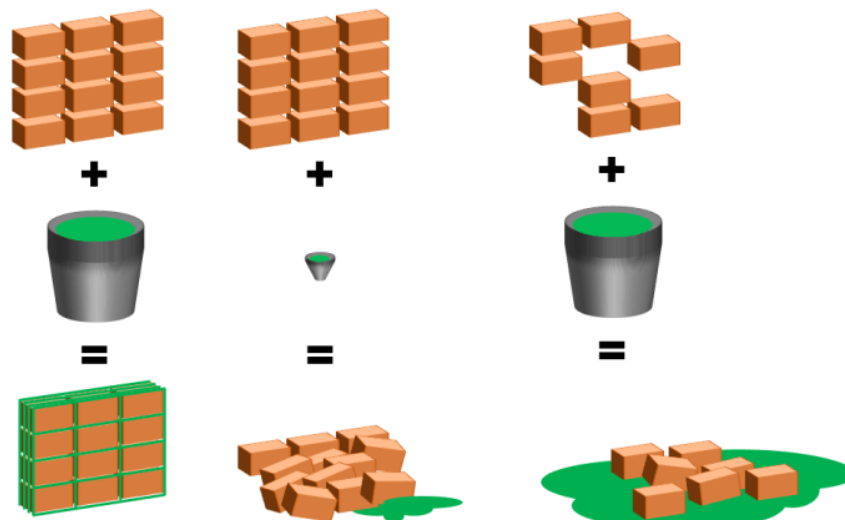


BoA - Gerinnung?

Kaskaden zu lernen ist ja ein medizinstudentisches Hobby spätestens ab der Biochemievorlesung („Nicht fragen warum, einfach nur bis wann?“) und sind wir ehrlich, es ist ein Gräuel. „Wer versteht, muss nicht auswendig lernen“ gilt hier irgendwie nicht wirklich angesichts unzähliger sperriger Zahlen und Rezeptoren. Die Gerinnungskaskade gehört aber gerade in Anästhesie und Intensivmedizin zu den Dingen, die man zumindest grundsätzlich verstanden haben sollte, um mit Tranexamsäure, Minirin, PPSB und Co. einigermaßen sinnvoll umgehen zu können. Grundsätzlich verstanden und auswendig gelernt sind nun aber auch wieder zwei Paar Stiefel... aber fangen wir vorne an. Oder besser noch, fangen wir hinten an.

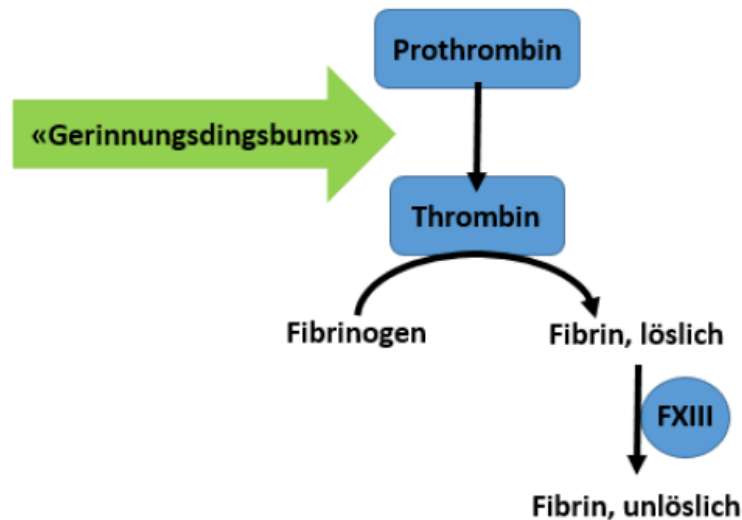
In einer der ersten Gerinnungswshops, die ich als chirurgischer Assistent besuchen durfte damals im Württembergischen, begann der Lesende seine Erläuterungen unter der Überschrift „Gerinnung für Chirurgen“ mit dem einfachen Bild einer Mauer: Für die Mauer braucht es Steine und Mörtel. Die Zellen (in dem Fall vor allem die Erys und Thrombos) sind die Steine, die Gerinnungsfaktoren sind der Mörtel. Ist eines davon zu wenig oder defekt, gibt es entweder primär mal keine Mauer (keine Steine) oder sie hält nicht (kein Mörtel). So banal das Beispiel ist, so richtig ist es zum Einstieg. Anämie und Thrombopenie führen zu minderer Clotqualität, ein Mangel an Fibrinogen und Faktoren (Ausgangssubstrat für unseren „Mörtel“ im engeren Sinne) oder eine Fibrinolyse, also ein sekundärer Abbau des „Mörtels“ machen unsere „Mauer“, unseren Clot weich und instabil, die Gerinnung langsam und ineffizient.



„Gerinnung für Chirurgen“ – Zellen + Faktoren im Idealverhältnis = gut [Abweichung = schlecht]

Für den Anästhesisten reicht das so eher erstmal nicht. Wir zäumen das Gerinnungspferd also lieber weiter von hinten auf. Was brauchen wir für einen stabilen Clot und was ist das Ziel der Gerinnungskaskade? Richtig: ein **stabiles Fibringerüst**.

Fibrin entsteht aus Fibrinogen. Ein stabiler Clot entsteht nur, wenn wir ausreichend Fibrinogen und dazwischen ausreichend Zellen haben. Fibrin entsteht zunächst als lösliches Fibrin aus Fibrinogen durch die Aktivität von **Thrombin**. Diese Thrombinaktivierung/ Fibrinbildung ist das primäre Ziel der Gerinnungskaskade. Lösliches Fibrin wird anschliessend durch Faktor XIII zu unlöslichem Fibrin quervernetzt und erst hierdurch ausreichend und dauerhaft stabil.



Endstrecke der Gerinnungskaskade ist die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin, welches Fibrinogen zu Fibrin umsetzt, FXIII sorgt für eine Fibrinstabilisierung

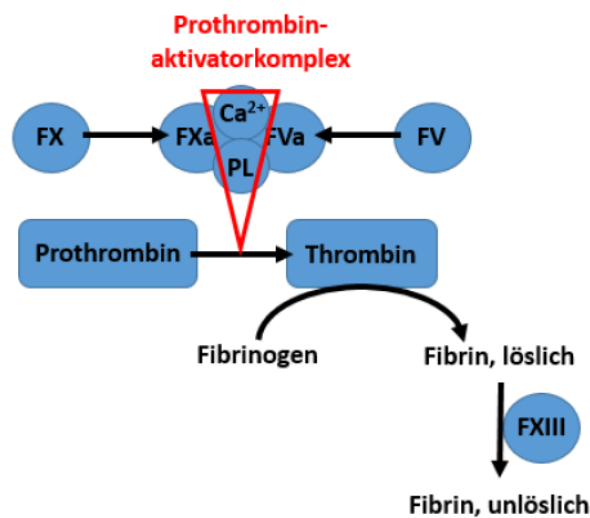
Die schlichte Einsicht, dass Thrombin aus Fibrinogen Fibrin macht und ein Clot aus Zellen und Fibrin besteht, hilft uns bereits einige grundlegende Befunde einzuordnen. Zusätzlich müssen wir noch wissen, dass **Fibrin von Plasmin wieder zerlegt werden kann**. Eine Überaktivität von Plasmin z.B. im Rahmen einer übermässigen Freisetzung von Plasminogen aus Gewebe (Uterotomie, Lungen-/ Prostata-/ Hirneingriffe, Trauma, starke Blutung mit Gerinnungsaktivierung) führt hier zur **Hyperfibrinolyse**, die wir mittels Tranexamsäure bekämpfen können. Nun wissen wir schon einiges. Im Rahmen dieses Blickwinkels machen also folgende Gerinnungsparameter in unserer Analyse Sinn:

- Blutbild (Hb & Thrombos)
- Fibrinogen
- im Blutungsnotfall ROTEM mit FIBTem (im Vergleich zu INTem/ EXTem)

In Stufe 2 unseres Erkenntnisprozesses widmen wir uns dem oben als „Gerinnungsdingbums“ bezeichneten Prozess der Thrombinaktivierung, genauer der **Entstehung des Prothrombinaktivator Komplexes**. Die Trennung in extrinsischen und intrinsischen Weg der Gerinnungsaktivierung hat gewisse Vorteile beim Lernen, ist aber angesichts zellbasierter Systeme eher etwas out-of-date. Zellbasiert heisst in diesem Fall ausgehend von Thrombozytenoberflächen und -leider- alles parallel und gleichzeitig.

Aber wir wollen uns ja auf einsichtige Art rückwärts bewegen. Nochmal: Ziel ist die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin. Dies geschieht über den **Prothrombinaktivator Komplex**. Dieser Komplex besteht aus aktiviertem Faktor X (**FXa**), aktiviertem Faktor V (**FVa**), **Calciumionen** und **Phospholipiden** der Thrombozytenmembran und bildet die Endstrecke sowohl der intrinsischen als auch der extrinsischen Kaskade.

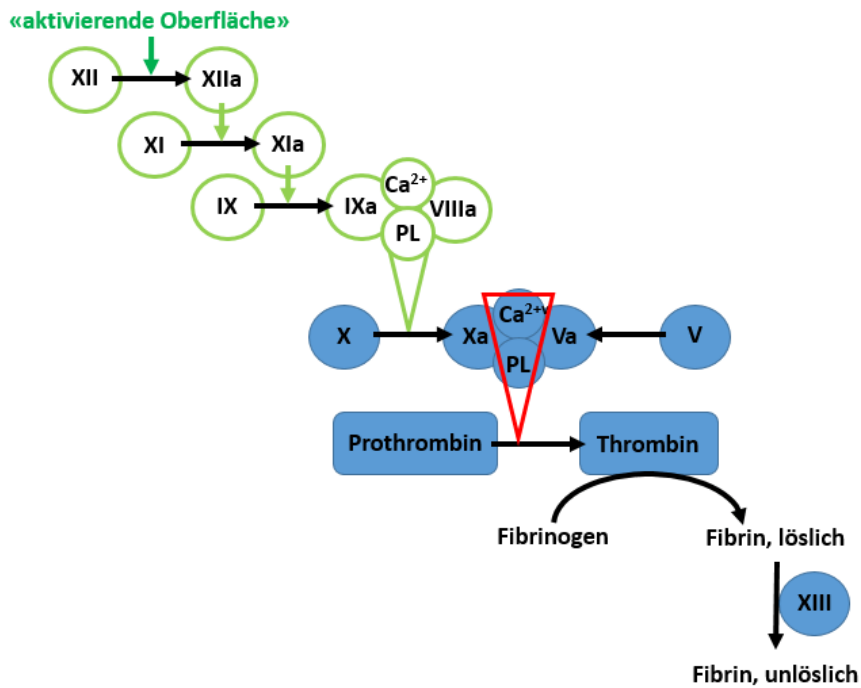
Gemeinsame Endstrecke: Xa + Va (+Calcium/ Phospholipide) = Thrombin = Fibrin



Prothrombinaktivator Komplex aus FXa/ FVa/ Calciumionen/ Phospholipiden (PL)

Der Weg zur Aktivierung des Prothrombinaktivator Komplexes beginnt an zwei Stellen. Zum einen über den **Kontakt mit Fremdoberflächen**, zum anderen durch Freilegung von **Gewebsthromboplastin oder tissue factor**. Handelt es sich um aktivierende Oberflächen (Kollagen, Elastin, Phospholipide, Kallikrein) sprechen wir vom intrinsischen (intravasalen) System via kaskadenförmiger Aktivierung der Faktoren XII, XI und IX, welche zusammen mit Faktor VIII, Calcium und Phospholipiden Faktor X aktivieren.

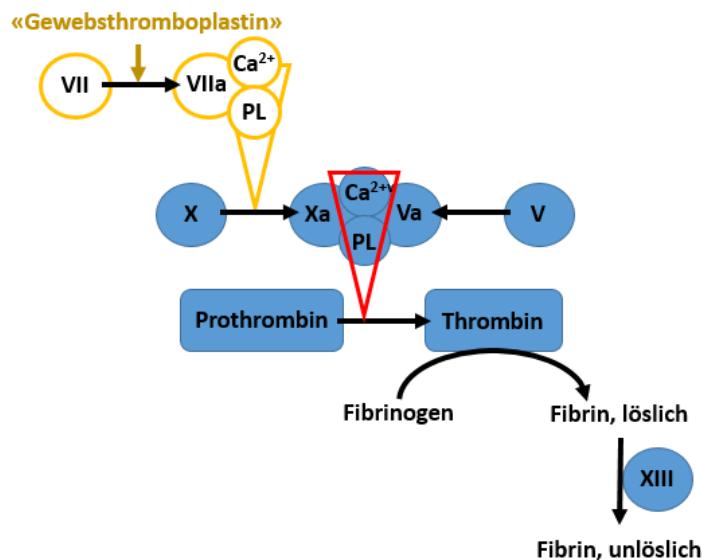
Intrinsisches System – Oberfläche – XII-XI-IX/VIII: Xa



intrinsischer Schenkel der humoralen Gerinnung

Bei einer Gewebsverletzung mit Freisetzung von Gewebsthromboplastin (TF) sprechen wir vom extrinsischen (extravasalen) System. Hier wird Faktor VII über den TF-Kontakt aktiviert und aktiviert wiederum mit Calcium und Phospholipiden zusammen Faktor X. Als Co-Faktoren welche durch Thrombin aktiviert werden, entstehen geringe Mengen an Faktor VIII im intrinsischen und Faktor V für das extrinsische System durch basale Thrombinaktivität.

Extrinsisches System – TF – VII: Xa



extrinsischer Schenkel der humoralen Gerinnung

Wir haben jetzt auf recht einfache Art und Weise erstmal den **plasmatischen Teil** abgehandelt (der aber trotzdem auf Thrombozytenoberflächen stattfindet). Gemeinhin ist das aber die sog. „**sekundäre Hämostase**“. Die Globaltests hierzu sind aPTT und Quick. Details findet ihr im Addendum unten.

Als letztes widmen wir uns nun der „**primären Homöostase**“, der zellulären oder **zellvermittelten Gerinnung** im engeren Sinne. „Zelle“ heisst in diesem Fall **Thrombozyt**, was mangels Zellkern nur bedingt richtig ist, was uns hier aber egal sein soll. Thrombozyten werden dank strömungsbedingter Umverteilung („Radialmigration der Eryts“) physiologischerweise an den Rand in die Nähe des Endothels gedrängt. An Stellen wo das Endothel verletzt ist, präsentiert das Gewebe sonst nicht vorhandene Oberflächen – vor allem **Kollagen** und **Von-Willebrand-Faktor** (vWF). Kommt nun ein Thrombozyt mit diesem **endothelständigen vWF** (aus den Weibel-Palade-bodies der Endothelzellen, nur so zum Angeben in der Prüfung) in Kontakt, bindet er diesen über spezifische Rezeptoren (**GP1b-V-IX**, GP für Glykoprotein). Analog gilt dies für Kollagen via GPIa-IIa.

Hierbei kommt es nun zur **Thrombozytenaktivierung** mit Ausschüttung von **ADP, Thromboxan A2 und PAF** (Plättchenaktivierender Faktor) aus den Granula und Verformung von Plättchen zu pseudopodienbildenden aktiven Thrombozyten, die sich der verletzten Gefässwand anlagern und diese mit anderen Thrombos vernetzt über GPIIb/IIIa an Fibrin decken. 2 wesentliche Typen von ‚Granula‘ werden unterschieden, alpha-Granula enthalten u.a. vWF und Integrine, dienen also der **Adhäsion** am Endothel und der **Vernetzung** mit anderen Thrombos und Fibrinogen, sowie delta-Granula, die oben genannte Substanzen, v.a. ADP enthalten und die **Aktivierung** vorantreiben (via ADP-Rezeptoren P2Y1 und P2Y12). Zu guter Letzt verändert sich die Zellmembran und die für die plasmatische Gerinnung notwendigen negativ geladenen Phospholipide werden präsentiert. So... und weil es so komplex ist hören wir hier erstmal auf.

- **Nu nochmal kurz zusammengefasst:**
 - **Verletzung von Endothel:**
 - **vWF & Kollagen > Thrombozytenbindung (GP1b-IX-V), -aktivierung (P2Y1/P2Y12) und -vernetzung mit Fibrin (GPIIb/IIIa)**
 - **Fremdoberflächen > intrinsischer Weg XII, XI, IX&VIII > Xa**
 - **TF > extrinsischer Weg VII > Xa**
 - **gemeinsame Entstrecke Prothrombinaktivator Komplex Xa/Va mit Calcium und Phospholipiden der Thrombomembran**
 - **Xa/Va macht aus Prothrombin Thrombin**
 - **Thrombin macht aus Fibrinogen Fibrin**

- **Addendum: Faktoren & Rezeptoren**

Gerinnungsfaktoren & Zahlen

- FI Fibrinogen > FIa Fibrin
- FII: Prothrombin > FIIa Thrombin
- FIII: Gewebefaktor (TF – tissue factor, Gewebsthromboplastin)
- FIV: Kalzium-Ionen
- FV: Proakzelerin FVa (Faktor VI): Akzelerin
- FVII: Prokonvertin (Prothrombinogen)
- FVIII: Antihämophiles Globulin A, antihämophiler Faktor A
- FIX: Antihämophiles Globulin B (Christmas-Faktor), antihämophiler Faktor B
- FX: Stuart-Prower-Faktor
- FXI: Rosenthal-Faktor, plasma thromboplastin antecedent
- FXII: Hageman-Faktor
- FXIII: Fibrinstabilisierender Faktor, Fibrinolygase
- PF3: Plättchenfaktor 3 (= Phospholipide)
- vWF: von-Willebrand-Faktor (Thrombozytenaktivierung, Schutzprotein für Faktor VIII)

relevanteste **Rezeptoren**

- GPIIb/ GPIb-V-IX – Glycoprotein(komplex) der Thrombozytenmembran, ‚vWF-Rezeptor‘
 - GPIIbIIIa – Glycoprotein der Thrombozytenmembran, Vernetzungsanker zum Fibrin
 - P2Y1 (2) – aktivierender ADP-Rezeptor der Thrombozytenmembran
- **Addendum PPSB** (in der Schweiz Beriplex) als Konzentrat der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren steht dann auch für **Prothrombin (FII) Prokonvertin (VII), Stuart-Prower-Faktor (X) und antihämophiler Faktor B (IX)** und enthält übrigens meist etwas Heparin, also Vorsicht bei HIT-II-Patienten!
 - **Addendum pTT & Quick** – die „Standardtests“ für Heparinwirkung (aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und Marcoumareffekt (Quick/ INR) lassen sich jetzt wunderbar erklären. Für beide Tests nehmen wir **Citratblut** ab (das „Gerinnungsröhrchen“) – Citrat fischt Calciumionen ab und ohne Calcium keine Gerinnung. Im Labor werden nun für die **aPTT Phospholipide, Calcium und als Oberflächenaktivator Kaolin zugesetzt** (das wir im Rettungsdienst auch als Hämostyptikum in verschiedenen Casualty Care Präparaten kennen). „Fremde Oberfläche“ heisst **intrinsisches System** und schauen wir uns die Kaskade bis zum Thrombin an (gemessen wird bis zur Gerinnselbildung) dann geht`s v.a. um **XII, XI, IX, VIII und V**. Da die Endstrecke zum Gerinnsel die Messung beeinflusst, haben **X, II und I**-Mangel auch Einfluss auf die aPTT. **Ein Thrombozytenmangel fällt uns an der aPTT nicht auf**, da wir die Phospholipide, die sonst der Thrombozyt liefern würde zugeben. Für den **Quick** geben wir zum Plasma **Gewebsthromboplastin und Calcium** und messen die Zeit bis zum Fibrinausfall, bilden also den Prozess des extrinsischen Systems 1:1 ab. Ergo messen wir **v.a. VII, V, X, II, I**. Der Quick ist ein Relativwert der gemessenen „**Thromboplastinzeit**“, nicht zu verwechseln mit der Plasmathrombinzeit! bei der man zum Ausschluss eines Fibrinogenmangels zur Probe einfach Thrombin gibt.

- **Addendum Thrombozytenrezeptoren.** Warum der Terz? Weil es da spezifische Medikamente für gibt: ADP-Rezeptorantagonisten (P2Y₁₂) wie Ticlodipin, **Clopidogrel**, Prasugrel (alle irreversibel), Ticagrelor und Cangrelor (beide reversibel) oder GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wie Eptifibatid, Tirofiban und früher Abciximab. Die Glanzmann-Thrombasthenie steht auch in jedem Buch, da hat es zu wenig GPIIb/IIIa oder eine Defektversion mit entsprechender Blutungsneigung und KI für Thrombozytenaggregationshemmer. Dito für das extrem seltene Bernard-Soulier-Syndrom. Hier ist GPIb-V-IX-Rezeptor für endothelialen vWF defekt. Entsprechend mangelt es an Adhäsion mit folgender Blutungsneigung und Riesenthrombozyten.
- **Addendum ASS** – ASS **hemmt Cyclooxygenasen**, niedrig dosiert die COX1, höher dosiert auch die COX2. Erstere produziert Thromboxan A₂... kein Thromboxan heißt **weniger Thrombozytenaggregation, weniger Vasokonstriktion und weniger thrombozytäre Degranulation.**

So, für heute reicht es mal.