

Hämostase (Blutstillung)

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

- Fibrinolyse
- Wundheilung

Blutstillung: Zusammenwirken von

Thrombozyten

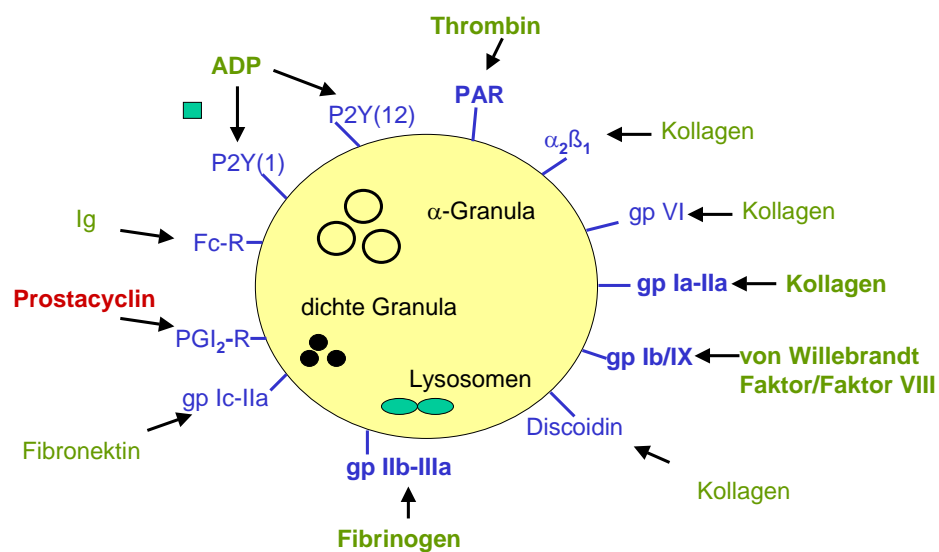
Endothelzellen

Gerinnungsfaktoren (Leber)

Thrombozyten

- 150.000 – 450.000/ μ l, Halbwertszeit 10 Tage
- kernlose, organellenreiche Fragmente von Megakaryozyten
- glykogenreich, v.a. Glykolyse und PPW, FS-Abbau, ox. Phosph.
- 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 A2-Synthese**
- enthalten **Thrombosthenin** (kontraktils Protein mit ATPase-Aktivität)
- Membran: Phospholipidreich, **Rezeptoren** (Glykoproteine) für
- Gerinnungsfaktoren** (Fibrinogen, von Willebrand-Faktor) u. Proteine der extrazell. Matrix (Fibronectin, Laminine, Kollagen)

Thrombozytenrezeptoren



Ablauf der Blutstillung:

1. Vaskuläre Phase

= reaktive lokale Vasokonstriktion

Mediatoren

- Neurogene Kontraktion
(Erregung sympathischer Nerven)
- Chemische Kontraktion
Freisetzung von Serotonin, Katecholaminen,
Thromboxan A₂ aus Thrombozyten

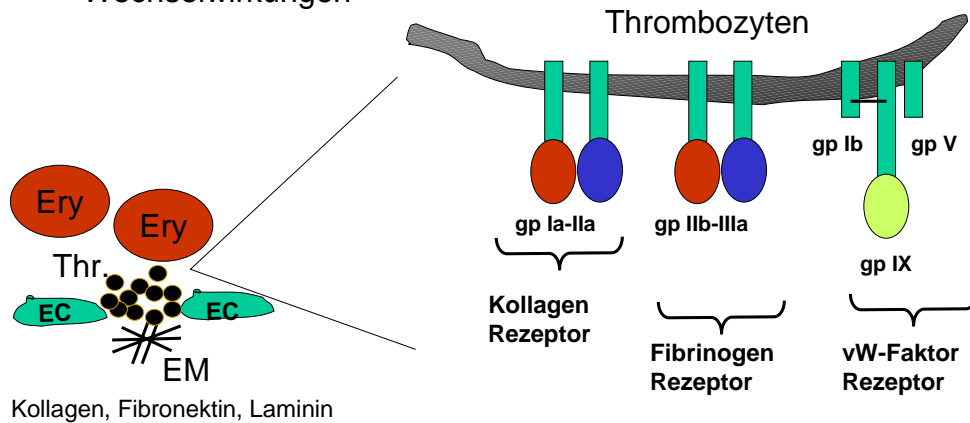
2. Zelluläre Phase (Thrombozytenreaktion)

3 Phasen der Thrombozytenreaktion

1. Adhäsion
2. Aggregation
3. Freisetzungsreaktion

2.1. Thrombozytenadhäsion

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

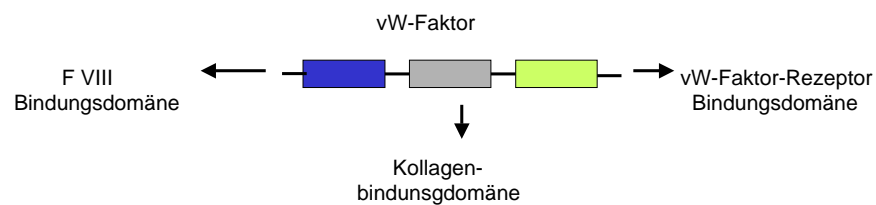


Von Willebrand-Faktor

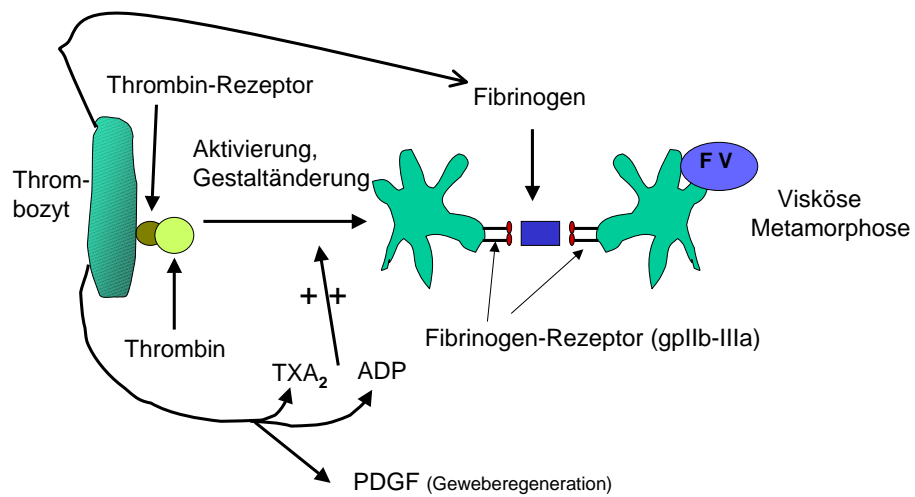
Multimeres Glykoprotein

Synthese: Endothelzellen, Megakaryozyten

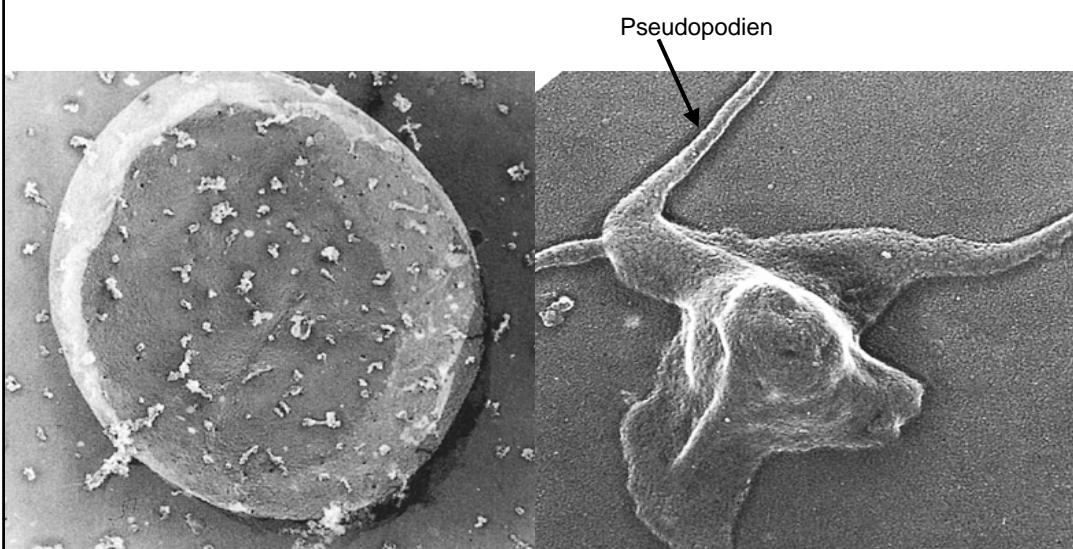
Funktion:
■ Adhäsion von Thrombozyten auf Kollagen
■ Bindung von Faktor VIII



2.2. Thrombozytenaggregation

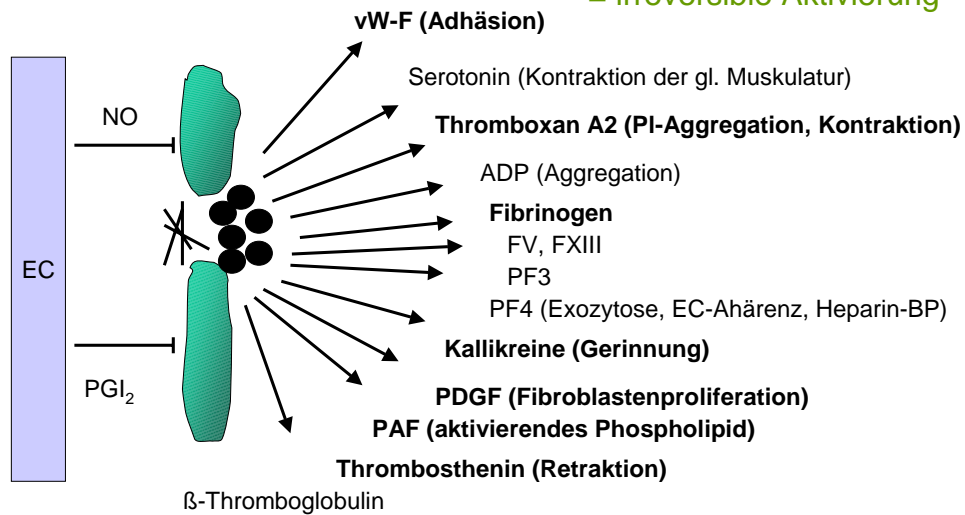


Ruhender und aktivierter Thrombozyt

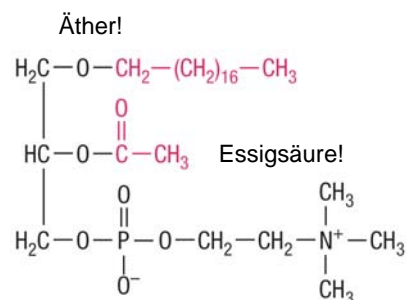


2.3. Freisetzungsreaktion (visköse Metamorphose)

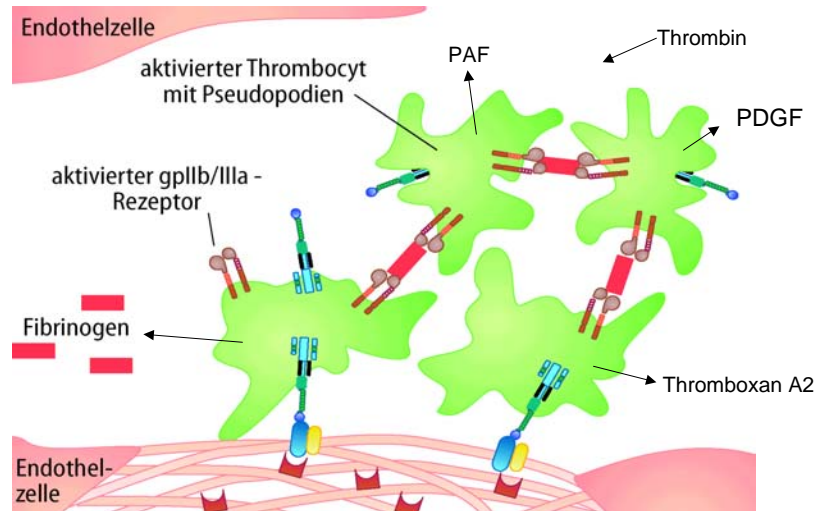
= irreversible Aktivierung



Platelet activating factor (PAF): ein ungewöhnliches Phospholipid



Thrombozyten-Aktivierung



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-Hemmer)
- ADP-Rezeptorblocker
- gpIIb-IIIa Rezeptorblocker (abciximab)

Pathobiochemie der Blutstillung

- **Vasopathien** (Gefäßentzündungen, Atherosklerose)
- zuviel (**Thrombozythämie**) oder zuwenig Thrombozyten (**Thrombocytopenie**)

bei normaler Plättchenzahl : **Thrombozytopathien**

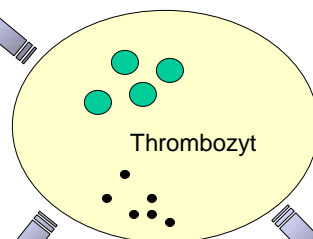
Thrombozytopathien mit Blutungsneigung

M. Glanzmann
Thrombasthenie

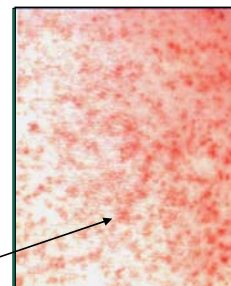
gp IIb/IIIa-Mangel

vWF-Mangel

Von Willebrand
Syndrom



Petechien



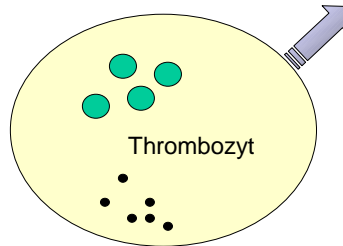
- Petechien
- Hämatomneigung
- Mucocutane Blutungen
- Posttraumatische Blutungen
- Verlängerte Blutungszeit

gp Ib/V/IX-Mangel

Bernard Soulier
Syndrom

Thrombozytopathie mit Thromboseneigung

Thrombotische thrombocytopenische
Purpura

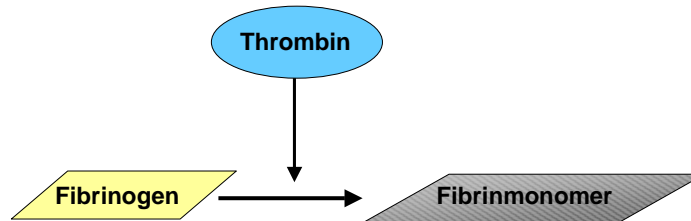


Mangel an ADAMTS13
(A Disintegrin-like And
Metalloproteinase with
Thrombospondin motifs)

3. Blutgerinnung

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

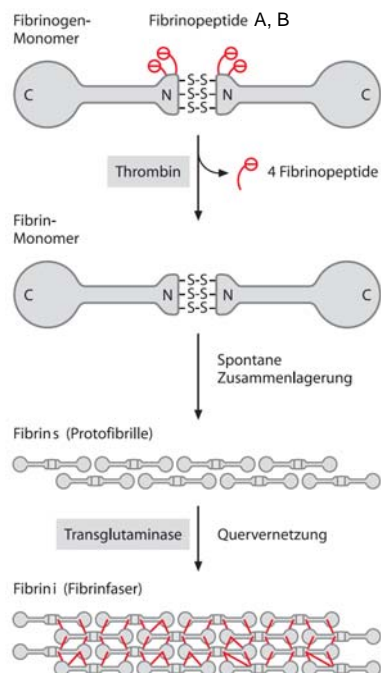
Zentrale Reaktion: Bildung von Fibrin

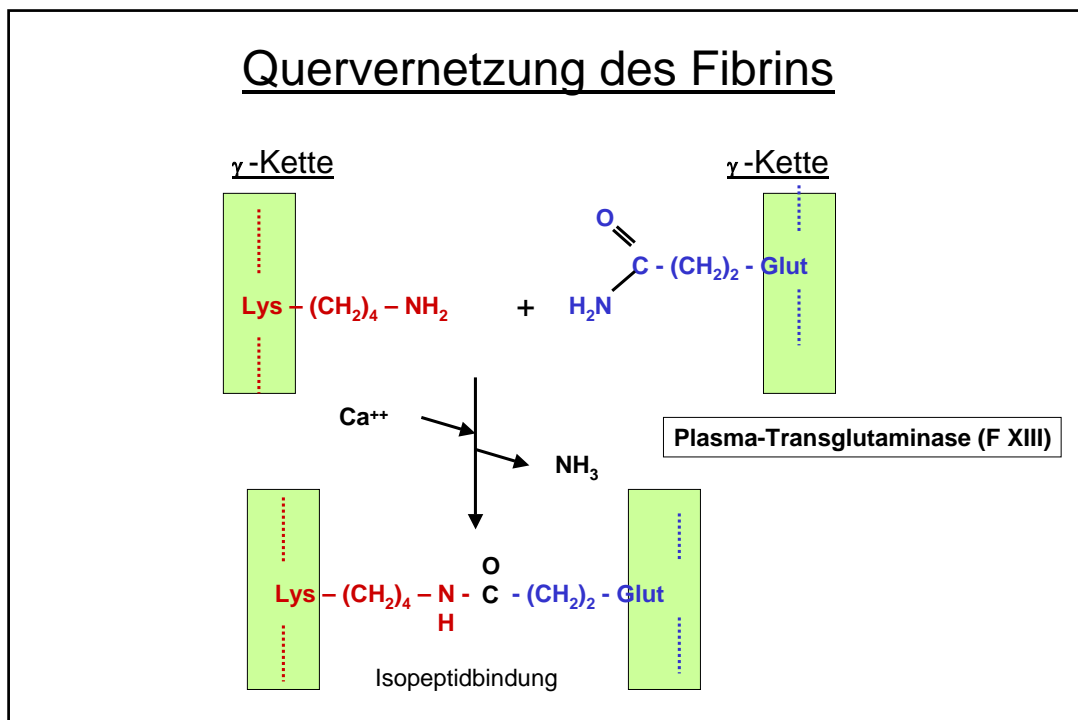
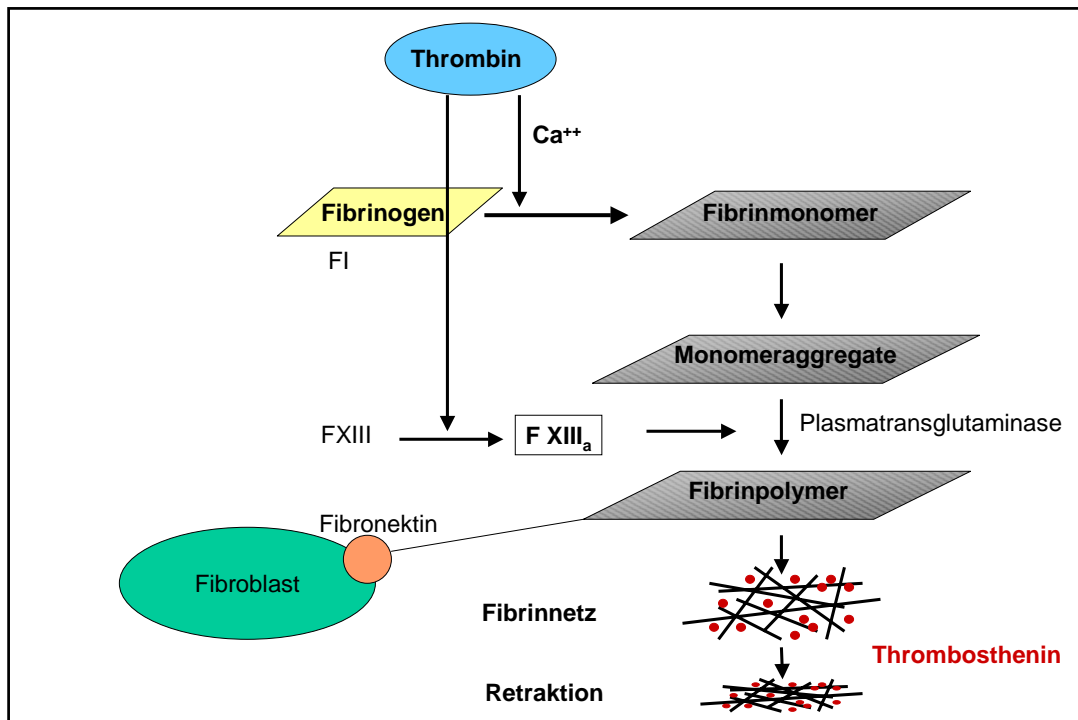


Wie ausgelöst: Lawinenartige gegenseitige Aktivierung von „Blutgerinnungsfaktoren,“

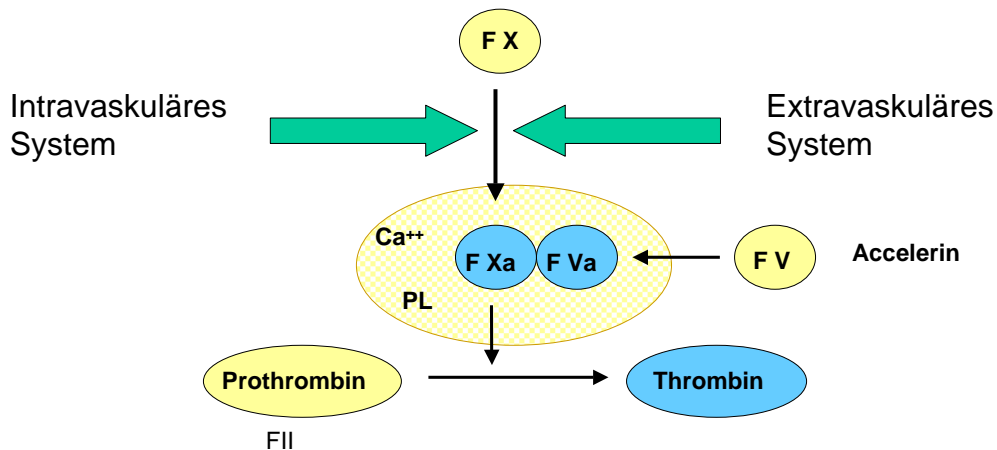
Faktoren: Glykoproteine, meist Proteasen (II, VII, IX, X, XI, XII), trypsinähnlich, hohe Substratspezifität, alle ähnliche Struktur, als inaktive Vorstufen in Leber synthetisiert, hohe Umsatzrate.

Blutgerinnung: Kaskade limitierter Proteolyse





Aktivierung von Prothrombin



Rolle des Calciums bei Prothrombinaktivierung:

keine Erhöhung der katal. Aktivität der einzelnen Thrombinmoleküle, sondern

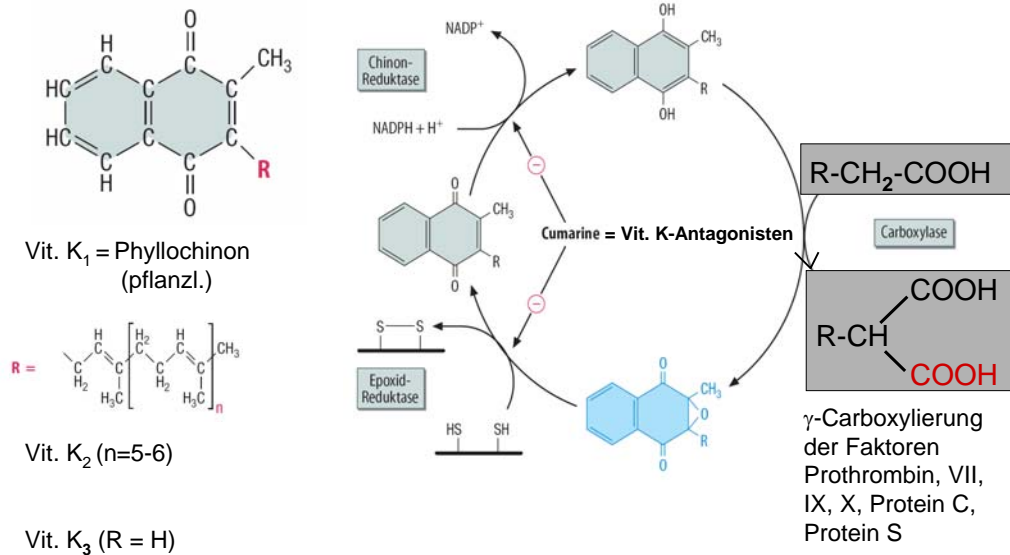
Calciumbrücken, die vorbeifließendes Prothrombin (FII) an aktivierte Thrombozyten binden, dort Aktivierung zu Thrombin: lokale Konzentrationserhöhung des Thrombins und damit **lokale Aktivitätserhöhung**. Das gilt auch für einige andere Faktoren der BG (Faktoren VII, IX, X, Protein C, Protein S).

Wie erfolgt die Calciumbindung an diese Faktoren?

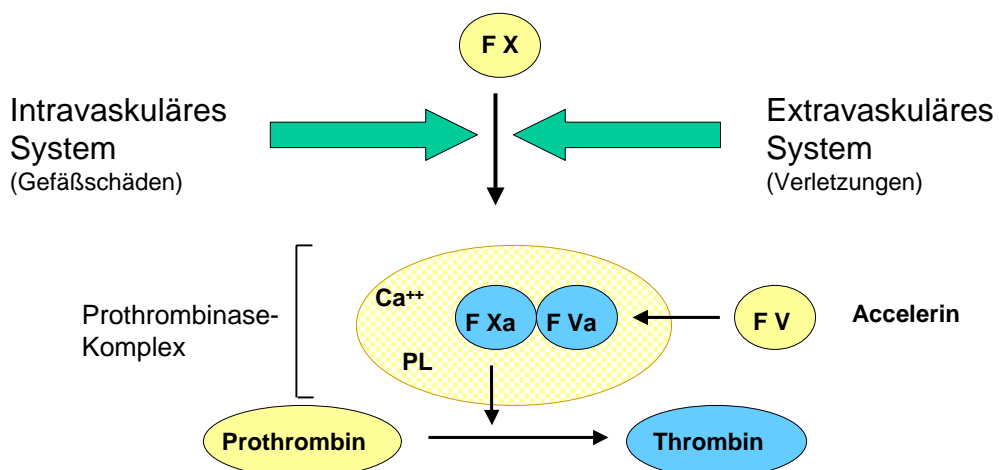
Voraussetzung: **Calciumbindungsstellen** (= Omega-carboxylierte Glu-Reste)

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: Darmbakt. Vitamin K-Mangel: durch Stör. der Fettverdauung (Gallensteine, Leber- und Pankreaserkrankungen) oder orale Antibiotika.

Vitamine K = Methylnaphthochinone = Cofaktoren der γ -Carboxylierung

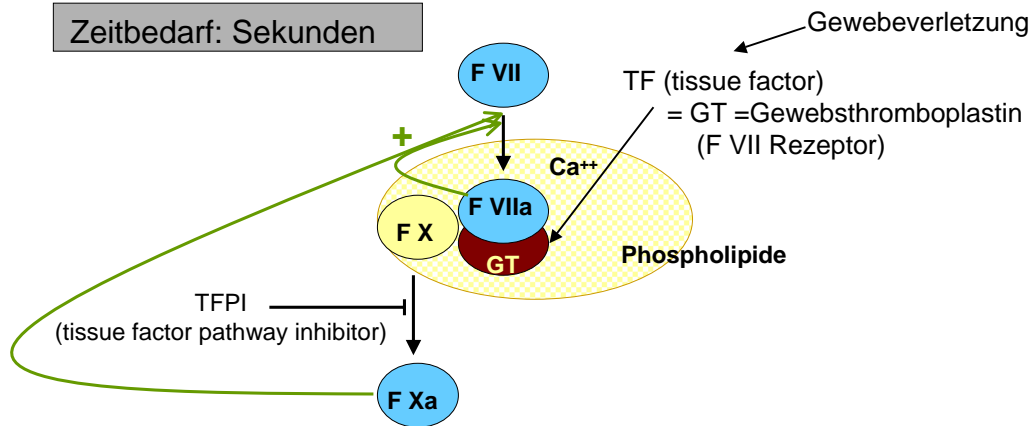


Aktivierung von Prothrombin



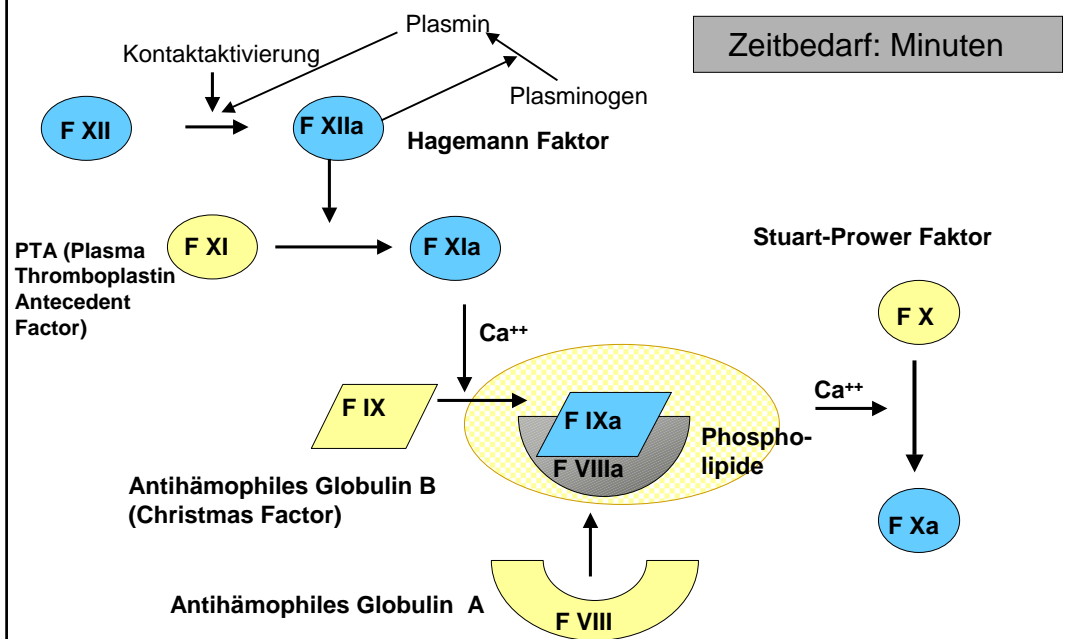
Extravasales System

Zeitbedarf: Sekunden

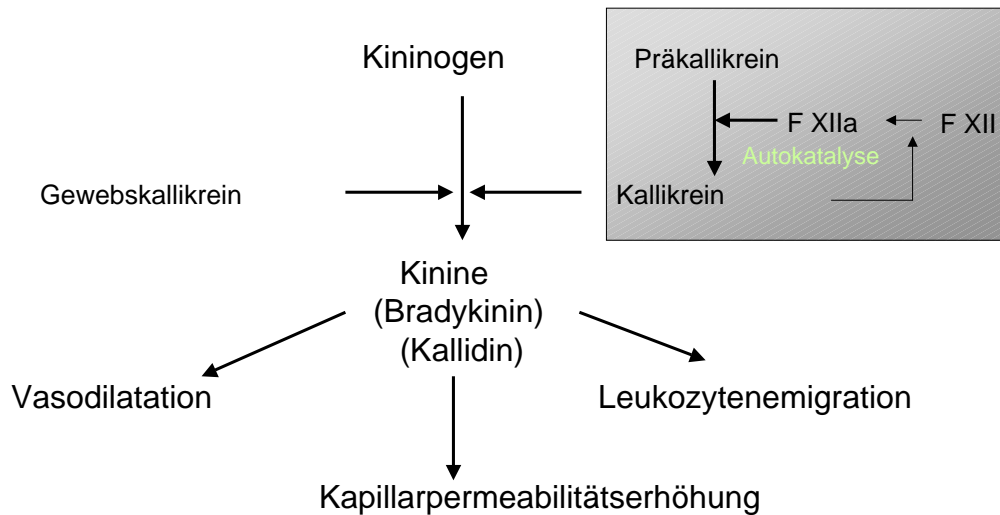


Intravasales System

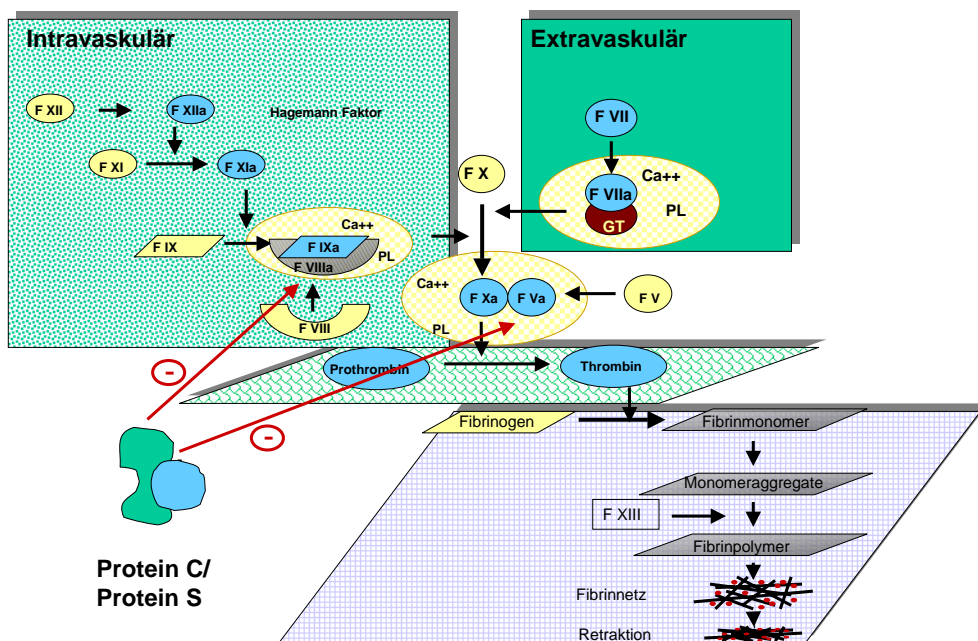
Zeitbedarf: Minuten



Blutgerinnung und Kallikreine

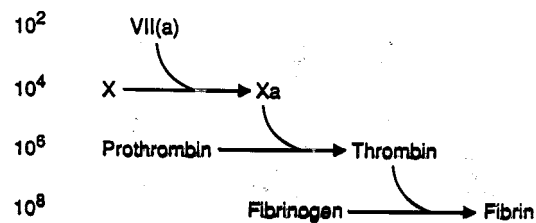


Blutgerinnung



Warum ist die Blutgerinnung so kompliziert?

- autokatalytische Verstärkung



Example of amplification by the cascade mechanism.

- an vielen Stellen regulierbar.

Antikoagulanzen

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

W
i
r
k
u
n
g
s
e
i
n
t
r
i
t

■ Ca⁺⁺-Komplexbildner

Wirkungsweise

Verbindungen mit mehreren Carboxylgruppen, die mit Ca⁺⁺ Chelat-Komplexe bilden.

- EDTA (Ethyldiamin-Tetraessigsäure)
- Citrat

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

in vivo einsetzbare Gerinnungshemmer

Hirudin: kleines Protein, das spezifisch Thrombin inaktiviert

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

Vitamin K-antagonisten = **Cumarine**

Strukturanalogue (Competitoren) zu Vitamin K

hemmen Chinonreduktase und Epoxid-Reduktase

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

nur in vivo!

Wirkungseintritt: 1-2 Tage (Neusynthese der BG-Faktoren)

physiologische Gerinnungshemmer (auch klin. einsetzbar)

Ohne antithrombotische Mechanismen würde die lokal initiierte Gerinnung generalisieren!

Tissue factor pathway inhibitor: = extrinsic pathway inhibitor (EPI), hemmt Faktor X-Aktivierung im extravasalen Weg

■ 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 (UFH)
- Hemmung der F X-Aktivierung (NMH)

Parenterale Applikation

Rasche und kurze Wirkung (Heparinasen in Leber)

Indikation: Thrombose-Prophylaxe

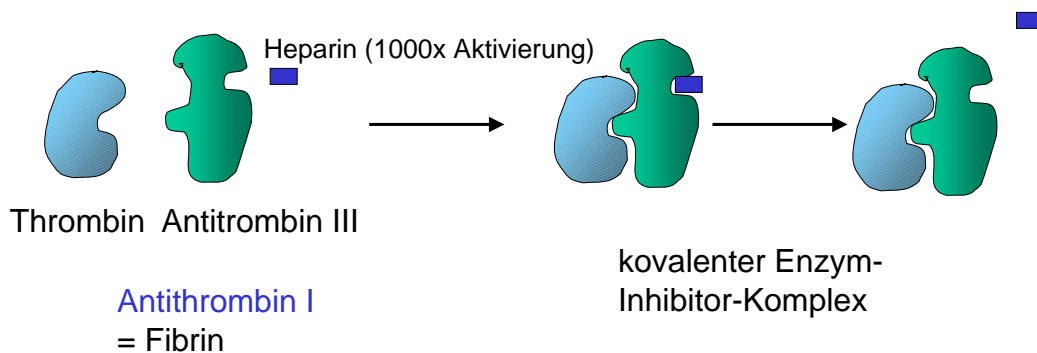
Antidot: Protamin

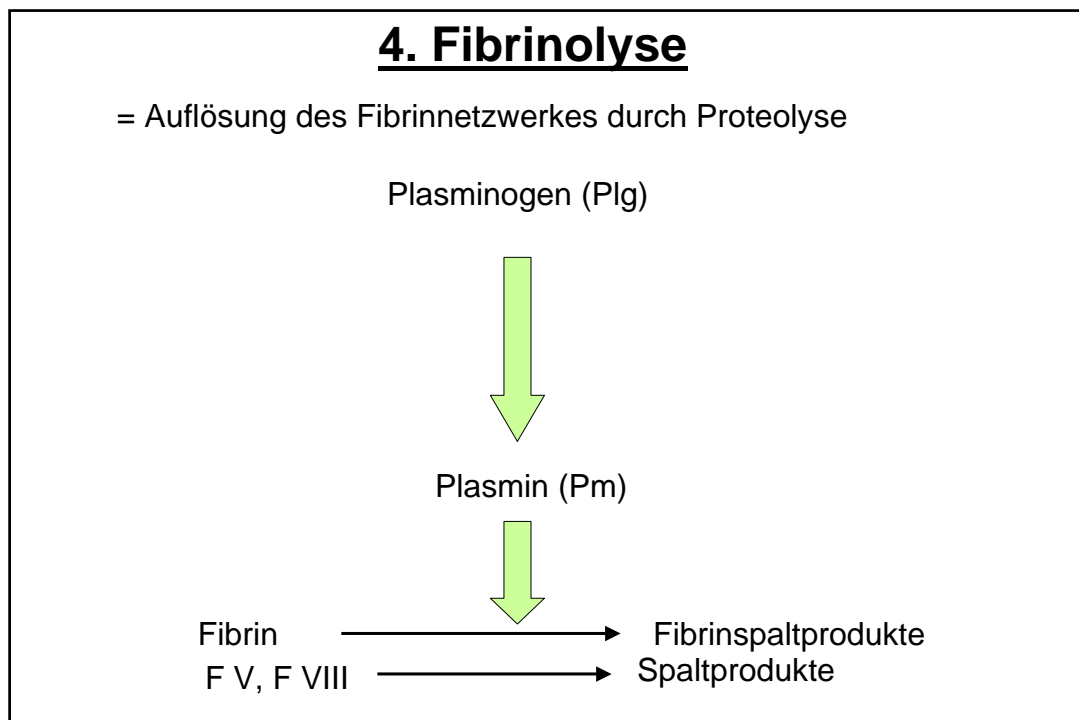
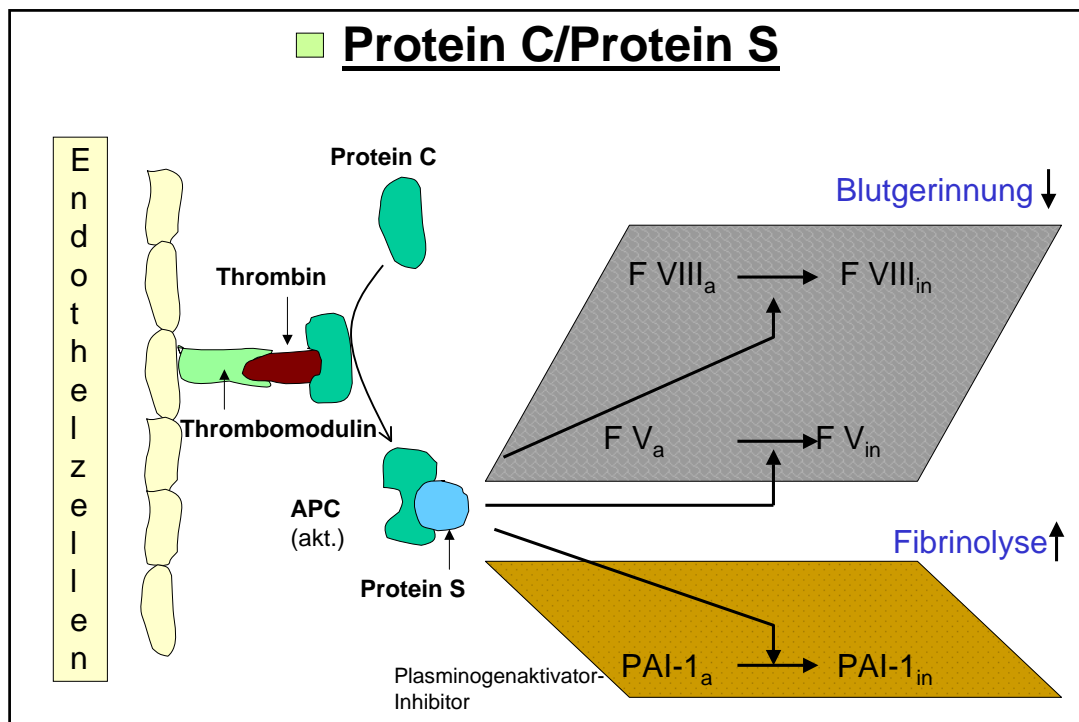
■ Antithrombine

Serinproteinaseinhibitoren (Serpine)

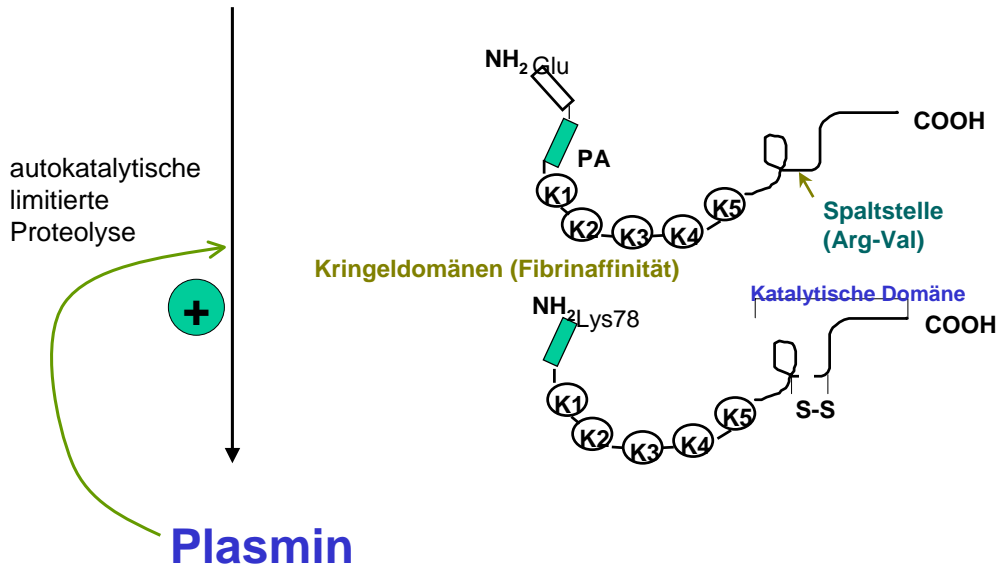
Antithrombin III

= natürlicher Proteaseinhibitor, hemmt neben Thrombin auch F XIIa, XIa, IXa, VIIa, Xa



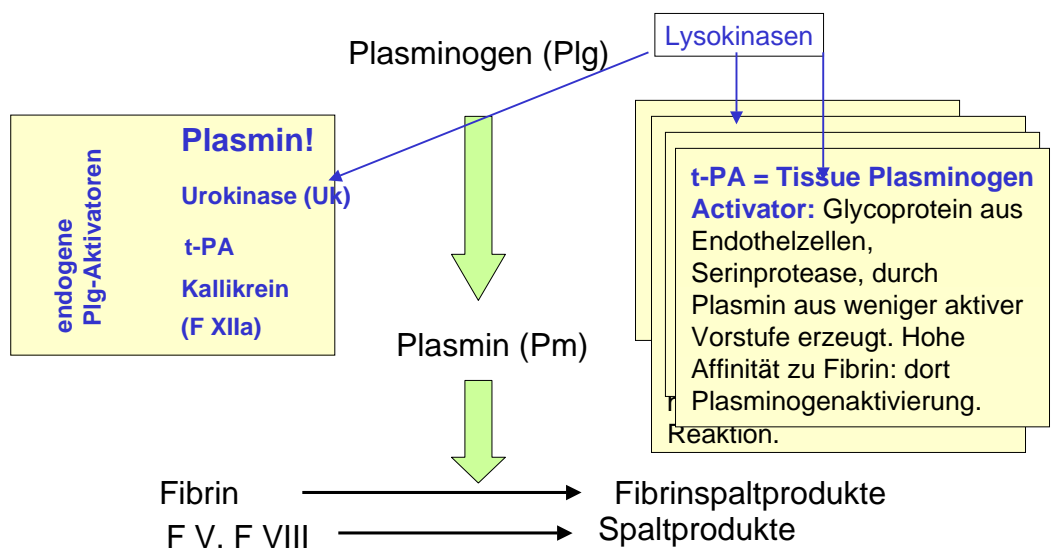


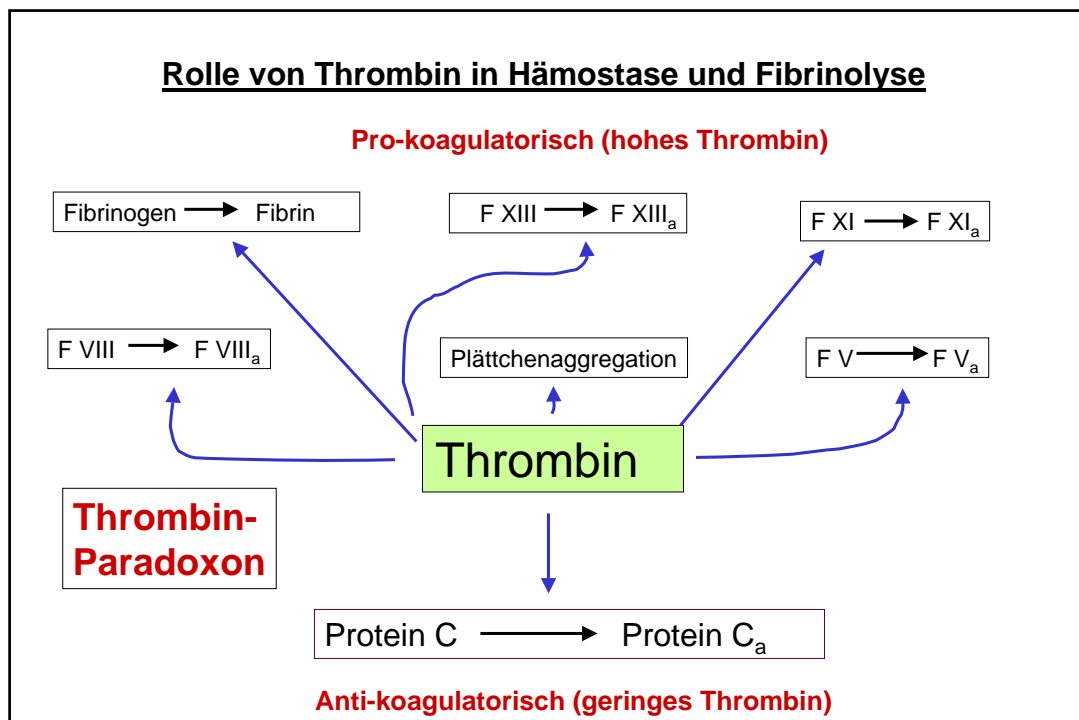
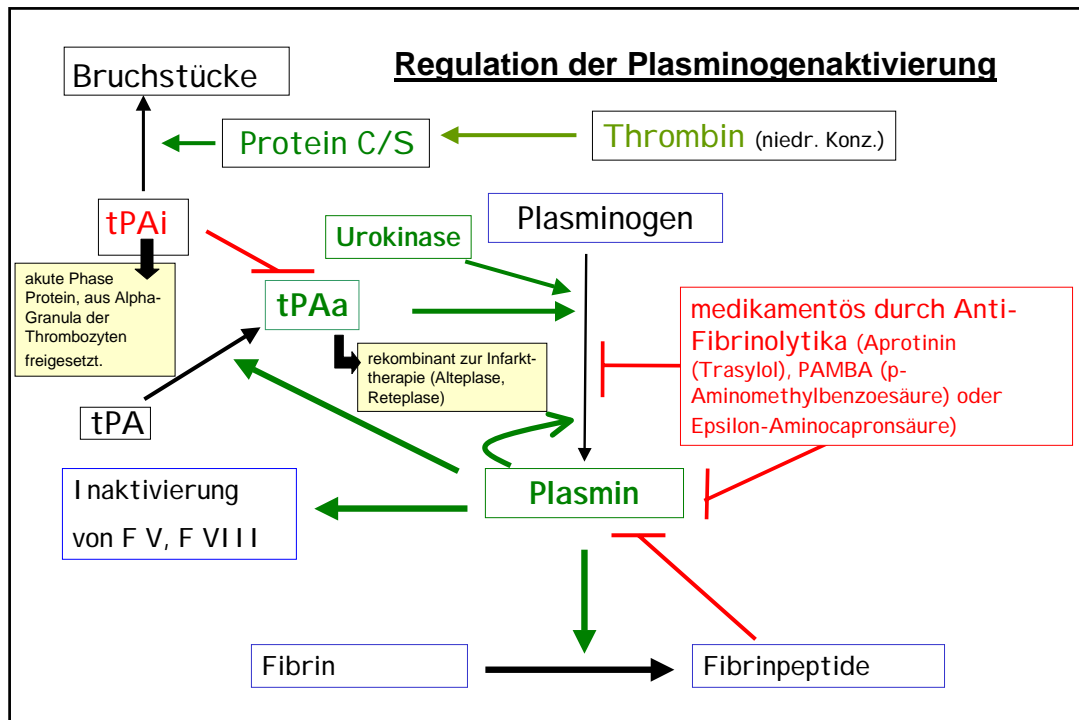
Plasminogen (791 AS)



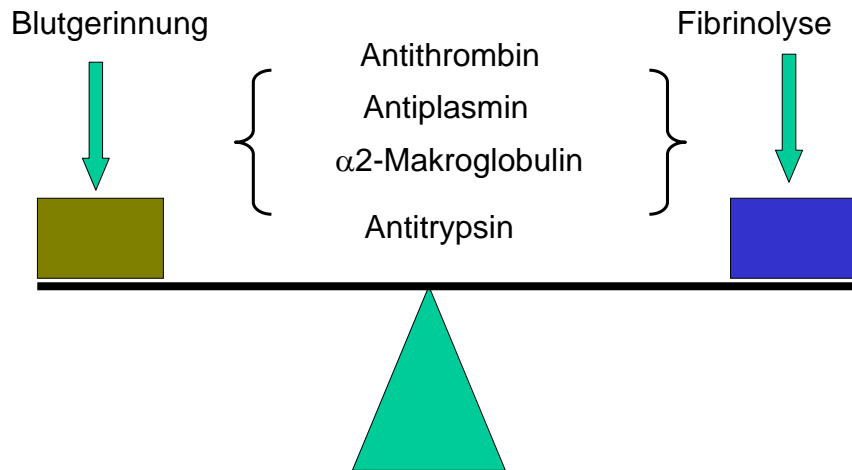
4. Fibrinolyse

= Auflösung des Fibrinnetzwerkes durch Proteolyse





Proteinase-Inhibitoren



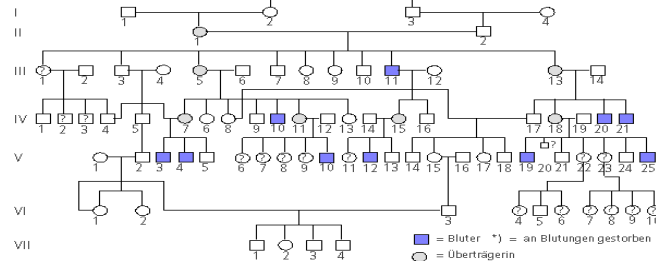
Pathobiochemie von Blutgerinnung und Fibrinolyse

1. Gerinnungsstörungen

- 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

Vererbung X-gekoppelter Hämophilie



I-1 Eduard Herzog von Kent (1767-1820)
 I-2 Marie Louise Viktoria von Sachsen-Coburg-Gotha
 I-3 Herzog von Sachsen-Coburg-Gotha
 I-4 Augusta von Reuss
 II-1 Königin Viktoria von England (1819-1901)
 II-2 Albert von Sachsen-Coburg-Gotha
 III-1 Prinzessin Viktoria
 III-2 Kaiser Friedrich III. von Deutschland (1831-1888)
 III-3 König Eduard VII. von England (1841-1910)
 III-5 Prinzessin Alice von Hessen
 III-6 Großherzog Ludwig IV. von Hessen-Darmstadt
 III-11 Prinz Leopold, Herzog von Albanien *)
 III-13 Prinzessin Beatrice
 III-14 Prinz Henry Maurice von Battenberg
 IV-1 Kaiser Wilhelm II. von Deutschland (1859-1941)
 IV-2 Prinz Sigismund von Preußen (mit 2 verstorben)
 IV-3 Prinz Waldemar von Preußen (mit 11 verstorben)
 IV-4 Prinz Heinrich von Preußen
 IV-5 König Georg V. von England (1865-1936)
 IV-7 Prinzessin Irene von Hessen
 IV-8 Prinzessin Viktoria von Hessen
 IV-10 Prinz Friedrich von Hessen *)

IV-11 Königin Alexandra
 IV-12 Zar Nikolaus II. von Rußland (1868-1918)
 IV-14 Alexander Prinz von Teck
 IV-15 Prinzessin Alice
 IV-17 Prinz Louis Alexander von Battenberg
 IV-18 Prinzessin Viktoria Eugenie von Battenberg
 IV-19 König Alfonso XIII. von Spanien (1886-1941)
 IV-20 Prinz Leopold von Battenberg *)
 IV-21 Prinz Maurice von Battenberg
 V-2 König Georg VI. von England (1895-1952)
 V-3 Prinz Waldemar von Preußen
 V-4 Prinz Heinrich von Preußen (mit 4 verstorben)
 V-10 Zarewitsch Alexander von Rußland (hingerichtet)
 V-12 Rupert, Lord Trematon *)
 V-15 Alice Mountbatten
 V-16 Prinz Andrew von Griechenland
 V-19 Alfonso Pro, Prinz von Asturien *)
 V-25 Prinz Gonzalo von Spanien *)
 VI-1 Königin Elizabeth II. von England
 VI-2 Prinzessin Margaret Rose
 VI-3 Philip Mountbatten, Herzog von Edinburgh
 VII-1 Prinz Charles von England

labordiagnost. Kenngrößen der Blutgerinnung:

Thromboplastinzeit (Quick-Wert) für extravasales System

Prinzip:

Fibrinbildung ausgelöst durch Zugabe von Gewebs-Thromboplastin und Ca^{2+} zu Citrat-Plasma,

Nachweis der zeitabhängigen Fibrinbildung (z.B. photometrisch mit chromogenen Substraten)

Auswertung durch Bezug auf Eichkurve aus Verdünnungen eines

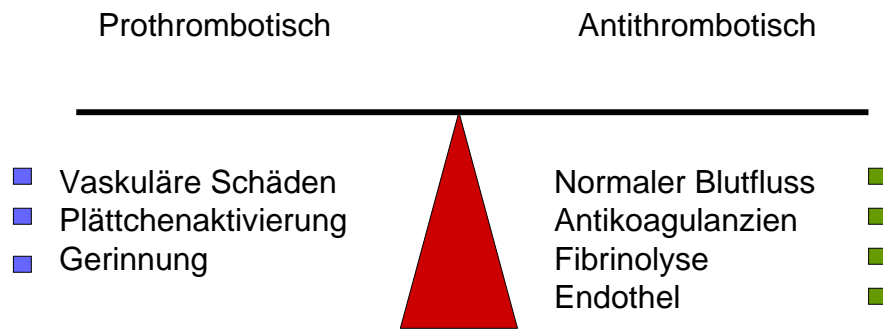
„Normal“-Plasmas.

Angabe in % der „Normal“-Aktivität (Methodenabhängigkeit)

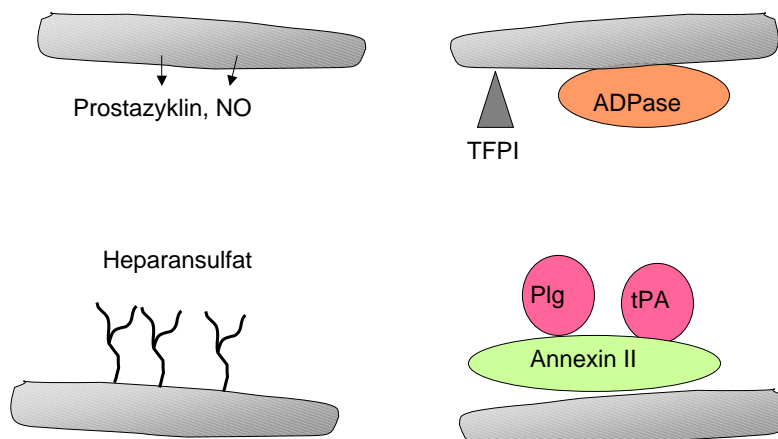
partielle Thromboplastinzeit (PTT) für intravasales System

2. Blutgerinnungsstörungen mit verstärkter Gerinnungsneigung:

Thrombose



Antithrombotische Eigenschaften des Gefäßendothels



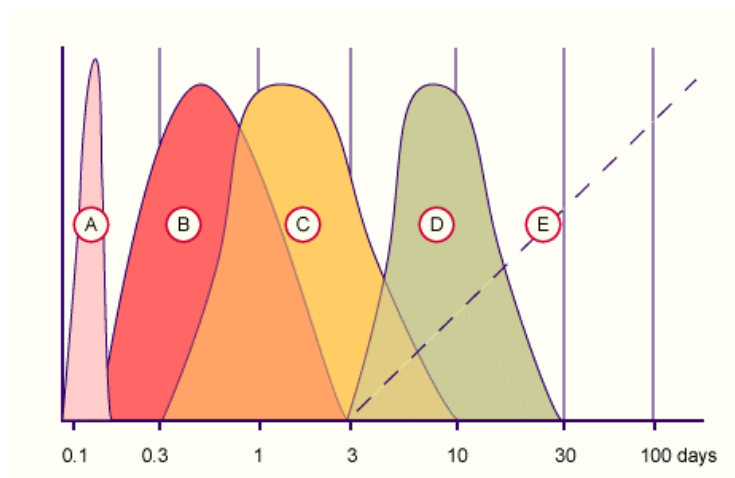
Thrombolyse-Therapie

Streptokinase (rSrk) Urokinase (rUk)	Staphylokinase (rSak)	rt-PA
Systemische Aktivierung von Plasminogen	Reaktion mit Fibrin-ge- bundenem Plasminogen	Aktivierung von Fibrin- gebundenem Plasminogen
	Lokalisierte Aktivierung der Fibrinolyse	
	Spezifische Thrombolyse	
Problem: Induktion von Antikörpern		
<p>Srk Uk Plg</p>	<p>Plg Sak EC EC Fibrin EC= Endothelzellen</p>	<p>Plg (r)t-PA EC EC Fibrin</p>

5. Wundheilung

Reorganisation des epidermalen und dermalen Gewebes
nach Verletzung

4 Phasen der Wundheilung



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

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

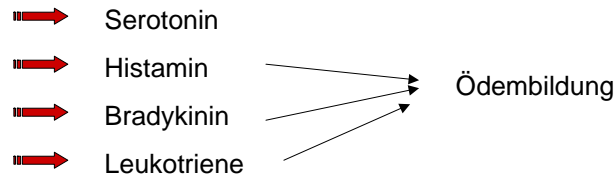
Zellen:

- Phagozyten
- Thrombozyten
- Mastzellen
- Killerzellen
- Lymphozyten

Folgen einer Gewebeverletzung:

lokal:

■ Steigerung der Gefäßpermeabilität



■ Diapedese: Einwanderung von Makrophagen und Lymphozyten ins Wundgebiet

➡ Chemokine, Interleukine

■ 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: LTB₄

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):

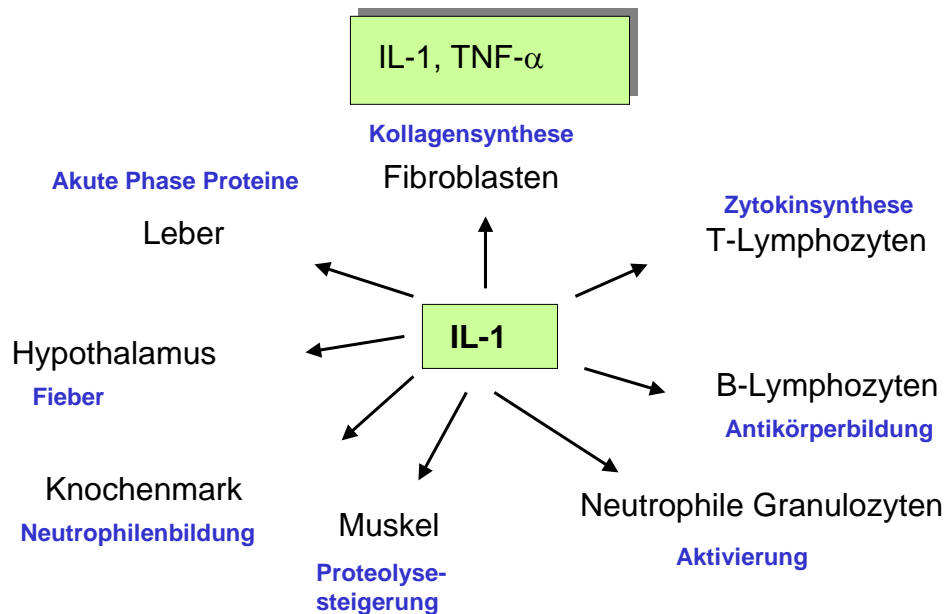
➡ Aktivierung von Neutrophile Granulozyten (IL-8)

β -Chemokine (CC):

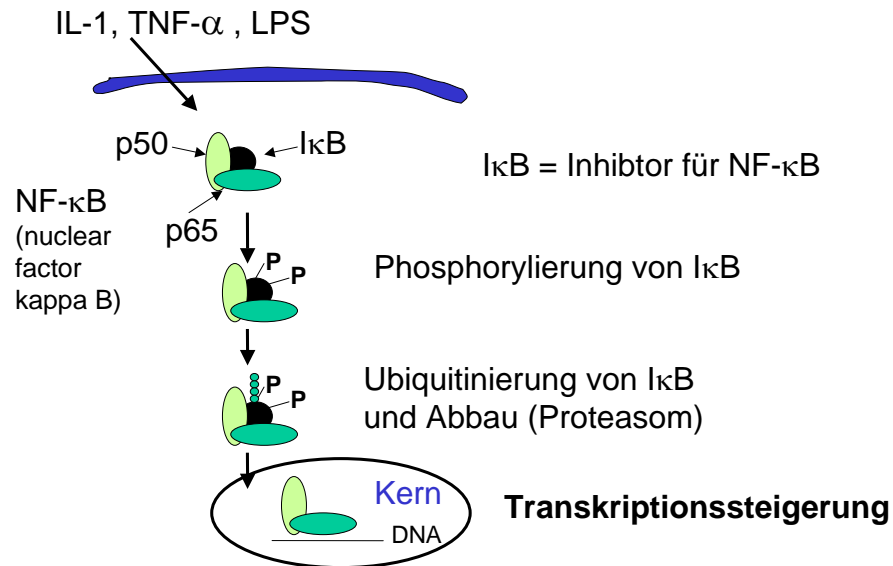
➡ Anlocken von Monozyten und CD4+ Lymphozyten

➡ Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen

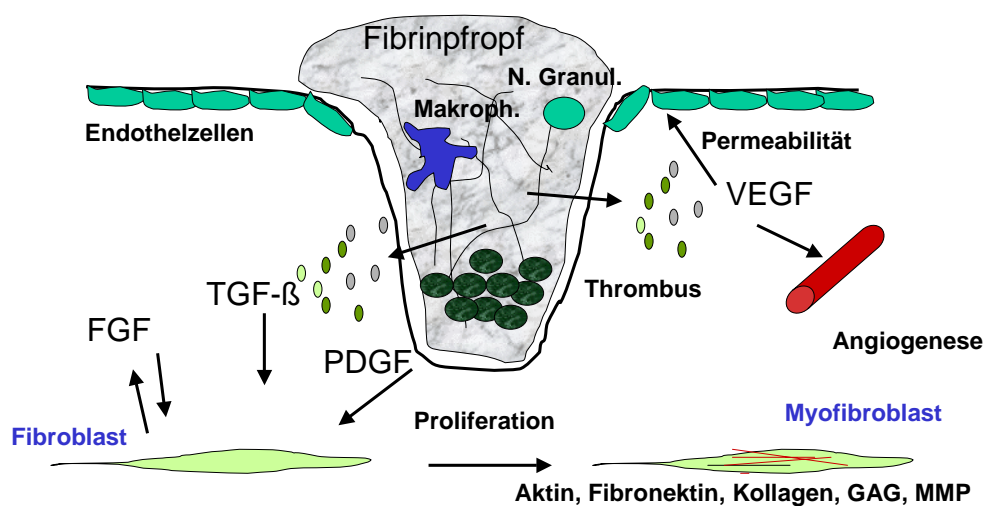
Entzündungsfördernde Zytokine



Wirkungskaskade von IL-1 und TNF- α

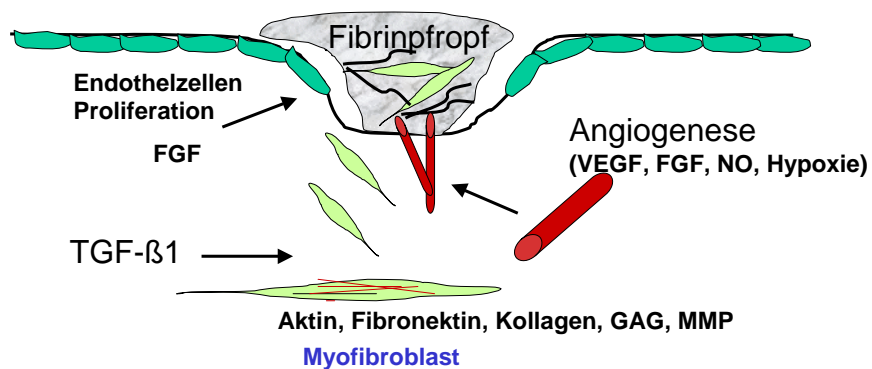


C. Proliferative Phase



D. Granulation und Angiogenese

- ➡ Bildung des Granulationsgewebes
- ➡ Stimulation von Proteinaseinhibitoren
- ➡ Einwandern von Kapillaren



Angiogenese

+

Stimulatoren

VEGF
FGF
Plasmin
IL-8
Angiogenin
Leptin
TNF-α
TGF-β

-

Inhibitoren

Endostatin
Thalidomid
Angiostatin
Antithrombin III
Heparin
IL-12
TIMP
PF4