

Zelluläre und Molekulare Grundlagen der Gerinnungsphysiologie

Prof. Dr. med. Armin J. Reininger

Abt. für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Klinikum der Universität München

Hämostase ist die konzertierte Aktion von Blutkomponenten, um Blutverlust bei Verletzung von Blutgefäßen zu verhindern. Thrombose stellt die Kehrseite dieses physiologischen Prozesses dar, d.h. fehlgeleitet läuft eine hämostatische Reaktion an einer krankhaft veränderten Gefäßwand ab. Durch hämodynamische Kräfte werden die Thrombozyten in eine wandnahe Grenzschicht gedrängt und strömen entlang des Endothels auf der Suche nach Defekten. Wird eine Verletzungsstelle entdeckt, kommt es zur sofortigen Anlagerung der Thrombozyten, die mit der initialen Abbremsung und Adhäsion durch Glykoprotein (GP) Iba Rezeptor-Bindung an von Willebrand Faktor beginnt. GPIb benötigt keine Stimulierung im Gegensatz zu den nachfolgend durch „outside-in“ und „inside-out signalling“ aktivierten weiteren Rezeptoren wie Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb/IIIa), Integrin $\alpha\text{2}\beta\text{1}$, GP VI. Letztere binden an ihre entsprechenden Liganden wie von Willebrand Faktor, Fibrinogen, Kollagen und andere subendotheliale Proteine. An dem ersten Rasen haftender Thrombozyten kommt es durch VWF vermittelt zu weiterer transientser Plättchenanlagerung, die durch Fibrinogen-Brückenbildung zwischen Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ Rezeptoren auf benachbarten Plättchen gefestigt wird. Solche Aggregate stellen eine große Masse an prokoagulatorischen Membranen dar, an deren Oberflächen Gerinnungsfaktoren komplexiert und aktiviert werden. Damit läuft die Fibrinpolymerisation um ein Vielfaches beschleunigt ab. Zusätzlich besitzen Thrombozyten mRNA zur schnellen Produktion von „Tissue Factor“, dem effektivsten Trigger der extrinsischen Gerinnung. An den Thrombozytenoberflächen entstandene Fibrinfasern stabilisieren die Aggregate gegen Abriss durch Scherkräfte. Aus Thrombozyten unter hohen Scherraten durch GPIb-VWF-Interaktion entstandene Mikropartikel weisen ebenfalls aktivierte Membranen auf, wodurch es in Koagulationstests zu einer Verkürzung der Gerinnungszeit kommt. Somit scheinen Thrombozyten und thrombozytäre Mikropartikel nicht nur bei der Fokussierung der hämostatischen Antwort auf die Verletzungsregion sondern auch bei der Initiierung und Beschleunigung der nachfolgenden Gerinnung eine wesentliche Rolle zu spielen.