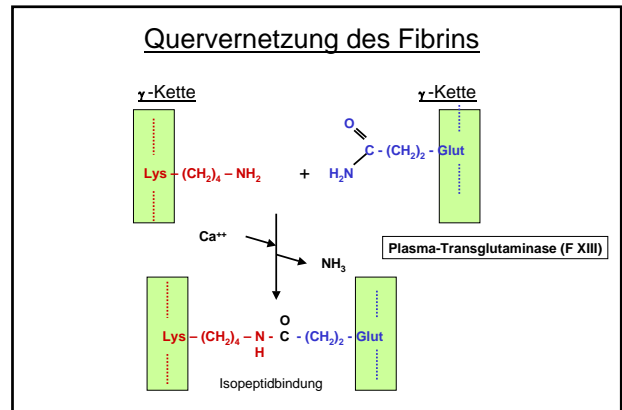
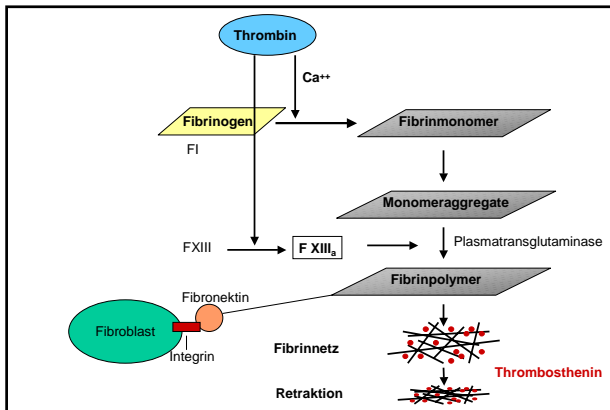


Thrombinaktivierung (aus Prothrombin) ausgelöst durch lawinenartige gegenseitige Aktivierung von „Blutgerinnungsfaktoren“

Faktoren: Glykoproteine, 3 Familien: 1) trypsinähn. Proteasen (II, VII, IX, X, XI, XII) mit sehr hoher Substratspezifität, 2) nichtenzymat. Akzeleratoren (Gewebsthromboplastin (TF), V, VIII), 3) regul. Proteine (Proteine C und S). Alle Faktoren (außer TF) als inaktive Vorstufen in Leber synthetisiert, hohe Umsatzrate. Aktivierung der Vorstufen fast immer (außer TF) durch limitierte Proteolyse.

**Blutgerinnung = Kaskade limitierter Proteolysen, selbstverstärkend und rückkopplungsreguliert**





Rolle des Calciums bei Prothrombinaktivierung:

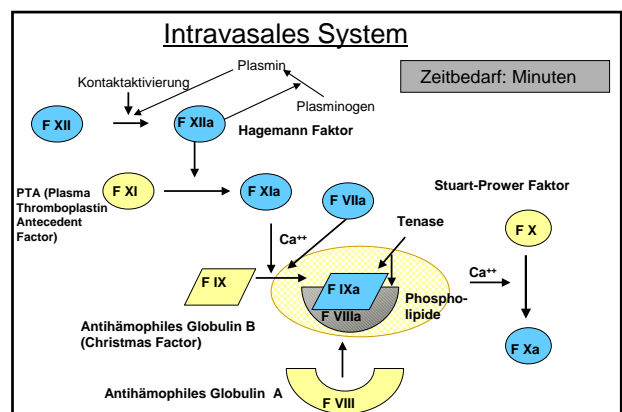
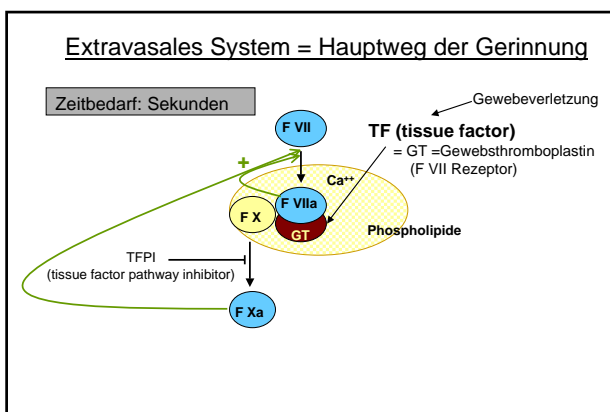
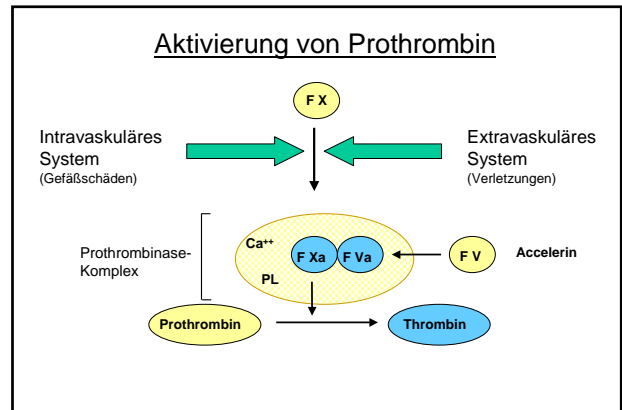
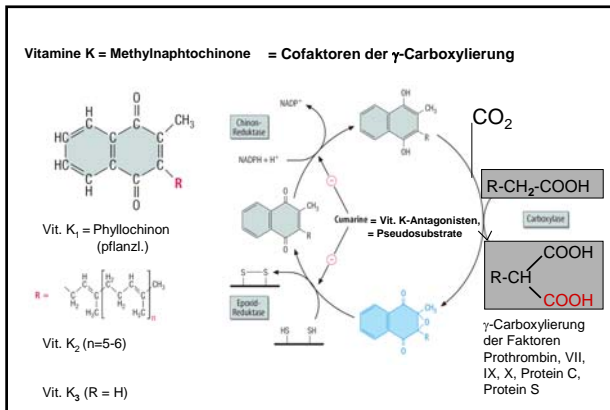
**keine** Erhöhung der katal. Aktivität der einzelnen Thrombinmoleküle, sondern

**Calciumbrücken**, die vorbeifließendes **Prothrombin (FII)** an aktivierte Thrombozyten binden, dort Aktivierung zu Thrombin: lokale Konzentrations-erhöhung des Thrombins und damit **lokale Aktivitätserhöhung**. Das gilt auch für einige andere Faktoren der BG (Faktoren VII, IX, X, **Protein C**, **Protein S**).

Wie erfolgt die Calciumbindung an diese Faktoren?

Voraussetzung: **Calciumbindungsstellen** (= Omega-carboxylierte Glu-Reste) in „Gla-Domänen“

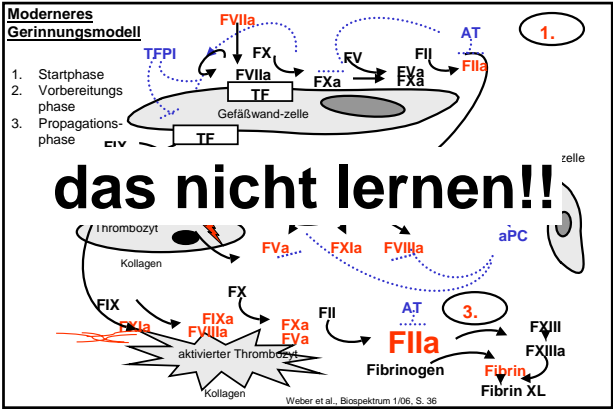
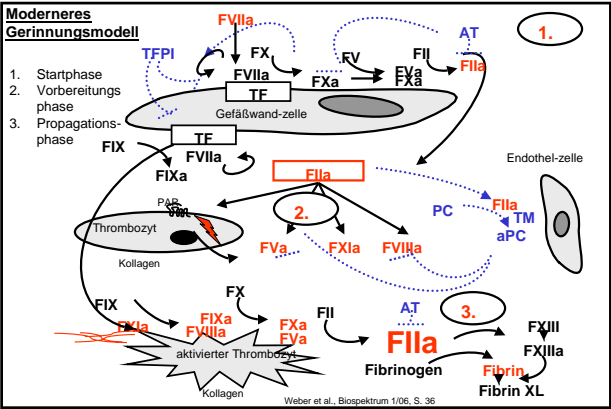
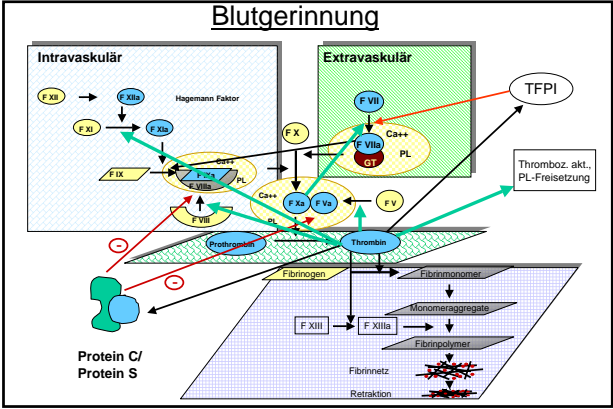
Für diese **posttranslationale Modifizierung** in der **Leber** ist **Vitamin K** nötig. Vit. K: Gruppe von Naphtochinonen, z. B. K1 Phyllochinon (**Folie**), Cofaktor für Gamma-Carboxylierungen. Quelle für Vit. K: viele Nahrungsmittel, v.a. pflanzl., Darmbakterien?. Vitamin K-Mangel: durch Stör. der Fettverdauung (Gallensteine, Leber- und Pankreaserkrankungen), Alkoholabusus, Mb. Crohn oder orale Antibiotika.



## Blutgerinnung und Kallikreine

The diagram illustrates the Kallikrein-Kinin system. At the top, 'hochmolekulares Kininogen' (high molecular weight kininogen) is converted into 'Kinine (Bradykinin) (Kallidin)'. This conversion is catalyzed by 'Kallikrein', which is shown in a box. 'Kallikrein' is formed from 'Präkallikrein' (prekallikrein) through the action of 'F XIIa' (Factor XIIa). 'F XIIa' is also formed from 'F XII' (Factor XII) through an 'Autokatalyse' (autocatalysis) process, indicated by a green arrow and the word 'Autokatalyse'. The diagram also shows that 'Kallikrein' can convert 'F XII' into 'F XIIa'. The 'Kinine (Bradykinin) (Kallidin)' then lead to three physiological effects: 'Vasodilatation' (vasodilation), 'Leukozytenemigration' (leukocyte emigration), and 'Kapillarpermeabilitätserhöhung' (increased capillary permeability).

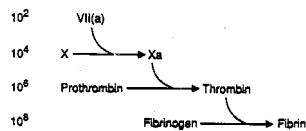
```
graph TD
    HK[hochmolekulares Kininogen] --> K[Kinine<br/>(Bradykinin)<br/>(Kallidin)]
    K --> V[Vasodilatation]
    K --> L[Leukozytenemigration]
    K --> KP[Kapillarpermeabilitätserhöhung]
    subgraph Box [ ]
        PK[Präkallikrein] --> Kall[Kallikrein]
        F12a[F XIIa] --> PK
        F12a -- Autokatalyse --> F12a
        F12[F XII] --> F12a
        Kall --> F12a
    end
    HK --> Kall
    Kall --> K
```





Warum ist die Blutgerinnung so kompliziert?

- autokatalytische Verstärkung



**Example of amplification by the cascade mechanism.**

- an vielen Stellen regulierbar.

## Antikoagulanzen

- Ca<sup>++</sup>-Komplexbildner (nur in vitro!)
- Heparine
- Hirudin (*Hirudo medicinalis*)
- TFPI
- Antithrombine
- Protein C/Protein S
- Vitamin K-Antagonisten

Wirkungseigenschaft

schnell

langsam

### ■ Ca<sup>++</sup>-Komplexbildner

#### Wirkungsweise

Verbindungen mit mehreren Carboxylgruppen, die mit Ca<sup>++</sup> Chelat-Komplexe bilden.

- EDTA (Ethyldiamin-Tetraessigsäure)
- Citrat

Nur für in vitro-Applikation (Blutproben, -konserven)

### in vivo einsetzbare Gerinnungshemmer

■ **Hirudin:** kleines Protein, das spezifisch Thrombin durch Bindung inaktiviert

**Nematodenantikoagulantes Protein:** aus blutsaugendem Hakenwurm, hemmt TF/VIIa-Komplex

□ Vitamin K-antagonisten = **Cumarine**

Strukturanaloge (Competitoren) zu Vitamin K

hemmen Chinonreduktase und Epoxid-Reduktase

*orale* Anticoagulationbehandlung mit Dicumarol (Marcumar, Falithrom) zur Thrombosertherapie und Infarkt- und Apoplexprophylaxe

**nur** in vivo!

Wirkungseintritt: 1-2 Tage (Neusynthese der BG-Faktoren)  
d.h. zur Langzeit-Antikoagulation

physiologische Gerinnungshemmer (auch klin. einsetzbar)

Ohne antithrombotische Mechanismen würde die lokal initiierte Gerinnung generalisieren!

■ Tissue factor pathway inhibitor (TFPI):

= Gewebsthromboplastininhibitor, hemmt Faktor X-Aktivierung im extravasalen Weg

TFPI unbedingt nötig zur Kontrolle der Gerinnung; TFPI knockout-Mäuse sind letal!!

■ Heparine

= saure Mukopolysaccharide, die aus den basophilen Granula von Mastzellen (Lunge, Leber) freigesetzt werden.

Wirkungsweise:

- Bindung an Antithrombin III und Beschleunigung der Inhibierung von Thrombin (F IIa) und F Xa
- urspr.unfraktioniertes H. (UFH), heute fast immer niedermolekulares H. (NMH) eingesetzt

*Parenterale* Applikation

*Rasche* und *kurze* Wirkung (Heparinasen in Leber)

Indikation: Thrombose-Prophylaxe

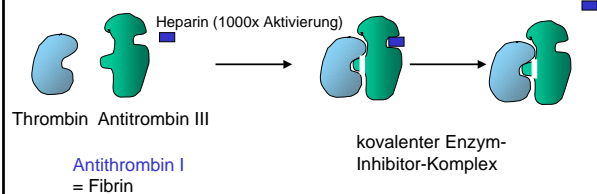
Antidot: Protamin

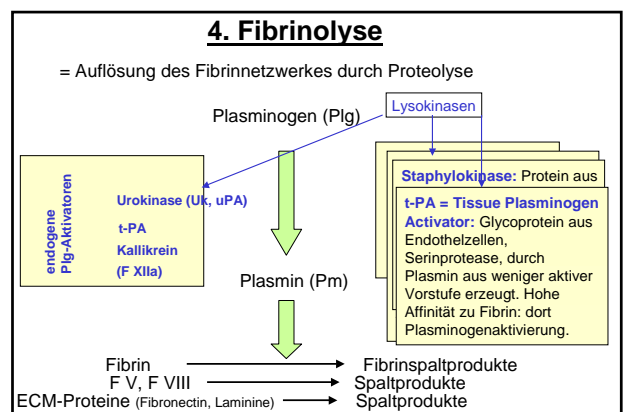
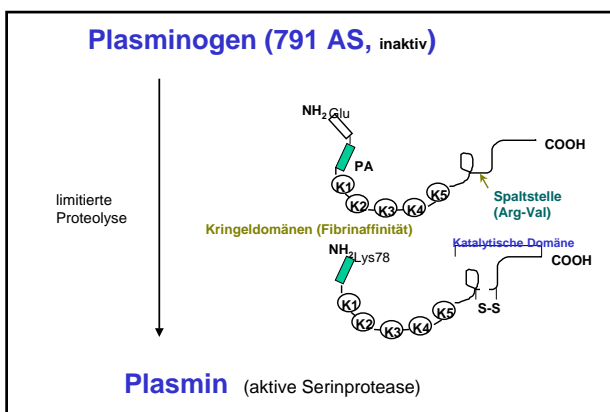
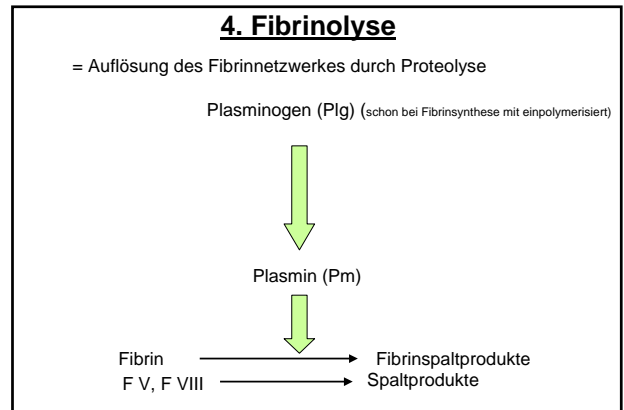
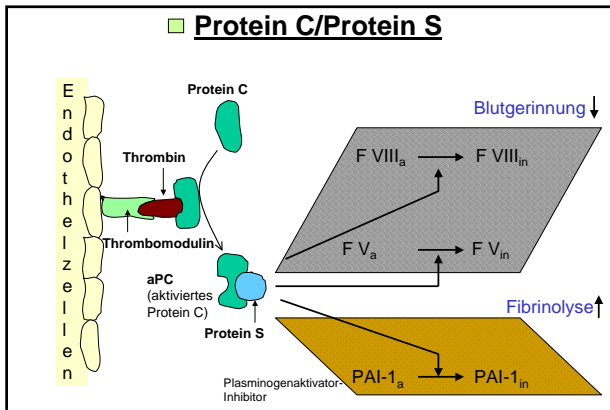
■ Antithrombine

Serinproteinaseinhibitoren (Serpine)

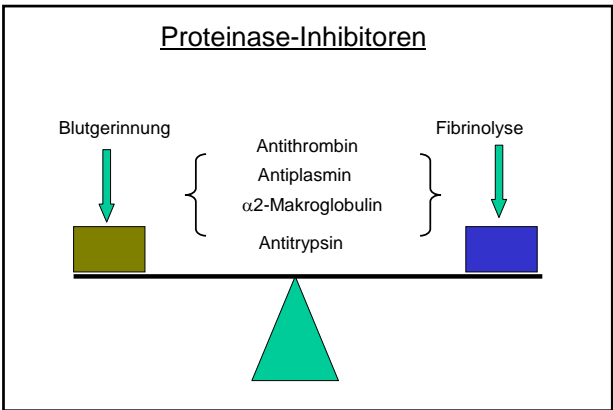
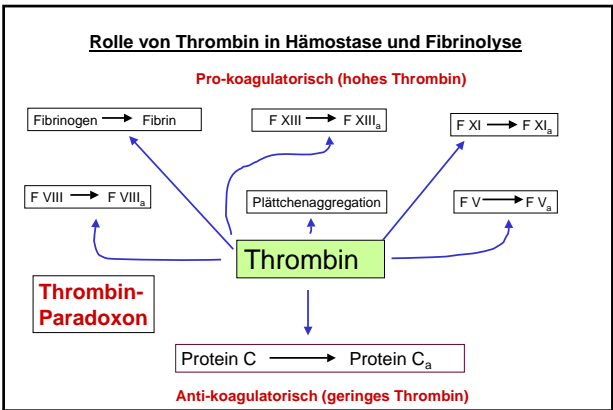
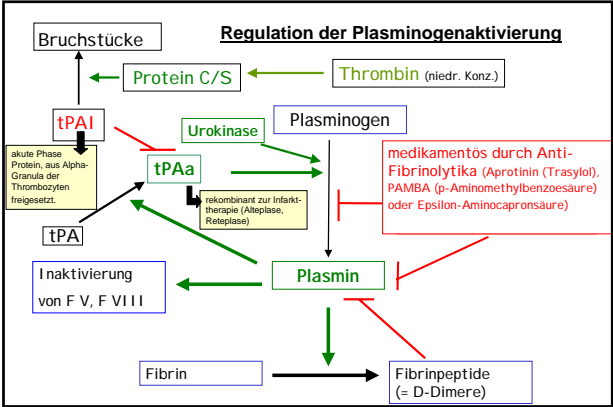
Antithrombin III und Heparincofaktor II

= natürliche Proteaseinhibitoren, hemmen neben Thrombin auch F XIIa, XIa, IXa, VIIa, Xa





- Urokinase: physiol. Plasminogenaktivator, aktiviert sowohl fibrin gebundenes Plasminogen als auch freies (im Gegensatz zu tPa!), proteolyt. aktiviert durch Kallikrein /F XIIa.



## Pathobiochemie von Blutgerinnung und Fibrinolyse

### 1. Gerinnungsstörungen mit verstärkter Blutungsneigung

- Defekte an Gerinnungsfaktoren
  - genetisch: Faktor VIII : Hämophilie A (75%; X-chrom. rezessiv)
  - Faktor IX : Hämophilie B (X-chrom. rezessiv)
  - erworben: - verminderte Synthese von Faktor II, VII, IX, X etc. (z.B. Lebererkrankungen, schwere Entzündungen)
- Vitamin K-Mangel (z.B. Störung der Fettresorption, Lebererkrankungen, Dikumarol)
- Verbrauchskoagulopathie (starke Blutungen, Infekte)

## Hämophilie, eine „königliche“ Erkrankung



- I-1 Edward Herzog von Kent (1767-1820)  
 I-2 Marie Louise Viktoria von Sachsen-Coburg-Gotha  
 I-3 Herzog von Sachsen-Coburg-Gotha  
 II-4 Auguste von Preussen  
 II-5 Königin Viktoria von England (1819-1901)  
 II-6 Albert von Sachsen-Coburg-Gotha  
 II-7 Prinzessin Alice  
 II-8 Kaiser Friedrich III. von Deutschland (1852-1915)  
 II-9 König Edward VII. von England (1841-1910)  
 II-10 Prinzessin Alexandra von Danemark  
 II-11 Großherzog Ludwig IV. von Hessen-Darmstadt  
 II-12 Prinz Leopold, Herzog von Albany (\*)  
 II-13 Prinzessin Beatrice  
 II-14 Prinz Georg-Maximilian von Baden  
 II-15 Kaiser Wilhelm II. von Deutschland (1859-1941)  
 II-16 Prinz Sigismund von Preussen (mit 2 verstorben)  
 II-17 Prinz Waldemar von Preussen (mit 11 verstorben)  
 II-18 Prinz Heinrich von Preussen  
 II-19 König Georg V. von England (1865-1936)  
 II-20 Prinzessin Louise von Mecklenburg  
 II-21 Prinzessin Viktoria von Hessen  
 II-22 Fürst Friedrich von Mecklenburg (\*)  
 III-1 Königin Alexandra  
 III-2 Zar Nikolaus II. von Russland (1868-1918)  
 III-3 Alexander Prinz von Teck  
 III-4 Prinzessin Alice  
 III-5 Prinz Louis-Albert von Baden  
 III-6 Prinzessin Victoria Eugenie von Battenberg  
 III-7 Kaiserin Maria-Theresa von Spanien (1868-1948)  
 III-8 Prinz Leopold von Battenberg (\*)  
 III-9 Prinz Maurice von Battenberg  
 III-10 König Georg VI. von England (1894-1952)  
 III-11 Prinz Waldemar von Preussen  
 III-12 Prinz Heinrich von Preussen (mit 4 verstorben)  
 III-13 Zarwitsch Alexander von Russland (Dogenichin)  
 III-14 August, Graf von Preussen (\*)  
 III-15 Prinz Wilhelm  
 III-16 Prinz Andrew von Griechenland  
 III-17 Prinzessin Elisabeth von Griechenland  
 III-18 Prinzessin Margaret Rose  
 III-19 Prinz Alexander von Edinburgh  
 III-20 Prinz Charles von England

Hämophilie A



Hämophilie A  
Schwerste Arthropathie





#### labordiagnost. Kenngrößen der Blutgerinnung:

**Thromboplastinzeit (Quick-Wert)** für extravasales System

##### Prinzip:

Fibrinbildung ausgelöst durch Zugabe von Gewebs-Thromboplastin und  $\text{Ca}^{2+}$  zu Citrat-Plasma,  
Nachweis der zeitabhängigen Fibrinbildung (z.B. photometrisch mit chromogenen Substraten)  
Auswertung durch Bezug auf Eichkurve aus Verdünnungen eines „Normal“-Plasmas.  
Angabe in % der „Normal“-Aktivität (Methodenabhängigkeit)

**partielle Thromboplastinzeit (PTT)** für intravasales System

#### So funktioniert die Partielle Thromboplastinzeit: (PTT, aPTT)

Zur Blutflüssigkeit (Blutplasma) werden gerinnungsaktivierende „partielle Thromboplastin“ und Oberflächenkatalysatoren (z.B. Kaolin) zugegeben. Gleichzeitig Stopperuhr starten. Der Gerinnungsvorgang beginnt.

Die Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen sind im Blut vorhanden.

Factor XII wird aktiviert.  
Factor XI wird aktiviert.  
Factor IX wird aktiviert.  
Factor VIII wird aktiviert.  
Factor X wird aktiviert.  
Factor V wird aktiviert.  
Factor III (Prothrombin) wird aktiviert.  
Factor II wird aktiviert.  
Factor I wird aktiviert.

Beim PTT-Test wird das im Blut vorhandene Gerinnungssystem aktiviert. Die dargestellten Faktoren (I bis XIII) sind Faktoren, die daran beteiligt sind, die Gerinnung zu steuern. Bei einer nicht in Ordnung, wird die Gerinnung länger dauern, die PTT also erhöht sein. Der Test überprüft aber nicht alle Faktoren gleich gut. Faktor II und Fibrinogen sind am besten erkannt, während Faktor XIII am schlechtesten erkannt wird. Sogar noch vorhandene Faktor II.

Der Prothrombin-Aktivator Komplex (Faktor X und Faktor V) wird gebildet (aus Faktor X und Faktor V, Calcium und Phospholipiden).

Der Prothrombin-Aktivator Komplex (Faktor X und Faktor V) wird gebildet (aus Faktor X und Faktor V, Calcium und Phospholipiden).

Factor II wird aktiviert.  
Factor I wird aktiviert.

Factor I wird aktiviert.  
Factor II wird aktiviert.

Factor II wird aktiviert.  
Factor I wird aktiviert.

Factor I wird aktiviert.  
Factor II wird aktiviert.

Factor II wird aktiviert.  
Factor I wird aktiviert.

Factor I wird aktiviert.  
Factor II wird aktiviert.

Factor II wird aktiviert.  
Factor I wird aktiviert.

Factor I wird aktiviert.  
Factor II wird aktiviert.

Factor II wird aktiviert.  
Factor I wird aktiviert.

Factor I wird aktiviert.  
Factor II wird aktiviert.

Factor II wird aktiviert.  
Factor I wird aktiviert.

Factor I wird aktiviert.  
Factor II wird aktiviert.

#### 2. Blutgerinnungsstörungen mit verstärkter Gerinnungsneigung:

##### Thrombose

Prothrombotisch

Antithrombotisch

- Vaskuläre Schäden
- Plättchenaktivierung
- Gerinnung

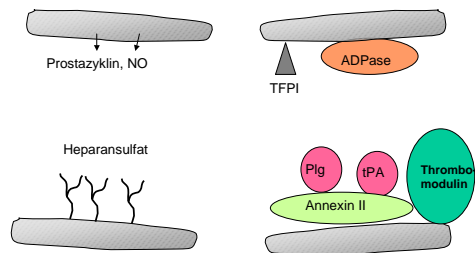


- Normaler Blutfluss
- Antikoagulanzen
- Fibrinolyse
- Endothel

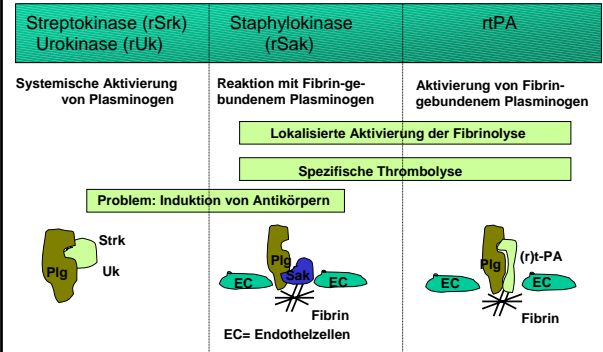
erbl.: Scott-Syndrom (gestörtes Lipidscrambling)

**APC-Resistenz** (Mut. in Faktor V (Leiden-M.) verhindert Inaktivierung durch Protein C)  
erworben: **Vaskulitiden, Atherosklerose, Antiphospholipidsyndrom**

### Antithrombotische Eigenschaften des Gefäßendothels



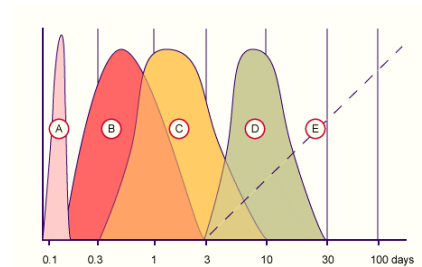
### Thrombolyse-Therapie



## 5. Wundheilung

Reorganisation des epidermalen und dermalen Gewebes nach Verletzung

### 4 Phasen der Wundheilung



- A Gerinnung (Wundschorf)
- B Entzündung
- C Granulationsgewebe
- D Vernarbung
- E Remodeling

## B. Entzündungsphase

### Symptome der Entzündung

Rötung	Rubor
Schwellung	Tumor
Hitze	Calor
Schmerz	Dolor
Funktionseinschränkung	Functio laesa

### Beteiligte Faktoren und Zellen

#### Faktoren:

- Kinine
- Komplement
- Prostaglandine
- Histamin
- Zytokine

#### Zellen:

- Phagozyten
- Thrombozyten
- Mastzellen
- Killerzellen
- Lymphozyten

## Folgen einer Gewebeverletzung:

### lokal:

- Steigerung der Gefäßpermeabilität → Ödembildung

Aktivierung von Präkallikrein; Kininbildung

Kinine: - Histaminfreisetzung (Gefäßerweiterung, Plasmaaustritt)  
- NO-Synthese (Gefäßerweiterung)  
- Prostazyklinsynthese (hemmt Plättchenaggr.)

- Diapedese: Einwanderung von Makrophagen und Lymphozyten ins Wundgebiet

→ Freisetzung von Chemokinen, Interleukinen

- Initiierung von Plättchenaggregation und Blutgerinnung

### organismisch:

- Akute-Phase-Reaktion

### Serotonin:

Freisetzung aus Thrombozyten  
→ Vasokonstriktion bei initialer Phase der Blutstillung

### Histamin:

Freisetzung aus aktivierten Mastzellen  
→ Kontraktion der glatten Muskulatur (Lunge, Darm)  
→ Vasodilatation  
→ Erhöhung der Gefäßpermeabilität

### Leukotriene: LTB<sub>4</sub>

Freisetzung aus Granulozyten  
→ Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Ödembildung)  
→ Leukozytenadherenz  
→ Chemotaxis

## Chemokine

= chemotaktisch wirkende Zytokine, induzieren die kontrollierte Wanderung von Leukozyten an den Ort der Gewebeschädigung

Chemokine wirken über G-Protein-gekoppelte **Serpentinrezeptoren**

50 Chemokine und 19 Rezeptoren bisher identifiziert

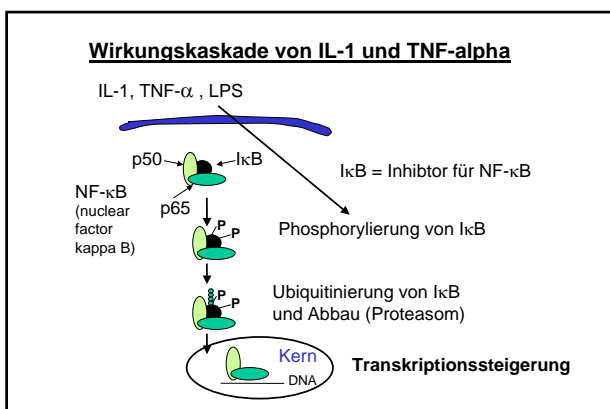
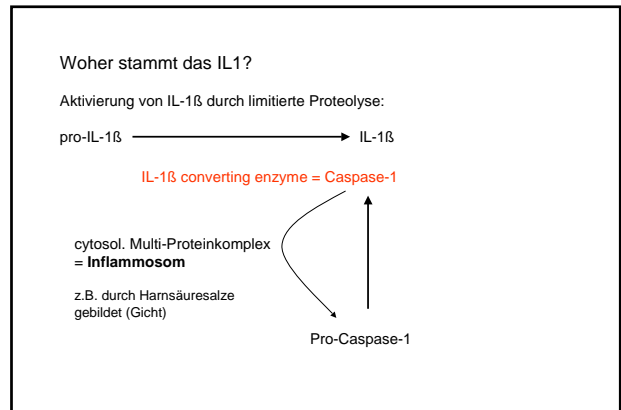
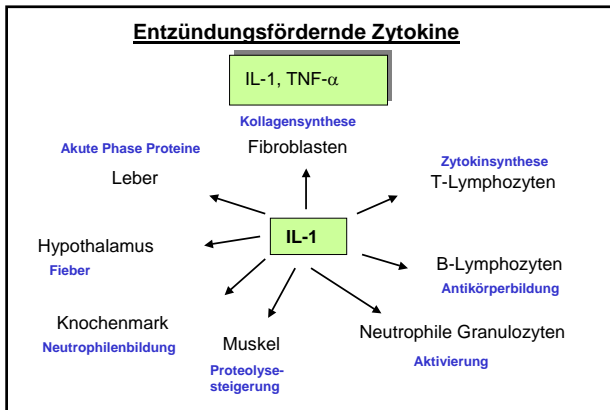
#### α-Chemokine (CXC):

→ Aktivierung von Neutrophile Granulozyten (IL-8)

#### β-Chemokine (CC):

→ Anlocken von Monozyten und CD4+ Lymphozyten  
→ Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen



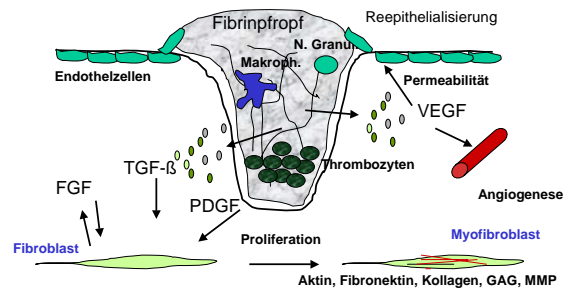


Nf-Kappa-B: Genregulator anti-apoptotischer, proliferativer und immunaktivierender Signale

Transkriptionsaktivierung von Genen, die für Cytokine und Chemokine [Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), NO, Cyclooxygenase 2 (COX-2), SOCS (for 'suppressor of cytokine signalling'), IP-10, Interferon  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) und IL-1, 6, 8, 10, 12 kodieren.

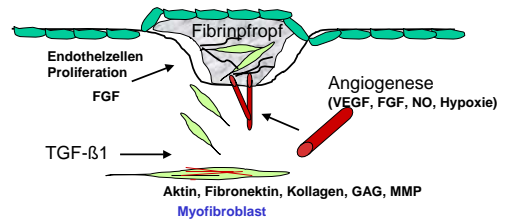
Bei Hodgkin-Lymphom daueraktiver NfκappaB im Kern! Suche nach künstlichen Inhibitoren von cytosol. NfκappaB, die nicht durch die Kinasen inaktiviert werden, als Therapeutika.

### C. Proliferative Phase



### D. Granulation und Angiogenese

- Bildung des Granulationsgewebes (Narbe)
- Stimulation von Proteinaseinhibitoren
- Einwandern von Kapillaren



danach Remodellierungsphase der Narbe (bis 2 Jahre!),  
aber es bleibt Narbengewebe (z.B. max. 80 % Reiß-  
festigkeit)