

Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung

J. A. Voigt, J. Schmidt, R. Riss, M. Schmitz

2.1 Einleitung – 16

2.2 Primäre Hämostase – 16

2.2.1 Vasokonstriktion – 16

2.2.2 Thrombozytenadhäsion – 16

2.2.3 Thrombozytenaggregation – 16

2.2.4 Schutz des intakten Gewebes vor Thrombozytenaktivierung
und Thrombusbildung – 17

2.3 Sekundäre Hämostase – 17

2.3.1 Plasmatische Gerinnung – 18

2.3.2 Zellbasierte Gerinnung – 20

2.3.3 Regulation und Hemmung der Hämostase – 20

2.3.4 Fibrinolyse – 20

2.3.5 Labordiagnostik prä- und perioperativ – 21

2.4 Störungen der Hämostase – 23

2.4.1 Hämorrhagische Diathese – 23

2.4.2 Thrombophilie – 23

Literatur – 24

2.1 Einleitung

Kommt es zu Verletzungen von Gefäßen und des umgebenden Gewebes, droht rasch der Verlust größerer Mengen Blut. Bereits Sekunden nach Eintreten des Schadens werden Reparaturvorgänge im Körper in Gang gesetzt, die unter dem Begriff Hämostase zusammengefasst werden. Die Hämostase ist ein komplexer Prozess der Blutstillung und Blutgerinnung. Die Hämostase ist zum besseren Verständnis in eine primäre und eine sekundäre Hämostase aufgeteilt, die jedoch in vivo eng miteinander vernetzt sind.

2.2 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase umfasst folgende pathophysiologischen Stadien:

- Vasokonstriktion
- Thrombozytenadhäsion
- Thrombozytenaggregation
- Weißer Thrombus

2.2.1 Vasokonstriktion

Bei einer Gefäßverletzung kommt es sofort zum Übertritt von Blutzellen und Plasma in den Extravasaalraum. Bereits Sekunden nach der Verletzung kommt es zur Vasokonstriktion im betreffenden Gefäßabschnitt, und zwar zum einen direkt durch die reaktive Konstriktion der glatten Gefäßmuskulatur, zum anderen durch die Aktivierung vasomotorischer Nerven und durch freigesetzte Mediatoren (Endothelin-1, Wasserstoffperoxid, Angiotensin II, Thromboxan A₂, Prostaglandine und freie Radikale) aus den verletzten Endothelzellen. Parallel dazu aktiviert das freigelegte subendotheliale Kollagen die ruhenden Thrombozyten. Diese setzen wiederum vaso-konstriktive Mediatoren frei, wie Serotonin, Platelet derived growth factor (PDGF) und Thromboxan A₂.

2.2.2 Thrombozytenadhäsion

Durch den Endothelschaden kommt es zur Freilegung von subendothelialen Kollagenfasern. Mit-

hilfe eines von den Endothelzellen und Megakaryozyten bzw. Thrombozyten freigesetzten Proteins, dem von-Willebrand-Faktor (vWF), heften sich die Thrombozyten über ihren spezifischen Kollagenrezeptor, dem Glykoprotein-Komplex Ib/IX/V (GP-Komplex Ib/IX/V), an die Schadstelle. Direkte Verbindungen zwischen den Kollagenfasern und den Thrombozyten sind über die GP-Ia/IIa- und GP-VI-Komplexe auch ohne Hilfe des von-Willebrand-Faktors möglich (■ Abb. 2.1). Die Thrombozyten werden aktiviert und verändern infolge einer kalziuminduzierten Interaktion zwischen Aktin und Myosin ihre Form. Dabei wird der Rezeptorkomplex GP IIb/IIIa freigelegt. Zwischen den GP-IIb/IIIa-Rezeptoren bilden sich Fibrinogenbrücken, welche die Quervernetzung zwischen den Thrombozyten untereinander stabilisieren und die Anheftung an subendotheliales Fibronektin ermöglichen. Gleichzeitig entleeren die Thrombozyten nach Aktivierung ihre präformierten Granula.

➤ Dreimal A!

- Thrombozytenadhäsion
- Thrombozytenaktivierung
- Thrombozytenaggregation

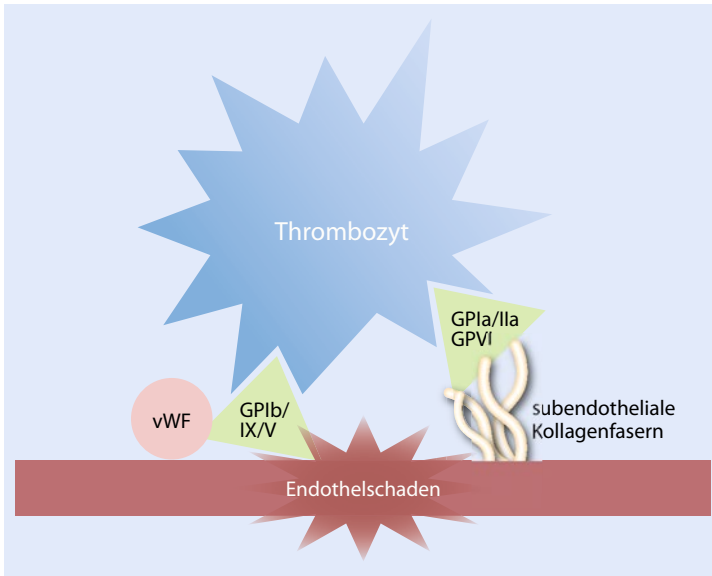
Die Hauptrolle in der Primären Hämostase spielen die Thrombozyten mit Bildung des »weißen Thrombus«.

Praxistipp

Bei Störungen des GP-IIb/IIIa-Rezeptors kommt es zur sog. **Glanzmann-Thrombasthenie**. Die Patienten zeigen eine erhöhte Blutungsneigung bei normalen Thrombozytenzahlen und einer unauffälligen Blutgerinnung. Es handelt sich bei dieser Erkrankung um den häufigsten angeborenen Thrombozytendefekt.

2.2.3 Thrombozytenaggregation

Zur Anlockung weiterer Thrombozyten und zur Stabilisierung des Thrombozytenthrombus, werden aus den elektronendichten Granula der Thrombozyten u. a. ADP, Thromboxan A₂, Ca²⁺, Platelet



■ **Abb. 2.1** Schematische Darstellung der Thrombozytenadhäsion

activating factor (PAF), Serotonin, vWF, Fibrinogen und Fibronektin ausgeschüttet. Es kommt zur Membranverschmelzung der Thrombozyten untereinander und zur Ausbildung eines »weißen« Thrombozytenthrampus an der Schadstelle. Aus dem vorbeiströmenden Blut werden weitere Thrombozyten angelockt und eingelagert. Die primäre Blutstillung mit der Vasokonstriktion und der Bildung des »weißen Thrombus« zur Abdichtung der Schadstelle nimmt im Regelfall ca. 1–3 min in Anspruch (Blutungszeit).

- **Thrombozytenaggregationshemmer blockieren irreversibel die Cyclooxygenase. Dadurch wird kein Thromboxan A2 gebildet und es kann keine Aggregation stattfinden.**

2.2.4 Schutz des intakten Gewebes vor Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung

Das intakte Endothel schützt physiologischerweise kontinuierlich Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin (Prostaglandin) aus, welche einer Aktivierung der Thrombozyten direkt entgegenwirken. Des Weiteren besitzt das intakte Endothel keine thrombozytenbindenden Rezeptoren.

- **Das intakte Endothel verhindert die Anheftung und Aktivierung von Thrombozyten durch Freisetzung von NO und Prostacyclin.**

2.3 Sekundäre Hämostase

Nach Ablauf der primären Hämostase wird zur Stabilisierung des Wundverschlusses die sekundäre Hämostase aktiviert. Es gibt zwei aktuelle Modelle zur Erklärung des physiologischen Ablaufs der sekundären Hämostase: Zum einen die durch Gerinnungsfaktoren kontrollierte Gerinnungskaskade, die noch heute gelehrt wird, aber teilweise modifiziert wurde. Zum anderen die seit 2001 bestehende Theorie von einem zellbasierten Gerinnungsmodell

Praxistipp

Zeichen einer Thrombozytenfunktionsstörung (Thrombozytopenie oder Thrombozytopathie) sind kleine punktförmigen Blutungen, die sog. Petechien, sowie eine gestörte Blutstillung mit einer verlängerten Blutungszeit >1–3 min.

von Hoffman und Monroe (Hoffman und Monroe 2001).

Sekundäre Hämostase

1. Aktivierungsphase
2. Koagulationsphase
3. Retraktionsphase
4. Bildung des roten Thrombus

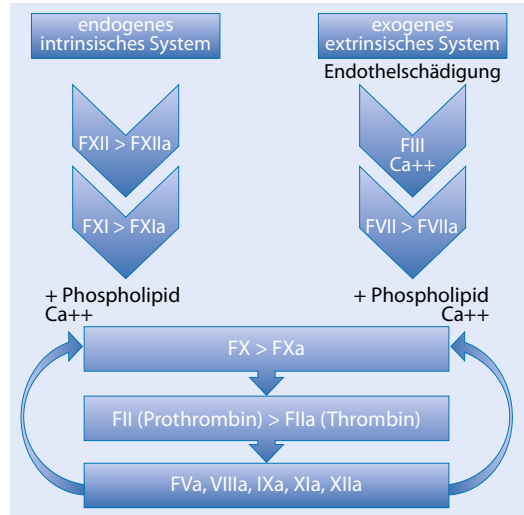
2.3.1 Plasmatische Gerinnung

Die plasmatische Gerinnung erfolgt in vier nacheinander ablaufenden Phasen. Die erste Phase beginnt mit der Aktivierung der Gerinnungskaskade und endet mit der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin – die sog. Aktivierungsphase. Lange Zeit ging man davon aus, dass die Aktivierung der Gerinnungskaskade über einen »endogenen« (intrinsisches System) und »exogenen« (extrinsisches System) Weg möglich ist. Heute vermutet man, dass beide Systeme in vivo zusammen ablaufen und nur in vitro getrennt voneinander aktiviert werden können. Bei den Gerinnungsfaktoren handelt es sich um Plasmaproteine, welche normalerweise in ihrer inaktiven Form vorliegen. Bezeichnet werden sie durch römische Ziffern sowie vereinzelt zusätzlich durch Eigennamen. Die Kennzeichnung der aktiven Form erfolgt mit einem kleinen arabischen »a«. Kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade über einen der oben genannten Wege, so werden die Faktoren kaskadenartig durch proteolytische Spaltung ihrer inaktiven Vorstufen aktiv und fungieren dann selber als Aktivator oder Kofaktor nachgeschalteter Faktoren (Camerer et al. 1996) (Abb. 2.2).

Aktivierungsphase

Endogene Aktivierung

Die sog. endogene Aktivierung erfolgt über den Kontakt des Faktor XII mit negativ geladenen Oberflächen, wie z. B. freiliegendes Kollagen (in vivo) oder Kontakt mit einem Reagenzglas (in vitro). Da Patienten mit Mangel an diesem Faktor keine erhöhte Blutungsneigung zeigen, geht man davon aus, dass dieser Weg praktisch keinerlei Bedeutung bei



■ **Abb. 2.2** Schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnung

der Aktivierung der Gerinnungskaskade unter physiologischen Bedingungen hat. Er verstärkt lediglich nach Aktivierung der Gerinnung über den exogenen Weg die Blutgerinnung.

Praxistipp

Über die partielle Thromboplastinzeit (PTT) gewinnt man ein Bild über die Funktion der endogenen Aktivierung und der gemeinsamen Endstrecke der Blutgerinnung. Durch speziell negativ geladene Partikeloberflächen (z. B. Kaolin) kommt es zur Kontaktaktivierung der Faktoren XII, XI, IX und VII.

Exogene Aktivierung

Sie erfolgt über den Tissue Factor (TF, Faktor III, Gewebsthromboplastin). Es handelt sich dabei um den einzigen Faktor, der ein membranständiges Protein ist und nur in geringen Mengen frei im Blut zirkuliert. Normalerweise befindet er sich in der Adventitia der Endothelzellen und im Bindegewebe. Er wird erst nach Verletzung des Gefäßes in die Blutbahn freigesetzt und aktiviert gemeinsam mit Ca^{2+} den Faktor VII. Der aktivierte Faktor VIIa wiederum bildet als TF-VIIa- Ca^{2+} -Phospholipidkomplex den Aktivator für den Faktor X. Damit ist

wieder die gemeinsame Endstrecke der exogenen und endogenen Aktivierung erreicht. In kleinsten Mengen kann der TF-VIIa- Ca^{2+} -Phospholipidkomplex bereits eine Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin (Faktor IIa) in Gang setzen. Diese Umwandlung braucht eine Verstärkung, da sie binnen kürzester Zeit durch TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) gehemmt wird. Das in kleinen Mengen aktivierte Thrombin wiederum aktiviert die Faktoren V, VIII, XI und XII. So entsteht eine gerinnungsverstärkende positive Rückkopplung, durch welche erst eine effektive Gerinnung ermöglicht wird.

Aus Faktor VIIIa und Faktor IX wird ein stark Faktor X aktivierender Komplex gebildet. Dies erklärt wiederum die große Bedeutung der Faktoren VIII und IX für den physiologischen Ablauf der Gerinnung (Butenas u. Mann 2002).

Praxistipp

Der Quick-Wert informiert über die Funktion der exogenen Aktivierung und der gemeinsamen Endstrecke der Blutgerinnung. Hierbei wird die Thromboplastinzeit durch Zugabe von Gewebethromboplastin und CaCl_2 bestimmt (Normwert 11–15 s). Die INR (International Normalized Ratio) wurde aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit der Tests in Abhängigkeit vom eingesetzten Thromboplastin eingeführt, um die Werte international vergleichbar zu machen.

Gemeinsame Endstrecke der Aktivierungsphase

Der aktivierte Faktor Xa bildet zusammen mit Ca^{2+} an der Thrombozytenoberfläche einen Komplex mit Faktor Va. Dieser Xa-Va- Ca^{2+} -Phospholipidkomplex fungiert als sog. Prothrombinase, die Prothrombin in Thrombin umwandelt. Das aktivierte Thrombin wiederum aktiviert über positive Rückkopplungsmechanismen die Faktoren XI, VIII und V (Mann et al. 2006).

Koagulationsphase

Nach seiner Aktivierung beginnt das aktivierte Thrombin (Faktor IIa) mit der Abspaltung von Fibrinopeptiden aus den vorliegenden langkettigen

Fibrinogenen. Die so entstehenden Fibrinmonomere A und B bilden untereinander über nicht-kovalente Bindungen (z. B. Wasserstoffbrücken) Fibrinpolymere. Das so entstandene Gerinnsel ist noch sehr instabil. Durch Thrombin wird Faktor XIII aktiviert, sodass nichtkovalente Bindungen zu stabilen kovalenten Bindungen werden (Mann et al. 2006).

Retraktionsphase

Mit der Retraktionsphase ist das Ende der sekundären Blutgerinnung erreicht. Die Fibrinfäden werden über den Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa an die Thrombozyten gebunden. Ein Verschluss der Wundränder erfolgt durch das durch Thrombin aktivierte Aktin-Myosin-System der Thrombozyten. Die sich kontrahierenden Thrombozyten führen über die angehefteten Fibrinfäden zum Verschluss der Wunde. Durch zahlreiche Erythrozyten, die sich im Fibrinnetz verfangen, entsteht der sog. »rote Thrombus« (Mann et al. 2006).

- **Aufgabe der sekundären Hämostase ist die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Mit Fibrin wird ein stabiles Thrombus-Fibrinnetz gebildet, in dem sich u. a. Leukozyten und Erythrozyten verfangen und gemeinsam den »roten Thrombus« bilden, d. h. einen mechanisch stabilen Wundverschluss.**

Praxistipp

Über den Quick-Wert und die PTT kann man einen Mangel an Blutgerinnungsfaktoren feststellen. Allerdings entsprechen die Aktivierungswege nicht exakt denen im Körper und somit kommt es nur beim Fehlen bestimmter Faktoren tatsächlich zu Blutgerinnungsstörungen.

Gerinnungsstörungen

Hämophilie A (Faktor VIII Mangel) und Hämophilie B (Faktor IX Mangel) führen zu ausgeprägten Gerinnungsstörungen. Die Blutungszeit und der Quickwert sind normal, die PTT ist erhöht. Klinisch kommt es zu Nachblutungen in Gelenken und Unterhaut.

Disseminierte intravasale Koagulation (DIC):

Hier kommt es z. B. durch einen Schock parallel zur überschießenden Gerinnungsaktivierung und zur Aktivierung der Fibrinolyse. Ergebnis ist das rasche Aufbrauchen beider Systeme und nachfolgend ein absoluter Mangel an Faktoren beider Systeme.

2.3.2 Zellbasierte Gerinnung

Maureane Hoffman und Douglas M. Monroe III entwickelten 2001 gemeinsam eine Theorie über die zellbasierte Gerinnung. Sie vermuten, dass die Gerinnung nicht in Kaskaden abläuft, sondern in drei sich überlappenden Schritten, welche wesentlich über zelluläre Komponenten reguliert werden. In ihrem Modell spielt der Tissue Factor (Faktor III, TF) eine zentrale Rolle als Auslöser für die Thrombinbildung und Gerinnung. Es handelt sich um ein integrales Membranprotein, welches auf zahlreichen extravaskulären Zellen zu finden ist. So befindet sich der TF u. a. auf der Adventitia der Gefäße. Er wird zudem während einer Entzündung von Endothelzellen, Thrombozyten und Monozyten exprimiert (Hoffman u. Monroe 2001).

- **Initiationsphase:** Durch Gewebsverletzung kommt es zu Blutaustritt. Das extravasale austretende Blut kommt mit TF in Kontakt (ähnlich dem extrinsischen Weg!). Dort bindet initial Faktor VIIa, welcher immer in geringen Mengen durch Autokatalyse in aktivierter Form vorliegt, an die TF-Rezeptoren. Zusammen bilden sie einen membrangebundenen Komplex, welcher die Faktoren X und IX aktiviert. Faktor Xa aktiviert wiederum Faktor V. Zusätzlich aktiviert der Komplex weiterhin Faktor VII, im Sinne einer positiven Rückkopplung.
- **Amplifikationsphase:** Die Gewebsverletzung führt auch zum Kontakt der Thrombozyten mit extravaskulärem Gewebe und TF. Durch die Anheftung der Thrombozyten an die subendothelialen Kollagenfasern werden sie aktiviert. Nach ihrer Aktivierung binden sie zahlreiche aktivierte Kofaktoren auf ihrer Oberfläche (Faktor XI, VIII, V, IX, X).

- **Propagationsphase:** So kommt es zum Thrombinburst (ähnlich dem intrinsischen Weg!) und zur Fibrinpolymerbildung.

2.3.3 Regulation und Hemmung der Hämostase

Zur Regulation der Hämostase muss das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse ständig aufrechterhalten werden, um die Fließfähigkeit des Bluts zu gewährleisten und eine generalisierte Gerinnung zu verhindern. Durch eigene antithrombotische Glykoproteine (Antithrombin III, Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-1-Antithrypsin und Protein C) verhindert die endotheliale Glykokalix sowohl das Anheften der Thrombozyten als auch die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren.

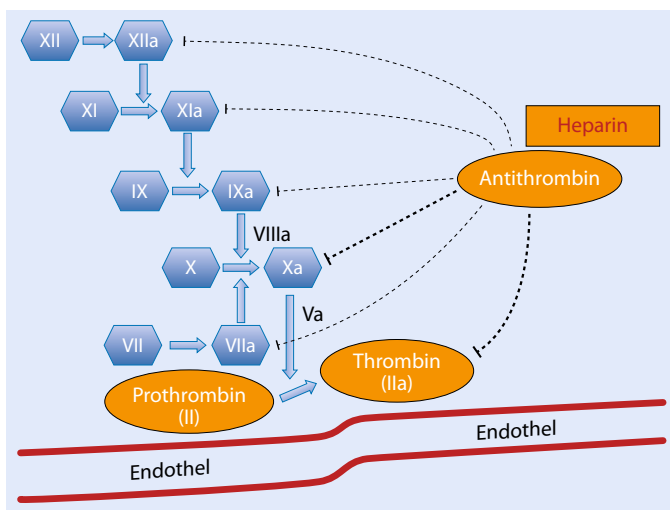
Die Glykoproteine liegen zusätzlich frei im Plasma vor. **Antithrombin III** bildet das wichtigste Thromboseschutzprotein des Körpers, indem es mit Thrombin und den Faktoren IX, Xa, XIa und XIIa durch Komplexbildung ihre Protease-Aktivität hemmt (Abb. 2.3).

➤ **Heparin verstärkt die antithrombotische Wirkung des Antithrombin III um den Faktor 1000.**

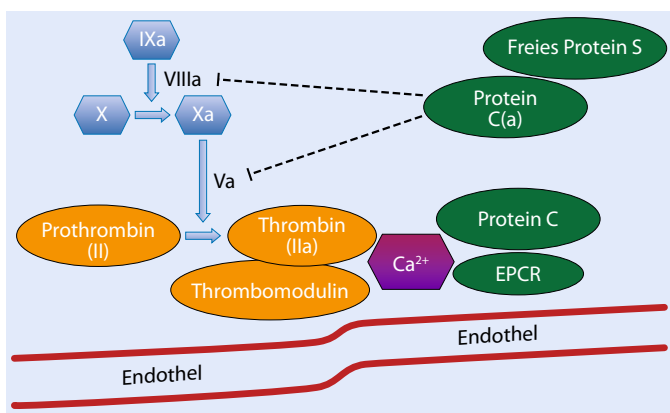
Zusätzlich wird Thrombomodulin an der Endothelfläche exprimiert und bindet Thrombin, welches dann statt Fibrin Protein C bindet und aktiviert. Protein C wiederum bindet nach seiner Aktivierung an Protein S. Zusammen inaktivieren sie Faktor Va und VIIIa (Abb. 2.4). Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-1-Antithrypsin sind weitere Gegenspieler von Thrombin (Butenas u. Mann 2002).

2.3.4 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse wird zeitgleich mit der Gerinnung aktiviert, um zu viel oder an falscher Stelle gebildetes Fibrin wieder aufzulösen. Sie läuft in zwei Hauptschritten ab (Aktivierung und Thrombusauflösung). Eine zentrale Rolle spielt Plasmin, welches normalerweise in seiner inaktiven Form, dem Plasminogen, im Blut vorliegt. Die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin erfolgt v. a. durch den **Faktor XIIa** zusammen mit **Kallikrein**. Weitere Plasmin-



■ Abb. 2.3 Schematische Darstellung der Funktion von Antithrombin III



■ Abb. 2.4 Schematische Darstellung der Funktion von Protein C

aktivatoren sind der **Gewebe-Plasminogenaktivator (tissue-type plasminogen activator, t-PA)** und die **Urokinase**. Endothelzellen sezernieren die t-PA nach Aktivierung durch Thrombin im Sinne einer negativen Rückkopplung der Hämostase. Die Urokinase wird extravaskulär in der Niere selber gebildet, um im Harntrakt entstandene Gerinnsel aufzulösen. Plasmin selbst ist eine Protease, welche Fibrin zu löslichen Spaltprodukten abbaut. Sie hemmen die Bildung eines Thrombus im Sinne einer negativen Rückkopplung, um einen zeitgleichen Thrombusaufbau zu verhindern. Neben Fibrin kann Plasmin noch die Faktoren V, VIII, IX

und XI spalten und damit inaktivieren. Ein Überschießen der Fibrinolyse wird durch Alpha-2-Antiplasmin verhindert (Mann et al. 2006).

2.3.5 Labordiagnostik prä- und perioperativ

Vor jedem operativem Eingriff sollte die Frage gestellt werden, ob der Patient aufgrund einer angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörung mit einem erhöhten Blutungsrisiko behaftet ist (■ Tab. 2.1). Dies sollte mit einem standardisierten

Tab. 2.1 Klinische Hinweise auf Gerinnungsstörungen in der Anamnese. (Adaptiert nach Bauer et al. 2012)

Symptom	Mögliche Gerinnungsstörung
Nachblutung vom Soforttyp (Blutung ist bereits primär nicht oder erschwert stillbar)	Thrombozytopathie (z. B. von-Willebrand-Syndrom, ASS etc.) Thrombozytopenie (angeboren oder erworben) Vasopathie (z. B. Gefäßmissbildung)
Nachblutung vom verzögerten Typ (Blutung beginnt bis zu Stunden postoperativ)	Koagulopathie
Petechien, Purpura	Thrombozytopathie Thrombozytopenie Vasopathie
Ekchymosen, Hämatome	Koagulopathie hochgradige Thrombozytopenie
Gelenkblutung	Hämophilie
Stichkanalblutung	Hypofibrinogenämie
Einblutung in den OP-Bereich	Faktor-XIII-Mangel

Fragebogen erfolgen, da die häufigsten Gerinnungsstörungen durch angeborene oder erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen verursacht sind, welche mit den Standardgerinnungstests nicht erfasst werden können.

Bei unauffälliger Blutgerinnungsanamnese kann normalerweise bei ASA1- und -2-Patienten (ASA: American Society of Anesthesiologists) und Eingriffen ohne Blutungsrisiko auf eine weitere Diagnostik verzichtet werden. Handelt es sich allerdings um einen mikrochirurgischen Eingriff sollte in jedem Fall mindestens eine kleine Gerinnungsanalyse erfolgen, unabhängig vom ASA-Status. Bei positiver Blutungsanamnese, bei ASA3- und -4-Patienten oder bei Eingriffen mit Blutungsrisiko sollten immer die Bestimmung von der Prothrombinzeit (PZ), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), von Fibrinogen, der Thrombozytenzahl (Thr) und ein Thrombozytenfunktionstest durchgeführt werden. Bei begründetem Verdacht auf eine Gerinnungsstörung sollten zusätzlich noch Antithrombin (AT) und D-Dimere quantitativ (DD) bestimmt werden. Mit diesen 6 Tests werden >95% der klinisch relevanten Blutgerinnungsstörungen erfasst (Bauer et al. 2012).

Thrombozytenfunktionsstörungen (durch ASS, Clopidogrel, NSAR, GPIIb/IIIa Antagonisten, Phytopharmaka wie Gingko, Ginseng, Johanniskraut,

Urämie, Hepatopathie, Knochenmarkerkrankungen, Immunologische Erkrankungen) machen 3–4 % aller Blutungsstörungen aus. Um sie zu erfassen, sind spezielle Tests erforderlich. In der klinischen Routine wird dafür häufig die Blutungszeit bestimmt. Als Ersatz kann die PFA-100 bestimmt werden, welche auch das von-Willebrand-Syndrom (vWF) detektiert.

Ein Mangel an Faktor XIII und gering erniedrigte Einzelfaktoren werden mit den oben genannten Tests nicht miterfasst. Wenn der »kleine Gerinnungsstatus« Auffälligkeiten zeigt, sollte ein hämostaseologisches Konsil angefordert werden, welches die Bestimmung der Konzentration von Einzelfaktoren und eine gezielte Abklärung der vermuteten Gerinnungsstörung beinhaltet (Bauer et al. 2012).

➤ Bei mikrochirurgischen Eingriffen sollte grundsätzlich unabhängig vom ASA-Status des Patienten mindestens eine kleine Gerinnungsanalyse erfolgen.

Thrombelastometrische Verfahren wurden in den letzten Jahren Point Of Care (POC) tauglich, was eine patienten- und zeitnahe Diagnostik ermöglicht. Mit diesen Verfahren können im Gegensatz zu den herkömmlichen Gerinnungsanalysen nicht nur Aussagen über die Gerinnungsaktivierung (s. o.),

sondern auch über das Gerinnungsprodukt, also über die Gerinnselfestigkeit gemacht werden. Sie gelten zudem heutzutage als Goldstandard für die Detektion einer Hyperfibrinolyse.

Allerdings weisen auch thromboelastometrische Verfahren gewisse Limitationen auf:

Probleme der primären Hämostase werden nicht erfasst. Damit werden ein vWS und die Einnahme von ASS/Clopidogrel sowie GPIIb/IIIa-Antagonisten nicht erkannt. Weiterhin hat die Thromboelastometrie nur eine mäßige Korrelation zu plasmatischen Gerinnungstests und damit eine geringe Sensitivität für orale Antikoagulanzen und niedermolekulare Heparine. Bei extremer Anämie (Hämatokrit 12–15%) ist die Thromboelastometrie nicht mehr valide.

2.4 Störungen der Hämostase

2.4.1 Hämorrhagische Diathese

Hämorrhagische Diathesen äußern sich klinisch durch eine erhöhte Blutungsneigung. Entsprechend dem Pathomechanismus unterscheidet man 4 verschiedene Hauptgruppen, denen erworbene oder kongenitale Erkrankungen zuzuordnen sind:

- Zu den **Thrombozytopathien** zählen neben der Einnahme von ASS das autosomal-rezessiv vererbte Bernard-Soullier-Syndrom sowie Morbus Glanzmann-Naegeli.
- **Thrombozytopenien**, wie sie beim hypersplenismus, der idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (Morbus Werlhof) und der Heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) vorkommen, gehören ebenso dazu wie
- **Koagulopathien** (Hämophilie A/B, von Willebrandt-Jürgens-Syndrom, primäre Hyperfibrinolyse, Verbrauchskoagulopathie).
- Zu der letzten Gruppe der **vaskulär hämorrhagischen Diathesen** zählt man die Purpura Schoenlein-Henoch und den Morbus Osler.

Bei Verdacht bzw. zum Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese sollte der Gerinnungsstatus erhoben werden. Hierzu zählen als Basisdiagnostik:

- die Bestimmung der Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie?),

- Blutungszeit (Thrombozytopathie?), Fibrinogen (primäre Hyperfibrinolyse? Verbrauchskoagulopathie?),
- INR (Faktor II, V, VII und X?) und
- PTT (Faktor VIII, XI und XII?).

Um Faktor XIII zu bestimmen bedarf es eines Speziallabors, da er in keinem der Globaltests abgebildet ist. Im Bedarfsfall kommen zur vertiefenden Diagnostik Thrombozytenfunktionstests zum Einsatz.

2.4.2 Thrombophilie

Bei einer Hämostasestörung kann es neben einer hämorrhagischen Diathese umgekehrt auch zu einer erhöhten Thrombose-/Embolieneigung kommen. Thrombophilien sind genetisch determiniert oder erworben. Zu den hereditären Formen gehören die APC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Mutation, die Prothrombinmutation (Faktor-II-Mutation), der Antithrombinmangel sowie der Protein-C- und Protein-S-Mangel.

Die APC-Resistenz stellt den häufigsten kongenitalen Defekt für ein erhöhtes Thrombembolierisiko dar. Sie wird autosomal-dominant vererbt und beruht zu 90% auf einer Mutation des Faktor-V-Gens. Heterozygote Träger haben ein 5- bis 10-fach erhöhtes Thrombembolierisiko, homozygote Träger ein 50- bis 100-faches Risiko. Mit 2–15% besteht ein hohes Risiko in der europäischen bzw. kaukasischen Bevölkerung. Bei den afrikanischen, asiatischen, amerikanischen und australischen Ureinwohnern kommt diese Erkrankung praktisch nicht vor.

Die Funktion von APC ist die Inaktivierung der prokoagulatorischen Faktoren V und VIII in ihrer inaktivierten Form durch proteolytische Spaltung. Beim Vorliegen der Mutation läuft die Spaltung etwa 10-mal langsamer ab, daraus resultiert eine nicht ausreichende Inaktivierung des Faktors Va und eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Venöse Thrombosen sind häufiger als arterielle. Erworbene APC-Resistenzen können durch die Einnahme von Ovulationshemmern, in der Schwangerschaft und durch Antiphospholipid-Antikörper auftreten. Zu einer pathologischen APC-Resistenz kann auch ein Mangel oder eine Dysfunktion von Protein S, eine erhöhte Konzentration von Fak-

tor VIII oder das Vorliegen eines Lupus antikoagulans führen.

Der Antithrombinmangel kann ebenfalls durch eine Leberfunktionsstörung, Verbrauchskoagulopathien oder eine längerfristige Heparinbehandlung erworben werden. Wegen der zeitgleich mangelnden prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren überwiegt hier allerdings meistens die erhöhte Blutungsneigung.

Das Vorhandensein von Lupusantikoagulanzen und Anticardiolipin-Antikörper stellen genauso wie eine >150%ige, persistierende Faktor-VIII-Erhöhung sowie das Antiphospholipid-Syndrom (APS) Thrombophilien dar, die erworben sind bzw. bei denen bisher keine genetische Determinante bekannt ist.

Derzeit stehen noch folgende thrombophile Veränderungen zur Diskussion: Faktor-XII-Erniedrigung, Faktor-XIII-Mutation und Tissue-Factor-Plasminogen-Inhibitor-Mutation (TFPI-Mutation). Die Methylentetrahydrofolatreduktase-Mutation (MTHFR-Mutation) bzw. klinisch manifeste Hyperhomocysteinämie stellt v. a. einen Risikofaktor für arterielle Thrombosen dar.

Bei mikrochirurgischen Eingriffen sollte immer ein Patientenfragebogen zum **präoperativen Screening** eingesetzt werden. Bei positiver Familienanamnese, Thrombosen bei Patienten <45 Jahren, atypischen Lokalisationen (z. B. Mesenterialvenen), Rezidivthrombosen und wiederholten Aborten sollte in jedem Fall ein Thrombophilie-Screening erfolgen. Bei der Einnahme von Ovulationshemmern empfiehlt sich ebenfalls eine entsprechende präoperative Diagnostik. Hierzu erfolgen Untersuchungen der plasmatischen Gerinnung sowie im Bedarfsfall eine weiterführende molekularbiologische Diagnostik. Als Basisscreening gilt die Faktor-V- und Faktor-II-Genanalyse. Erweiternd kann die Aktivität von Faktor VIII, Antithrombin, Protein C und S bestimmt werden. Für die APC-Resistenz wird die Ratio mittels aPTT mit und ohne APC analysiert. Des Weiteren können noch die lupussensitive PTT sowie Anticardiolipin-IgG und -IgM erhoben werden.

Literatur

- Bauer F, Baumann G, Gary T et al. (2012). Gerinnung im klinischen Alltag. In: Tschulik DH, ed. 8020 Graz: ISG Interdisziplinäre Gerinnungsgruppe Steiermark.
- Butenas S, Mann KG (2002). Blood coagulation. *Biochemistry (Mosc)*, 67(1): 3-12
- Camerer E, Kolsto AB, Prydz H (1996). Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res* 81(1): 1-41.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 85(6): 958-965.
- Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S (2006). Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis* 36(2): 108-117. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.034

Grundkurs Mikrochirurgie

Kneser, U.; Horch, R.E.; Lehnhardt, M. (Hrsg.)

2016, XX, 394 S., Hardcover

ISBN: 978-3-662-48036-6