

1.5.1 Primäre Hämostase

Die Hämostase läuft in zwei Phasen ab. Diese erste Phase beinhaltet die, vaskuläre und die thrombozytären Blutgerinnungsprozesse. Zuerst kommt es zu einer Vasokonstriktion, die bis zu 60 Sekunden. Dies führt zu einer Verlangsamung des Blutstroms. Die glatten Muskelzellen eines verletzten Gefäßes werden gereizt und kontrahieren in der Umgebung der Läsion wodurch es binnen weniger Sekunden zu einer Verkleinerung der Gefäßverletzung kommt. Durch diesen Mechanismus wird der Blutverlust reduziert. Die exakten biochemischen Prozesse sind, die dazu führen sind noch weitgehend ungeklärt, allerdings gibt es Hinweise darauf, dass sie durch einen Axonreflex ausgelöst wird (Berg, 2005). Weiterhin führt die Vasokonstriktion zur Erhöhung der Scherkräfte in der Umgebung der Läsion. Dadurch wird eine Anlagerung der Thrombozyten an die Gefäßwand und somit an die Läsion begünstigt.

Die thrombozytäre Blutstillung hängt eng mit der Thrombozytenfunktion und dem von-Willebrand-Faktor (vWF) zusammen. Im Regelfall können Thrombozyten nicht an der Endothelwand haften, da dies durch Stoffe wie Prostazyklin, Heparansulfat und Stickstoffmonoxid, die durch Endothelzellen sezerniert werden, verhindert wird. Erst wenn ein Gefäß verletzt wird und es zur Freilegung von subendothelialen Kollagenfasern kommt, können sich die Thrombozyten an die Gefäßwand anlagern. Hierbei spielt der vWF eine entscheidende Rolle. Dieser wird unabhängig von einer Gefäßverletzung von den Endothelzellen gebildet und ins Blut sezerniert. Kommen durch eine Gefäßläsion Kollagenfasern mit dem vWF in Berührung, kommt es zur Anlagerung des vWF an die Kollagenfasern. Mit Hilfe des thrombozytären vWF-Rezeptors (GP Ib/IX) kommt es zur Thrombozytenadhäsion. Dabei assoziieren die Glykoproteine mit dem Rezeptorenkomplex der Thrombozyten und den kollagenen Fasern der verletzten Gefäßwand. Die Thrombozyten liegen nun im aktivierten Zustand vor und verändern ihre normale, glatte, scheibenförmige Struktur in eine eher kugelige Form. Weiterhin entwickeln sie unter Einfluss von Kalziumionen lange Ausläufer, die Pseudopodien. Diese ermöglichen den Thrombozyten sich mit Hilfe von Endoperoxiden untereinander zu verbinden. Durch die Thrombozytenadhäsion kommt es zur Freisetzung von Botenstoffen, die in den Thrombozyten gespeichert sind. Unter anderem wird ADP (Adenosindiphosphat) sezerniert, was durch einen thrombozytären ADP-Rezeptor zur Ausweitung der Thrombozytenaktivierung führt und eine Kettenreaktion auslöst. Zusätzlich kommt es zu einer weiteren, neurogen ausgelösten, myogenen Vasokonstriktion. Sie wird hauptsächlich durch die Schmerzweiterleitung verursacht. Hierbei spielen die aus Thrombozyten

freigesetzten Substanzen Serotonin und Thromboxan A₂ eine wichtige Rolle. Thromboxan A₂ aktiviert hierbei die Thrombozyten und verstärkt die Vasokonstriktion der Gefäßwand. Die aktivierten Thrombozyten assoziieren über ihren Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa (Fibrinogenrezeptor). Fibrinogen kann an diesen Rezeptor binden und unter den aktivierten Thrombozyten Fibrinogenbrücken ausbilden. Es kommt zur Thrombozytenaggregation und schließlich zur Ausbildung eines Thrombozytenpfropfs, der die verletzte Stelle vorläufig verschließt. Dieser Thrombus wird auch „weißer Thrombus“ genannt und bildet die für die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems notwendige prokoagulatorische Membranoberfläche (Oberfell et al., 2007). Die Folge einer fehlenden Thrombusbildung führt zu einer primären Nachblutung.

1.5.2 Gerinnungsfaktoren

Die Gerinnungsfaktoren werden nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit römischen Ziffern bezeichnet. Alle Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine und wirken als Kofaktoren und Proteasen. Sie zirkulieren in inaktiver Form im Blutplasma. Der Gewebefaktor ist ein Membranprotein und kein Plasmaprotein. Er wird auf der Oberfläche subendothelialer Strukturen (glatte Muskelzellen, Fibroblasten) und auf aktivierten Thrombozyten exprimiert.

Durch limitierte Proteolyse werden sie irreversibel aktiviert. In einer Kaskade proteolytischer Reaktionen werden Peptidbindungen durch aktivierte Faktoren gespalten (Heinrich et al., 2014). In aktivierter Form werden sie mit einem kleinen „a“ nach der Zahl gekennzeichnet. Zwölf Gerinnungsfaktoren sind für die Hämostase von besonderer Bedeutung. Sie sind von I bis XIII in römischen Ziffern nummeriert. Mitunter werden die für die Gerinnung notwendigen Calciumionen (Ca²⁺) als Faktor IV bezeichnet (Heinrich et al., 2014). Der Faktor VI entspricht dem aktivierten Faktor Va. Die Faktoren V/Va, VIII/VIIIa sowie der Gewebefaktor III (engl. *tissue factor*, TF) sind Kofaktoren der Hämostase, die zu ihrer Steuerung beitragen. Ohne proteolytische Aktivierung kann der Faktor III bei einem Kontakt mit Blutplasma die Gerinnungskaskade über einen Multikomponenten-Starterkomplex aus seinem Ligand dem Faktor VII/VIIa und dem Faktor X einleiten. Bei den Faktoren II, VII, IX, X, XI, XI handelt es sich um Serinproteasen. Auf jeder Stufe der Gerinnungskaskade bilden sich Enzymkomplexe, bestehend aus dem Proteinsubstrat, der aktiven Serinprotease und einem nicht-enzymatischen Protein-Cofaktor (Oberfell et al., 2007). Die folgende Abbildung 3 zeigt

eine Auflistung der Gerinnungsfaktoren und Cofaktoren der Hämostase. Außer Fibrinogen (Faktor I) haben sie sehr geringe Konzentrationen. Mit 200–450mg/dl trägt der Faktor I als einziger zur Viskosität des Plasmas bei.

Alle Gerinnungsfaktoren werden in der Leber synthetisiert. Eine Ausnahme bildet der vWF, der im Endothel und in Megakaryozyten gebildet wird (Behrends et al., 2010).

Die Synthese einiger Faktoren ist Vitamin-K-abhängig (II, VII, IX, X), diese werden im Prothrombinkomplex zusammengefasst. Ihre Produktion kann bei Vitamin-K-Mangel gestört sein (Kemkes-Matthes et al., 2001).