

27 Reaktionen auf Verletzungen: Blutstillung und Blutgerinnung

Bei einer Verletzung erfolgt die **Blutstillung (primäre Hämostase)** durch Aggregation von **Thrombozyten**.

Bei der **Blutgerinnung (sekundäre Hämostase)** wird Fibrinogen in **Fibrin** umgewandelt.

27.1 Blutstillung: Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten

27.1.1 Thrombozytenadhäsion

Thrombozyten sind keine Zellen, sondern scheibchenförmige Zellfragmente von 2–3 µm Durchmesser. Sie werden im Knochenmark gebildet, wo sie von **Megakaryozyten** an das Blut abgegeben werden.

Thrombozyten enthalten keinen Zellkern. Ihre entscheidende physiologische Aufgabe ist der schnelle Verschluss von Blutgefäßschäden.

Thrombozyten exponieren in ihrer Plasmamembran mehrere Rezeptorproteine, durch die sie **Defekte im Endothel der Blutgefäße** detektieren können.

Die wichtigste Komponente, die eine Bindung von Thrombozyten auslösen kann, scheint das **Kollagen in der subendothelialen Schicht** zu sein.

An das Kollagen bindet der **von-Willebrand-Faktor (vWF)** (Abb. B-27.1).

An diesen bindet dann das **Glykoprotein GP Ib** der Thrombozyten.

vWF wird überwiegend **von Endothelzellen sezerniert**, er ist aber **auch in den α-Granula der Thrombozyten** enthalten.

vWF bildet im Blut Komplexe mit dem Gerinnungsfaktor VIII.

27 Reaktionen auf Verletzungen: Blutstillung und Blutgerinnung

Verletzungen von Blutgefäßen müssen schnell und sicher abgedichtet werden, damit der Blutverlust in möglichst engen Grenzen bleibt. Die Prozesse, die an der Beendigung einer Blutung beteiligt sind, werden unter dem Begriff **Hämostase** zusammengefasst. Dabei unterscheidet man zwei Phasen:

- Die **Blutstillung (primäre Hämostase)** erfolgt in kleinen Wunden bereits innerhalb von 1–3 Minuten. In dieser Phase sind die **Thrombozyten** (= Blutplättchen) entscheidend, die in der Wunde aggregieren und dabei einen weißen Thrombus bilden. Die Thrombozyten lösen in ihrer unmittelbaren Umgebung zudem eine **Vasokonstriktion** aus.
- An die primäre Hämostase schließt sich ohne scharfe Abgrenzung die **Blutgerinnung (sekundäre Hämostase)** an, die einen stabilen Verschluss der Wunde zum Ziel hat. Bei der Blutgerinnung handelt es sich um die Bildung eines festen Fasernetzes aus polymerisiertem **Fibrin**. Dieses entsteht innerhalb von etwa 10 Minuten ausgehend von Fibrinogen, einem löslichen Protein des Blutserums.

27.1 Blutstillung: Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten

27.1.1 Thrombozytenadhäsion

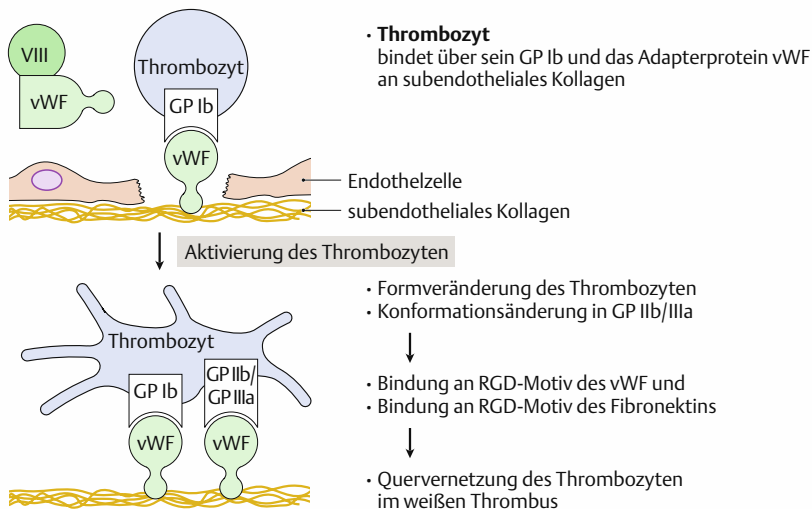
Thrombozyten sind keine Zellen, sondern runde, scheibchenförmige Zellfragmente von 2–3 µm Durchmesser. Sie werden im Knochenmark gebildet, wo sie von **Megakaryozyten** an das Blut abgegeben werden. Megakaryozyten sind große, polyploide Zellen von 30–150 µm Durchmesser. Während ihrer Reifung finden 3–6 Mitosen statt, ohne dass es dabei zu einer Zellteilung kommt. Nach Abschnürung von ihrer Mutterzelle können Thrombozyten ca. 8–10 Tage überleben. Thrombozyten enthalten zwar keinen Zellkern, aber Mitochondrien, so dass sie Glucose und Fettsäuren abbauen und dabei sehr effizient ATP produzieren können. In einem Mikroliter Blut befinden sich normalerweise etwa 150.000–300.000 Thrombozyten. Ihre entscheidende physiologische Aufgabe ist der schnelle Verschluss von Blutgefäßschäden.

Thrombozyten exponieren in ihrer Plasmamembran mehrere Rezeptorproteine, durch die sie **Defekte im Endothel der Blutgefäße** detektieren können. Die Rezeptorproteine binden spezifisch an Komponenten der extrazellulären Matrix, die normalerweise von den Endothelzellen überdeckt sind. Die wichtigste Komponente, die eine Bindung (Adhäsion) von Thrombozyten auslösen kann, scheint das **Kollagen** sein, das sich **unterhalb der Basalmembran in der subendothelialen Schicht** befindet. Sobald Kollagen bei einer Verletzung des Endothels freigelegt wird, wird es sofort vom **von-Willebrand-Faktor (vWF)** markiert. Der vWF ist ein lösliches Protein des Blutes, das bei Assoziation mit Kollagen zu einem **Adapterprotein** wird, das die Bindung von Thrombozyten vermittelt (Abb. B-27.1). Der vWF besteht aus mehreren Domänen. Indem eine dieser Domänen an Kollagen bindet, kommt es zu einer erheblichen Konformationsänderung im gesamten Protein. Dabei wird eine weitere Domäne des Faktors exponiert, die nun an eines der Rezeptorproteine der Thrombozyten binden kann. Bei diesem Rezeptor handelt es sich um das **Glykoprotein GP Ib**.

vWF wird überwiegend **von Endothelzellen sezerniert**, er ist aber **auch in den α-Granula der Thrombozyten** enthalten. Der Faktor bildet im Blut kettenförmige **Oligomere**, deren Strukturen an unregelmäßige Wollknäuel erinnern. Bestandteil dieser Komplexe ist außerdem der **Faktor VIII** des Blutgerinnungssystems. Durch die Bindung an den vWF wird der Faktor VIII stabilisiert. Die Komplexe des vWF gehören zu den größten Proteinen des Blutplasmas. Entdeckt wurde der Faktor von dem finnischen Arzt Erik von Willebrand (1870–1949).

B-27.1 Bindung eines Thrombozyten an subendotheliales Kollagen

B-27.1



Der von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein lösliches Protein des Blutes, das bei Assoziation mit Kollagen zu einem Adapterprotein wird, das die Bindung von Thrombozyten vermittelt. GP: Glykoprotein

► **klin.k.** Bei einem angeborenem **Mangel oder Defekt des vWF** ist die Blutstillung verzögert. Das Krankheitsbild ist als **von-Willebrand-Syndrom** bekannt. Es handelt sich um die häufigste angeborene Gerinnungsstörung. Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei 1%. In den meisten Fällen ist die Konzentration des Faktors glücklicherweise nur wenig erniedrigt, so dass die klinischen Konsequenzen vergleichsweise gering sind. Bei einem kompletten Mangel des Faktors ist allerdings die Halbwertszeit des Faktor VIII im Blut erheblich reduziert und es besteht eine ausgeprägte Blutungsneigung.

◀ **klin.k**

27.1.2 Thrombozytenaggregation

Thrombozyten werden in einer Verletzungsstelle durch die Bindung des vWF an GP Ib nicht nur verankert, sondern auch aktiviert. Die **Aktivierung der Thrombozyten** hat dramatische Folgen:

- **Formänderung:** Die Thrombozyten verlieren ihre flache Scheibenform und runden sich stattdessen ab, um dann dünne Fortsätze zu bilden, die mehrere Mikrometer lang werden können (Abb. B-27.2). An dieser Formänderung ist insbesondere Aktin beteiligt, das in Thrombozyten in außerordentlich hoher Konzentration enthalten ist.
- **Konformationsänderung des Glykoproteins GP IIb/IIIa** in der Plasmamembran der Thrombozyten: **GP IIb/IIIa** ist daraufhin entscheidend an der Aggregation der Thrombozyten beteiligt.
- **Freisetzung der Inhaltsstoffe** aus den **Granula** der Thrombozyten,
- **Sekretion von Thromboxan A₂ (TXA₂)** und **Plättchen-aktivierendem Faktor (PAF)**.
- **Einbau negativ geladener Phospholipide** in die **äußere Schicht der Plasmamembran** der Thrombozyten. Die Plasmamembran wird dadurch zur **Plattform** für die Assoziation und Kooperation der Ca²⁺-bindenden **Proteine**, die für die **Blutgerinnung** verantwortlich sind.

Das **Glykoprotein GP IIb/IIIa** besteht aus einer α - und einer β -Kette und zählt zur Familie der **Integrine**. Bei der Aktivierung der Thrombozyten wird im GP IIb/IIIa eine **Konformationsänderung induziert** und der **Proteinkomplex dabei** in den **aktiven Zustand** versetzt. Ähnlich wie andere Integrine zeigt das aktivierte GP

27.1.2 Thrombozytenaggregation

Die **Bindung des vWF an GP Ib** ist mit einer **Aktivierung der Thrombozyten** verbunden.

Folgen der Aktivierung:

- **Formänderung** der Thrombozyten,
- **Konformationsänderung des Membranproteins GP IIb/IIIa** → Aggregation der Thrombozyten an der verletzten Gefäßwand,
- **Degranulierung**,
- **Abgabe von TXA₂ und PAF**,
- **Einbau negativ geladener Phospholipide** in die äußere Schicht der **Plasmamembran** = Voraussetzung für die Blutgerinnung.

Durch eine **Konformationsänderung erhält GP IIb/IIIa eine Affinität für Proteine mit RGD-Sequenzmotiv** und vermittelt daraufhin eine zusätzliche **Bindung der Thrombozyten an vWF** (und damit auch an Kollagen).