

# Inhaltsverzeichnis

Das Konzept »Hämostaseologie« – Geschichte und Entwicklung . . . . .	1
<i>G. Müller-Berghaus</i>	

## I Einführung

1 Hämostasesystem . . . . .	7
<i>K. Madlener, B. Pötzsch</i>	
1.1 Thrombozytäre Blutstillung . . . . .	8
1.2 Plasmatische Blutstillung . . . . .	8
1.3 Dynamische Regulation der Gerinnungsaktivierung . . . . .	10
1.4 Fibrinolyse . . . . .	11

## II Zelluläre Hämostase

2 Thrombozytenmorphologie . . . . .	15
<i>E. Morgenstern</i>	
2.1 Gestalt und Beschaffenheit der Thrombozyten . . . . .	16
2.2 Periphere Zone . . . . .	18
2.2.1 Oberfläche und Plasmamembran der Thrombozyten . . . . .	18
2.2.2 Strukturelle Veränderungen der aktivierten Thrombozyten bei Adhäsion und Aggregation . . . . .	18
2.3 Strukturelle Zone . . . . .	20
2.3.1 Zellplasma und Zytoskelett . . . . .	20
2.3.2 Zytoskelett des ruhenden Thrombozyten . . . . .	20
2.3.3 Kontraktiler Zytoskelett . . . . .	20
2.4 Zone der Organellen . . . . .	21
2.4.1 »Dense tubular system« (DTS) . . . . .	21
2.4.2 Mitochondrien . . . . .	22
2.4.3 $\alpha$ -Granula . . . . .	22
2.4.4 Elektronendichte Granula (»dense bodies«) . . . . .	22
2.4.5 Lysosomen und Peroxisomen . . . . .	22
2.4.6 Exozytose . . . . .	22
2.5 Membransysteme . . . . .	25
2.5.1 Das oberflächenverbundene Membransystem (SCS) . . . . .	25
2.5.2 »Coated membranes« . . . . .	25
2.6 Transportvorgänge . . . . .	26
2.6.1 Konstitutioneller Transport im ruhenden Thrombozyten . . . . .	26
2.6.2 Internalisation im aktivierten Thrombozyten . . . . .	26

3 Thrombozytopoese . . . . .	29
<i>R. Möhle, H.-G. Kopp, L. Kanz</i>	
3.1 Die Entwicklung der megakaryozytären Zellreihe aus den hämatopoetischen Stammzellen . . . . .	30
3.1.1 Pluripotente Stammzellen . . . . .	30
3.1.2 Liniendeterminierte Vorläuferzellen (Progenitoren) . . . . .	31
3.1.3 Megakaryozytäre Progenitoren . . . . .	32
3.2 Die Megakaryozytenreifeung . . . . .	32
3.2.1 Von der Vorläuferzelle zum Megakaryozyten . . . . .	32
3.2.2 Die Endomitose . . . . .	32
3.2.3 Granula und Membransysteme . . . . .	33
3.3 Die Freisetzung der Thrombozyten in die Zirkulation . . . . .	34
3.3.1 Theorien über die Plättchenfreisetzung: Eine 100-jährige Geschichte mit offenem Ende . . . . .	34
3.3.2 Das »Flussmodell« bzw. die Prothrombozytentheorie . . . . .	34
3.3.3 Die Fragmentierungstheorie und potenzielle Thrombozytenfreisetzung in der Lunge . . . . .	35
3.3.4 Thrombozytenfreisetzung: Eine Form der Apoptose? . . . . .	37
3.4 Regulation der Thrombozytopoese: Zytokine und Chemokine . . . . .	37
3.4.1 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und andere Zytokine: Die Suche nach dem Thrombopoetin . . . . .	37
3.4.2 Thrombopoetin (TPO) und c-Mpl . . . . .	38
3.4.3 Regulation der Thrombozytopoese durch Thrombopoetin und c-Mpl . . . . .	38
3.4.4 Chemokine . . . . .	39
3.5 Transkriptionsfaktoren in der Thrombozytopoese . . . . .	39
3.5.1 Transkriptionsfaktoren kontrollieren die megakaryozytäre Differenzierung und ihre Scheidewege: GATA-1, FOG-1, GATA-2 und PU.1 . . . . .	39
3.5.2 NF-E2: Ein Transkriptionsfaktor der späten Thrombozytopoese . . . . .	40
4 Das thrombozytäre Transkriptom . . . . .	43
<i>P. Bugert, H. Klüter</i>	
4.1 RNA in Thrombozyten . . . . .	44
4.1.1 Die biologische Bedeutung der RNA in Thrombozyten . . . . .	44
4.1.2 Qualität und Quantität der RNA in Thrombozyten . . . . .	45
4.2 Moderne Methoden der Transkriptomanalyse . . . . .	46
4.2.1 Die SAGE-Methode . . . . .	46

4.2.2	Die Microarray-Analyse . . . . .	46	7	<b>Thrombozytensekretion . . . . .</b>	67
4.3	<b>Gentranskripte in Thrombozyten . . . . .</b>	46		<i>K. Jurk, B. E. Kehrel</i>	
4.3.1	Verteilung der Transkripte in verschiedene Genkategorien . . . . .	47	7.1	<b>Thrombozytäre Granula . . . . .</b>	68
4.3.2	Hämostaseologisch relevante Gentranskripte . .	48	7.2	<b>Initiierung . . . . .</b>	70
4.3.3	Neue Erkenntnisse auf der Basis von Transkriptomdaten . . . . .	48	7.3	<b>Mechanismen der Exozytose . . . . .</b>	70
4.4	<b>Limitationen der RNA-Analysen . . . . .</b>	49	8	<b>Thrombusformation im Blutfluss . . . . .</b>	73
5	<b>Das thrombozytäre Proteom . . . . .</b>	51		<i>A. J. Reininger</i>	
	<i>S. Lindemann</i>		8.1	<b>Initiierung der Thrombusformation in der Zirkulation . . . . .</b>	74
5.1	<b>Einführung . . . . .</b>	52	8.1.1	Hämodynamische Grundlagen . . . . .	74
5.2	<b>Die klassische Proteomanalyse . . . . .</b>	52	8.1.2	Von-Willebrand-Faktor als Adhäsionsvermittler	75
5.3	<b>Proteomanalyse von thrombozytären Subkompartimenten . . . . .</b>	53	8.1.3	Thrombozytenform und Dynamik der Translokation unter Strömung . . . . .	76
5.3.1	Charakterisierung der von Thrombozyten freigesetzten Proteine . . . . .	54	8.1.4	Scherbelastungsabhängigkeit der Adhäsion und Aggregation . . . . .	77
5.3.2	Proteomanalyse thrombozytärer »membrane lipid rafts« . . . . .	54	8.2	<b>Thrombusstabilisierung . . . . .</b>	77
5.3.3	Analyse thrombozytärer Mikropartikel . . . . .	55	8.2.1	Reversible Aggregation und Aktivierungsverstärkung . . . . .	77
5.3.4	Analyse aktiv translatierter Proteine in Thrombozyten . . . . .	55	8.2.2	Fibronektin- und vWF-vermittelte Aggregation unter Scherbelastung . . . . .	78
5.4	<b>Alternative Methoden zur zweidimensionalen Gelelektrophorese . . . . .</b>	55	8.2.3	Aggregatstabilisierung durch Fibrininteraktion	79
5.4.1	Proteomanalyse mit der ICAT-Technologie . . . . .	56	8.2.4	Gerinnungsaktive, scherinduzierte Mikropartikel . . . . .	79
5.4.2	Proteomanalyse mit der COFRADIC-Technologie . . . . .	56	9	<b>Thrombozytäre Signaltransduktion . . . . .</b>	81
5.5	<b>Probleme der Proteomanalyse von Thrombozyten . . . . .</b>	57		<i>S. Offermanns</i>	
5.5.1	Thrombozytenisolation und die damit verbundene Thrombozytenaktivierung . . . . .	57	9.1	<b>Thrombozytenaktivierung . . . . .</b>	82
5.5.2	Proteinextraktion . . . . .	57	9.1.1	Initiierung . . . . .	82
5.5.3	Reinheit der Thrombozytenisolation . . . . .	57	9.1.2	Extension . . . . .	83
5.5.4	Endogene und exogene thrombozyten-assoziierte Proteine . . . . .	57	9.1.3	Stabilisierung . . . . .	86
5.5.5	Peptidsequenzanalyse . . . . .	57	9.2	<b>Thrombozyteninhibition . . . . .</b>	86
5.5.6	Proteindatenbanken . . . . .	57	10	<b>Mikropartikel . . . . .</b>	89
5.6	<b>Empfehlungen für die thrombozytäre Proteomanalyse . . . . .</b>	58		<i>W. Lösche</i>	
6	<b>Thrombozytenadhäsion und -aggregation . . . . .</b>	61	10.1	<b>Bildung . . . . .</b>	90
	<i>H. F. Langer, M. Gawaz</i>		10.2	<b>Struktur . . . . .</b>	91
6.1	<b>Vermittelnde Rezeptoren . . . . .</b>	62	10.3	<b>Nachweis . . . . .</b>	91
6.1.1	Integrine . . . . .	62	10.4	<b>Funktion und pathophysiologische Bedeutung . . . . .</b>	91
6.1.2	Leucinreiche Rezeptoren . . . . .	63	10.4.1	Hämostase und Thrombose . . . . .	92
6.1.3	Rezeptoren des Immunglobulintyps . . . . .	63	10.4.2	Entzündung und Immunreaktionen . . . . .	93
6.1.4	Selektine . . . . .	63	10.4.3	Proliferation, Angiogenese und Tumormetastasierung . . . . .	93
6.1.5	Verschiedene transmembrane Rezeptoren (»seven transmembrane receptors«) . . . . .	63	10.4.4	Klinische Situationen mit erhöhtem PMP-Plasmaspiegel . . . . .	94
6.2	<b>Initiierung . . . . .</b>	63	11	<b>Endothelzellen . . . . .</b>	97
6.3	<b>Feste Adhäsion . . . . .</b>	64		<i>J. Steffel, Th. F. Lüscher</i>	
6.4	<b>Stabilisierung . . . . .</b>	64	11.1	<b>Einleitung . . . . .</b>	98
			11.2	<b>Das Endothel als Regelement der vaskulären Homöostase . . . . .</b>	98
			11.3	<b>Interaktion von Endothel und Thrombozyten</b>	99

11.4	<b>Endothelialer Tissue Factor: Induktion und Funktion</b> . . . . .	100	16	<b>Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren</b> . . . . .	159
11.5	<b>Gewebeplasminogenaktivator und Plasminogenaktivatorinhibitor-1</b> . . . . .	102		<i>K. T. Preissner</i>	
12	<b>Monozyten und Leukozyten</b> . . . . .	105	16.1	<b>Die Vitamin-K-abhängigen Faktoren VII, IX, X und II</b> . . . . .	160
	<i>Ch. Weber</i>		16.1.1	Biosynthese und Prozessierung . . . . .	160
12.1	<b>Tissue-Factor-Expression</b> . . . . .	106	16.1.2	Vitamin-K-Antagonisten . . . . .	161
12.2	<b>Mikropartikel</b> . . . . .	107	16.2	<b>Faktor VII/VIIa</b> . . . . .	161
12.3	<b>Aktivierung</b> . . . . .	107	16.2.1	Struktur . . . . .	161
12.4	<b>Zytokine</b> . . . . .	109	16.2.2	Aktivierung und Regulation . . . . .	161
13	<b>Erythrozyten</b> . . . . .	113	16.2.3	Genmutationen, Mangelercheinungen, Gen-Knockout . . . . .	162
	<i>Th. Wieder, F. Lang</i>		16.2.4	Zelluläre Funktionen und Therapie . . . . .	162
13.1	<b>Struktur der Erythrozyten</b> . . . . .	114	16.3	<b>Faktor IX/IXa</b> . . . . .	162
13.2	<b>Funktion der Erythrozyten</b> . . . . .	114	16.3.1	Struktur, Aktivierung und Regulation . . . . .	162
13.2.1	Signaltransduktion . . . . .	116	16.3.2	Genmutationen, Mangelercheinungen, Gen-Knockout . . . . .	163
13.2.2	Stressinduzierter Erythrozytentod . . . . .	116	16.3.3	Regulation und Therapien . . . . .	163
13.2.3	Seneszenz . . . . .	118	16.4	<b>Faktor X/Xa</b> . . . . .	163
			16.4.1	Struktur, Aktivierung und Regulation . . . . .	163
			16.4.2	Genmutationen, Mangelercheinungen, Gen-Knockout . . . . .	164
			16.4.3	Zelluläre Funktionen . . . . .	164
			16.5	<b>Faktor II/IIa (Prothrombin/Thrombin)</b> . . . . .	164
			16.5.1	Prothrombin: Struktur, Aktivierung . . . . .	164
			16.5.2	Prothrombin: Genmutationen, Gen-Knockout . . . . .	165
			16.5.3	Thrombin: Struktur und Funktionen . . . . .	165
			16.5.4	Thrombinregulation . . . . .	166
<b>III</b>	<b>Das plasmatische Gerinnungssystem</b>		17	<b>Vitamin K-Zyklus, VKORC1 und die molekularen Mechanismen der oralen Antikoagulation</b> . . . . .	169
14	<b>Regulation der plasmatischen Gerinnungskaskade</b> . . . . .	123		<i>M. Watzka, J. Oldenburg</i>	
	<i>K. T. Preissner</i>		17.1	<b>Historie</b> . . . . .	170
14.1	<b>Reaktionen in der primären Phase der Hämostase</b> . . . . .	124	17.2	<b>Chemische Struktur, Herkunft und Resorption des Vitamin K</b> . . . . .	170
14.2	<b>Aktivierung, Propagierung und Kontrolle der Blutgerinnung</b> . . . . .	125	17.3	<b>Der Vitamin-K-Zyklus</b> . . . . .	170
14.2.1	Aktivierung . . . . .	125	17.3.1	$\gamma$ -Glutamylcarboxylase . . . . .	171
14.2.2	Propagierung . . . . .	125	17.3.2	Vitamin-K-Epoxid-Oxidoreduktase . . . . .	172
14.2.3	Antikoagulatorische Kontrolle . . . . .	126	17.4	<b>Physiologische Rolle der Vitamin-K-abhängigen Proteine</b> . . . . .	173
14.2.4	Serinproteaseinhibitoren . . . . .	126	17.4.1	Koagulation . . . . .	173
14.2.5	Proteaseaktivierbare Rezeptoren . . . . .	126	17.4.2	Kalziumhomöostase . . . . .	173
15	<b>Tissue Factor Pathway</b> . . . . .	129	17.5	<b>Vom Vitamin-K-Zyklus beeinflusste klinische Phänotypen</b> . . . . .	173
15.1	<b>Tissue Factor (TF)</b> . . . . .	130	17.5.1	VKCFD . . . . .	173
	<i>I. Ott</i>		17.5.2	Pseudoxanthoma-elasticum-ähnliche Phänotypen . . . . .	174
15.1.1	Molekülstruktur und Biochemie . . . . .	130	17.5.3	Erworbene Formen einer Vitamin-K-Defizienz . . . . .	174
15.1.2	Physiologie . . . . .	134	17.6	<b>Cumarinbasierte Antikoagulation</b> . . . . .	175
15.1.3	Pathophysiologie . . . . .	140	17.6.1	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der cumarinbasierten oralen Antikoagulanzen . . . . .	175
15.2	<b>Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)</b> . . . . .	146	17.6.2	Cumarinsensitivität . . . . .	176
	<i>B. A. Steppich, I. Ott</i>				
15.2.1	Struktur . . . . .	146			
15.2.2	Funktion . . . . .	147			
15.2.3	Molekularbiologie . . . . .	148			
15.2.4	Physiologie . . . . .	151			
15.2.5	Pathophysiologie . . . . .	154			
15.2.6	TFPI-2 . . . . .	155			

17.6.3	Cumarinresistenz . . . . .	177	21	<b>Fibrinogen und Fibrin</b> . . . . .	213
17.6.4	Neue Dosialgorithmen . . . . .	177		<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
17.6.5	Paradigmenwechsel in der oralen Anti- koagulation: neue Einblicke der gleichzeitigen Gabe von Vitamin K und Cumarinen . . . . .	178	21.1	<b>Molekülstruktur und Biosynthese des Fibrinogens</b> . . . . .	214
18	<b>Faktoren V und VIII</b> . . . . .	181	21.2	<b>Fibrinbildung</b> . . . . .	214
	<i>J. Müller</i>		21.3	<b>Fibrinogen-Zell- und Fibrinogen-Protein- Interaktionen</b> . . . . .	215
18.1	<b>Biosynthese, Struktur und Vorkommen</b> . . .	182	21.3.1	Fibrin und Thrombozyten . . . . .	215
18.1.1	Biosynthese, Struktur und Vorkommen von Faktor V . . . . .	182	21.3.2	Fibrin und Zellen des inflammatorischen Systems	216
18.1.2	Biosynthese, Struktur und Vorkommen von Faktor VIII . . . . .	184	21.3.3	Fibrin und Endothelzellen . . . . .	217
18.2	<b>Aktivierung, Funktion und Inaktivierung</b> . .	184	21.3.4	Fibrin und Fibroblasten . . . . .	217
18.2.1	Aktivierung, Funktion und Inaktivierung von Faktor V . . . . .	184	21.3.5	Fibrin-Protein-Interaktionen . . . . .	217
18.2.2	Aktivierung, Funktion und Inaktivierung von Faktor VIII . . . . .	185	21.4	<b>Fibrin(ogen)varianten</b> . . . . .	217
18.3	<b>FV- und FVIII-Mangelerkrankungen</b> . . . . .	187	21.5	<b>Fibrinogenmangel</b> . . . . .	218
18.3.1	FVIII-Mangel (Hämophilie A) . . . . .	187	22	<b>Faktor XIII</b> . . . . .	219
18.3.2	FV-Mangel . . . . .	187		<i>V. Schroeder, H.-P. Kohler</i>	
18.3.3	Kombinierter FV/FVIII-Mangel . . . . .	187	22.1	<b>Struktur und Vorkommen</b> . . . . .	220
18.3.4	FV und FVIII als thrombophile Risikofaktoren . .	187	22.2	<b>Funktion</b> . . . . .	220
19	<b>Faktor XI</b> . . . . .	191	22.2.1	Aktivierung von FXIII . . . . .	220
	<i>P. Hopmeier</i>		22.2.2	Physiologische Aufgaben . . . . .	222
19.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	192	22.3	<b>Molekularbiologie</b> . . . . .	222
19.2	<b>Molekularer Aufbau</b> . . . . .	192	22.3.1	Lokalisation der beiden FXIII-Gene . . . . .	222
19.2.1	Die Apple-Domänen . . . . .	193	22.3.2	Die kongenitale FXIII-Mangelerkrankung . . . . .	222
19.2.2	Die leichte Kette . . . . .	194	22.3.3	Polymorphismen im Gen der FXIII-A- Untereinheit . . . . .	224
19.3	<b>Aktivierung von Faktor XI</b> . . . . .	194	23	<b>Von-Willebrand-Faktor und ADAMTS13</b> . . .	227
19.4	<b>Funktion von Faktor XI</b> . . . . .	196		<i>R. Schneppenheim, U. Budde</i>	
19.5	<b>Hemmung von Faktor XIa</b> . . . . .	196	23.1	<b>Biosynthese</b> . . . . .	228
19.6	<b>Genetik von Faktor XI</b> . . . . .	197	23.1.1	Molekulare Genetik . . . . .	228
19.7	<b>Faktor-XI-Mangel</b> . . . . .	197	23.1.2	Multimerbildung und zelluläres Processing . . .	228
19.7.1	Genetik . . . . .	197	23.1.3	Glykosylierung und andere posttranslationale Modifikationen . . . . .	229
19.7.2	Klinik . . . . .	198	23.2	<b>Sekretion</b> . . . . .	230
19.7.3	Therapie . . . . .	198	23.3	<b>Plasmatische Prozessierung</b> . . . . .	231
19.8	<b>Erhöhte F XI-Spiegel</b> . . . . .	199	23.4	<b>Funktionen des vWF</b> . . . . .	231
19.8.1	Venöses Thromboserisiko . . . . .	199	23.4.1	Interaktion mit Thrombozyten und Kollagen . .	231
19.8.2	Arteriell Thromboserisiko . . . . .	199	23.4.2	Transportprotein für Faktor VIII und Osteo- protegerin . . . . .	231
20	<b>Kontaktfaktoren</b> . . . . .	203	23.5	<b>Abbaumechanismen</b> . . . . .	232
	<i>Th. Renné</i>		23.6	<b>ADAMTS13</b> . . . . .	232
20.1	<b>Biochemie der Kontaktphasenproteine</b> . . .	204	23.6.1	Einleitung . . . . .	232
20.1.1	Faktor XII . . . . .	205	23.6.2	Funktion . . . . .	233
20.1.2	Kininogen . . . . .	206	23.6.3	Molekulare Genetik . . . . .	234
20.1.3	Plasmakallikrein . . . . .	207	24	<b>Phospholipide und phospholipidbindende Proteine</b> . . . . .	237
20.1.4	Kinine . . . . .	208		<i>W. Schöblier</i>	
20.2	<b>Kontaktphasenaktivierung</b> . . . . .	209	24.1	<b>Phospholipide</b> . . . . .	238
20.3	<b>Defizienzen an Kontaktphasenproteinen</b> . .	209	24.1.1	Struktur der Phospholipide . . . . .	238
20.4	<b>Funktion der Kontaktphasenproteine bei der Thrombusbildung</b> . . . . .	210	24.2	<b>Funktion von Phospholipiden</b> . . . . .	238
			24.3	<b>Phospholipidbindende Proteine</b> . . . . .	241

24.3.1	Annexin V . . . . .	241	27.1.2	Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) . . . . .	271
24.3.2	$\beta_2$ -Glykoprotein I . . . . .	241	27.1.3	Urokinase (u-PA) . . . . .	271
24.3.3	Protein C . . . . .	243	<b>27.2</b>	<b>Proteaseinhibitoren . . . . .</b>	<b>272</b>
24.3.4	Protein S . . . . .	243	27.2.1	Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1) . . . . .	272
24.3.5	Prothrombin . . . . .	244	27.2.2	Plasminogenaktivatorinhibitor 2 (PAI-2) . . . . .	273
<b>25</b>	<b>Thrombomodulin-Protein-C-System und Protein Z . . . . .</b>	<b>245</b>	27.2.3	$\alpha_2$ -Antiplasmin (SERPINF2) . . . . .	273
	<i>I. A. Vinnikov, P. P. Nawroth, B. Isermann</i>		27.2.4	Unspezifische Inhibitoren des fibrinolytischen Systems . . . . .	274
<b>25.1</b>	<b>Struktur und Molekularbiologie . . . . .</b>	<b>246</b>	<b>27.3</b>	<b>»Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor« (TAFI) . . . . .</b>	<b>275</b>
25.1.1	Protein C . . . . .	246	<b>27.4</b>	<b>Zelluläre Rezeptoren . . . . .</b>	<b>275</b>
25.1.2	Protein S . . . . .	248	27.4.1	Urokinaserezeptor (u-PAR) . . . . .	275
25.1.3	Thrombomodulin . . . . .	248	27.4.2	Plasminogenrezeptoren und -bindungsstellen . . . . .	277
25.1.4	Endothelialer Protein-C-Rezeptor . . . . .	249	<b>28</b>	<b>Funktion des fibrinolytischen Systems im Nervensystem und intravasale Fibrinolyse . . . . .</b>	<b>279</b>
25.1.5	Protein Z . . . . .	250		<i>J. Wojta</i>	
25.1.6	Protein-Z-abhängiger Proteaseinhibitor . . . . .	250	<b>28.1</b>	<b>Rolle von t-PA im Gehirn . . . . .</b>	<b>280</b>
<b>25.2</b>	<b>Funktion und Epigenetik . . . . .</b>	<b>251</b>	28.1.1	Einleitung . . . . .	280
25.2.1	Thrombomodulin-Protein-C-, Protein-Z/ ZPI-Systeme und Gerinnungskontrolle . . . . .	251	28.1.2	Physiologische Rolle von t-PA im Zentralnervensystem . . . . .	280
25.2.2	Thrombomodulin-Protein-C-System und Reproduktion . . . . .	251	28.1.3	Pathologische Rolle von t-PA im Zentralnervensystem . . . . .	281
25.2.3	Zytoprotektive Effekte des Thrombomodulin- Protein-C-Systems . . . . .	252	28.1.4	Serpine und t-PA im Zentralnervensystem . . . . .	282
25.2.4	Neue Funktionen des Thrombomodulin- Protein-C-Systems . . . . .	254	<b>28.2</b>	<b>Wechselwirkung einzelner Faktoren mit Endothelzellen . . . . .</b>	<b>284</b>
25.2.5	Zusammenfassung . . . . .	255	28.2.1	Einleitung . . . . .	284
<b>26</b>	<b>Antithrombin, Heparinkofaktor II und Protein-C-Inhibitor . . . . .</b>	<b>259</b>	28.2.2	Endothelzellen und t-PA . . . . .	284
	<i>C. Jackson</i>		28.2.3	Endothelzellen und PAI-1 . . . . .	285
	<i>Deutsch von K. Madlener und B. Pötzsch</i>		28.2.4	Plasminogenaktivierung an der Endothelzell- oberfläche . . . . .	286
<b>26.1</b>	<b>Serpine . . . . .</b>	<b>260</b>	28.2.5	Die intravaskuläre Fibrinolyse und Knockout- Mausmodelle . . . . .	286
26.1.1	Molekulare Struktur . . . . .	260	<b>29</b>	<b>Extravasale Proteolyse: Funktion und Interaktion der Faktoren des fibrinolytischen Systems . . . . .</b>	<b>289</b>
26.1.2	Das Grundprinzip der Proteaseninaktivierung durch Serpine . . . . .	261		<i>B. R. Binder, G. W. Prager</i>	
26.1.3	Einfluss von Heparin auf die Serpinwirkung . . . . .	263	<b>29.1</b>	<b>Wechselwirkungen einzelner Faktoren . . . . .</b>	<b>290</b>
<b>26.2</b>	<b>Antithrombin: SERPINC1 . . . . .</b>	<b>264</b>	29.1.1	Urokinaserezeptor (u-PAR) und Urokinase (u-PA) . . . . .	290
<b>26.3</b>	<b>Heparinkofaktor II (HCII): SERPIND1 . . . . .</b>	<b>265</b>	29.1.2	Matrix-u-PAR-Interaktionen: Vitronektin und Integrine . . . . .	290
<b>26.4</b>	<b>Protein-C-Inhibitor: SERPINA5 . . . . .</b>	<b>265</b>	29.1.3	Interaktionen von u-PAR mit den Signaltrans- duktionsrezeptoren EGFR und GPCR . . . . .	291
<b>26.5</b>	<b><math>\alpha_1</math>-Proteaseinhibitor: SERPINA1 . . . . .</b>	<b>265</b>	29.1.4	Interaktion von u-PAR mit Modulatoren . . . . .	291
<b>26.6</b>	<b>Protein-Z-abhängiger Proteaseinhibitor: SERPINA10 . . . . .</b>	<b>265</b>	29.1.5	Zellsignaltransduktion und u-PAR . . . . .	291
<b>IV</b>	<b>Das fibrinolytische System</b>		<b>29.2</b>	<b>Plasminogenaktivierung bei Zellmigration, Angiogenese, Tumorwachstum und -metastasierung . . . . .</b>	<b>293</b>
<b>27</b>	<b>Komponenten des fibrinolytischen Systems . . . . .</b>	<b>269</b>	29.2.1	Das u-PAR-u-PA-PAI-1-System in der extra-/ perizellulären Proteolyse . . . . .	293
	<i>M. Geiger</i>		29.2.2	Das u-PAR-u-PA-PAI-1-System und seine Rolle im Gefäßsystem . . . . .	293
<b>27.1</b>	<b>Serinproteasen . . . . .</b>	<b>270</b>			
27.1.1	Plasminogen/Plasmin . . . . .	270			

29.2.3	Das u-PAR-u-PA-PAI-1-System und seine Rolle bei Tumorwachstum und Metastasierung . . . . .	296
--------	--	-----

## V Hämostasestörungen

<b>30</b>	<b>Hämorrhagische Diathesen . . . . .</b>	<b>303</b>
<b>30.1</b>	<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>304</b>
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
<b>30.2</b>	<b>Thrombozytenbildungs-, Abbau- und Verteilungsstörungen . . . . .</b>	<b>306</b>
	<i>V. Kiefel</i>	
30.2.1	Thrombozytopenie bei eingeschränkter Thrombozytopoese . . . . .	307
30.2.2	Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Verteilungsstörungen . . . . .	308
30.2.3	Thrombozytopenie infolge eines beschleunigten Abbaus oder Verbrauchs . . . . .	308
30.2.4	Medikamenteninduzierte Immuntrombozytopenie . . . . .	315
<b>30.3</b>	<b>Thrombozytopathien . . . . .</b>	<b>319</b>
	<i>K. Selleng, A. Greinacher</i>	
30.3.1	Hereditäre Thrombozytopathien . . . . .	325
30.3.2	Erworbene Thrombozytopathien . . . . .	332
<b>30.4</b>	<b>Angeborener Faktorenmangel . . . . .</b>	<b>335</b>
	<i>J. Oldenburg, K. Madlener, B. Pötzsch</i>	
30.4.1	Hämophilie A/Faktor-VIII-Mangel und Hämophilie B/Faktor-IX-Mangel . . . . .	336
30.4.2	Faktor-VII-, Faktor-X- und Faktor-II-Mangel . . . . .	338
30.4.3	Kombinierter Mangel an den Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X . . . . .	340
30.4.4	Faktor-V-Mangel . . . . .	340
30.4.5	Kombinierter Mangel an Faktor V und VIII . . . . .	341
30.4.6	Faktor-XI-Mangel . . . . .	341
30.4.7	Mangel an Kontaktfaktoren . . . . .	342
30.4.8	Fibrinogenmangel . . . . .	342
30.4.9	Faktor-XIII-Mangel . . . . .	344
30.4.10	Ausblick . . . . .	345
<b>30.5</b>	<b>Hemmkörperhämophilie . . . . .</b>	<b>346</b>
	<i>J. Oldenburg, H.-H. Brackmann</i>	
30.5.1	Hemmkörperhämophilie durch FVIII-Autoantikörper – erworbene Hemmkörperhämophilie . . . . .	346
30.5.2	Hemmkörperhämophilie durch Alloantikörper – Hemmkörperhämophilie des Hämostasens . . . . .	350
<b>30.6</b>	<b>Von-Willebrand-Erkrankung . . . . .</b>	<b>355</b>
	<i>R. Schneppenheim, U. Budde</i>	
30.6.1	Hereditäre Von-Willebrand-Erkrankung . . . . .	356
30.6.2	Erworbene Von-Willebrand-Erkrankung (evWE) . . . . .	360
<b>30.7</b>	<b>Hyperfibrinolyse . . . . .</b>	<b>364</b>
	<i>B. Pötzsch</i>	
<b>30.8</b>	<b>Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie . . . . .</b>	<b>368</b>
	<i>M. Schindewolf, E. Lindhoff-Last</i>	
<b>30.9</b>	<b>Hepatische, urämische und malignom-assoziierte Gerinnungsstörungen . . . . .</b>	<b>373</b>
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
30.9.1	Hepatische Gerinnungsstörungen . . . . .	374
30.9.2	Urämische Gerinnungsstörung . . . . .	376
30.9.3	Leukämische Gerinnungsstörungen . . . . .	378
30.9.4	Gerinnungsstörungen durch solide Tumoren . . . . .	379
<b>30.10</b>	<b>Verlust- und Dilutionskoagulopathie . . . . .</b>	<b>380</b>
	<i>M. Spannagl</i>	
<b>30.11</b>	<b>Medikamenteninduzierte und artifizielle Blutungen . . . . .</b>	<b>385</b>
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
30.11.1	Medikamenteninduzierte Blutungen . . . . .	385
30.11.2	Artifizielle Blutungen . . . . .	388
30.11.3	Passive Blutungen . . . . .	388
<b>31</b>	<b>Venöse Thromboembolien . . . . .</b>	<b>391</b>
<b>31.1</b>	<b>Pathogenese und Risikofaktoren der venösen Thrombose . . . . .</b>	<b>392</b>
	<i>P. A. Kyrle, S. Eichinger</i>	
31.1.1	Hereditäre thrombophile Risikofaktoren . . . . .	395
	<i>P. A. Kyrle, S. Eichinger</i>	
31.1.2	Antiphospholipidsyndrom . . . . .	404
	<i>P. Quehenberger, I. Pabinger-Fasching</i>	
31.1.3	Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) . . . . .	408
	<i>A. Greinacher, N. Lubenow</i>	
31.1.4	Venöse Thromboembolie und Schwangerschaft . . . . .	415
	<i>I. Pabinger-Fasching</i>	
31.1.5	Thrombophilie und Hormone . . . . .	421
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
31.1.6	Exogene thrombophile Risikofaktoren . . . . .	425
	<i>S. Haas</i>	
<b>31.2</b>	<b>Beinvenenthrombose . . . . .</b>	<b>430</b>
	<i>B. Pötzsch, E. Rabe</i>	
31.2.1	Pathogenese . . . . .	430
31.2.2	Klinik . . . . .	431
31.2.3	Diagnostik . . . . .	431
31.2.4	Therapie . . . . .	434
31.2.5	Sekundärprophylaxe . . . . .	437
31.2.6	Primärprophylaxe . . . . .	438
<b>31.3</b>	<b>Thrombosen an seltenen Lokalisationen . . . . .</b>	<b>442</b>
	<i>E. Stolz</i>	
31.3.1	Sinus- und Hirnvenenthrombosen . . . . .	442
31.3.2	Mesenterialvenen-, Pfortader- und Lebervenenthrombosen . . . . .	446
31.3.3	Armvenenthrombosen (Paget-von-Schrötter-Syndrom) . . . . .	448
<b>31.4</b>	<b>Akute Lungenembolie . . . . .</b>	<b>449</b>
	<i>S. Konstantinides</i>	
31.4.1	Pathogenese und Risikofaktoren . . . . .	449

31.4.2	Klinik und Diagnostik	450	33.1.5	Zusammenfassung	521
31.4.3	Therapie	454	33.2	<b>Thrombophlebitis</b>	523
31.4.4	Primärprävention der Lungenembolie	458		<i>D. Zgouras, E. Lindhoff-Last</i>	
32	<b>Arterielle Thromboembolien</b>	461	33.2.1	Definition	523
32.1	<b>Risikofaktoren und Prophylaxe</b>	462	33.2.2	Pathogenese	524
32.1.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	462	33.2.3	Klinik	526
	<i>H. F. Langer, M. Gawaz</i>		33.2.4	Diagnostik	526
32.1.2	Arterielle thrombophile Risikofaktoren	465	33.2.5	Therapie	527
	<i>R. B. Zotz</i>		34	<b>Komplexe Gerinnungsstörungen</b>	529
32.1.3	Prinzip der Primär- und Sekundärprophylaxe	477	34.1	<b>Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom und andere thrombotische Mikroangiopathien</b>	530
	<i>K. Schrör</i>			<i>B. Lämmle, J. A. Kremer Hovinga</i>	
32.2	<b>Ischämischer Hirninfarkt</b>	482	34.1.1	Historische Aspekte, Terminologie	530
	<i>D. Sander</i>		34.1.2	Pathophysiologie der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA)	531
32.2.1	Definition und Epidemiologie	482	34.1.3	Klinik und Diagnostik	536
32.2.2	Pathophysiologie und Diagnostik	482	34.1.4	Therapie und Verlauf	537
32.2.3	Therapie	483	34.1.5	Ausblick	538
32.2.4	Primär- und Sekundärprävention	484	34.2	<b>HELLP-Syndrom</b>	542
32.3	<b>Akutes Koronarsyndrom</b>	488		<i>W. Rath</i>	
	<i>A. E. May</i>		34.2.1	Definition	542
32.3.1	Allgemeine Maßnahmen und Primärtherapie	488	34.2.2	Pathogenese	542
32.3.2	Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung	490	34.2.3	Klinik	543
32.3.3	Therapie des akuten Koronarsyndroms mit ST-Hebung	491	34.2.4	Diagnostik	543
32.3.4	Primär- und Sekundärprophylaxe	492	34.2.5	Differenzialdiagnostik	544
32.4	<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)</b>	495	34.2.6	Mütterliche Morbidität und Mortalität	545
	<i>J. Stock, B. Balletshofer</i>		34.2.7	Kindliche Mortalität und Morbidität	546
32.4.1	Definition	496	34.2.8	Therapie	546
32.4.2	Epidemiologie	496	34.2.9	Prognose	547
32.4.3	Pathophysiologie	496	34.3	<b>Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)</b>	549
32.4.4	Ätiologie	496		<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
32.4.5	Klinik	497	34.3.1	Pathophysiologie	549
32.4.6	Differenzialdiagnose des Extremitätenschmerzes	499	34.3.2	Klinik	551
32.4.7	Diagnostik	499	34.3.3	Diagnostik	552
32.4.8	Therapie	502	34.3.4	Therapie	553
32.4.9	Prognose	506	34.4	<b>Myeloproliferative Erkrankungen</b>	556
32.5	<b>Arterielle Thromboembolien an seltenen Lokalisationen</b>	507		<i>E. Lengfelder</i>	
	<i>H. F. Langer, M. Gawaz</i>		34.4.1	Einleitung und Definition	556
32.5.1	Zentralarterienverschluss	507	34.4.2	Pathogenese	556
32.5.2	Mesenterialarterieninfarkt	508	34.4.3	Klinik und Diagnostik	557
32.5.3	Nierenarterieninfarkt	508	34.4.4	Therapie	560
32.5.4	Milzinfarkt	509	34.5	<b>Veno-occlusive disease (VOD)</b>	563
				<i>T. Neuhaus, D. U. Bayraktar</i>	
33	<b>Vaskulitis, Thrombophlebitis</b>	511	34.5.1	Definition	563
33.1	<b>Systemische Vaskulitiden</b>	512	34.5.2	Pathogenese und Pathophysiologie	563
	<i>U. Müller-Ladner</i>		34.5.3	Risikofaktoren	564
33.1.1	Epidemiologie und Geschichte	512	34.5.4	Klinik und Diagnostik	565
33.1.2	Pathophysiologie und Klassifikation	513	34.5.5	Prophylaxe	566
33.1.3	Klinik	514	34.5.6	Therapie	567
33.1.4	Therapie	519			

## VI Hämostasestörungen im Kindesalter

35	Hämorrhagische Diathesen im Kindesalter	573
	<i>B. Zieger</i>	
35.1	Entwicklung des Gerinnungssystems	574
35.2	Blutungen	574
35.2.1	Intrakranielle Blutungen bei Frühgeborenen	575
35.2.2	Intrakranielle Blutungen bei Reifgeborenen	575
35.2.3	Blutungen bei kongenitalen Gerinnungsstörungen	575
35.2.4	Blutungen bei erworbenen Gerinnungsstörungen	576
35.2.5	Komplexe Gerinnungsstörungen	577
36	Thromboembolische Erkrankungen bei Neugeborenen und Kindern	581
	<i>U. Nowak-Göttl, C. Bidlingmaier, K. Kurnik</i>	
36.1	Einleitung	582
36.2	Lokalisation von Thrombosen im Kindesalter	583
36.3	Bildgebende Verfahren	584
36.4	Einfluss prothrombotischer Risikofaktoren	584
36.5	Laborchemische Untersuchungen	584
36.6	Behandlungsmöglichkeiten akuter Thrombosen im Kindesalter	586
36.7	Sekundärprophylaxe und Dauer der Therapie	587
36.7.1	Venöse Thrombose	587
36.7.2	Perioperative Thromboseprophylaxe	587
36.7.3	Arterielle Thrombosen	587
37	Purpura fulminans und andere komplexe Gerinnungsstörungen bei Kindern	591
	<i>A. Veldman</i>	
37.1	Purpura fulminans	592
37.1.1	Definition und Pathogenese	592
37.1.2	Diagnostik	592
37.1.3	Therapie	593
37.2	HUS und TTP im Kindesalter	597
37.2.1	HUS	598
37.2.2	TTP und kongenitale TTP	598
37.3	Plasmaaustausch bei Kleinkindern	599

## VII Das hämostaseologische Konsil

38	Präoperative Hämostasediagnostik	603
	<i>J. Koscielny</i>	
38.1	Zielsetzung	604
38.2	Blutungsanamnese und Laborparameter	604
38.3	Vorgehen bei Risikopatienten	605
38.4	Behandlungsstrategien	606
39	Operationsplanung bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese	609
	<i>J. Koscielny</i>	
39.1	Risikobewertung	610
39.2	Operative und postoperative Führung	610
39.2.1	Wahl des Krankenhauses	612
39.2.2	Dosierungen	612
39.2.3	Monitoring	612
39.2.4	Wahl des Anästhesieverfahrens	612
40	Intra- und postoperative Gerinnungsstörungen	615
	<i>C. von Heymann</i>	
40.1	Erworbene Gerinnungsstörungen	616
40.1.1	Thrombozytär bedingte Gerinnungsstörungen	616
40.1.2	Plasmatische Gerinnungsstörungen	618
40.1.3	Kofaktoren der Hämostase	620
40.1.4	Algorithmus zur Therapie unerwarteter perioperativer Blutungen	620
41	Unklare Thrombozytopenie	625
	<i>V. Kiefel</i>	
41.1	Ursachen für die Entstehung einer Thrombozytopenie	626
41.2	Diagnostik	626
41.2.1	Anamnese, begleitende Symptome	626
41.2.2	Diagnostische Verfahren	628
41.3	Therapie	629
41.3.1	Thrombozytentransfusion	629
41.3.2	Sonstige therapeutische Maßnahmen	629
42	Antikoagulation von kritisch kranken Patienten	631
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
42.1	Thromboseprophylaxe	632
42.2	Thrombosetherapie	633
42.3	Antikoagulationsmanagement bei extrakorporalen Behandlungsverfahren	634
42.4	Heparininduzierte Thrombozytopenie	634



<b>43</b>	<b>Antikoagulation in der Kardiochirurgie . . .</b>	<b>637</b>	<b>46</b>	<b>Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen auf hämostaseologisch wirksame Medikamente . . . . .</b>	<b>663</b>
	<i>A. Koster, W. Dietrich, F. C. Rieß</i>			<i>K. Scherer, D. A. Tsakiris, A. J. Bircher</i>	
<b>43.1</b>	<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>638</b>	<b>46.1</b>	<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>664</b>
<b>43.2</b>	<b>Pathophysiologie des Gerinnungssystems während des CPB . . . . .</b>	<b>638</b>	<b>46.2</b>	<b>Hämostaseologisch wirksame Medikamente . . . . .</b>	<b>664</b>
<b>43.3</b>	<b>Antikoagulation am kardiopulmonalen Bypass . . . . .</b>	<b>639</b>	<b>46.2.1</b>	<b>Heparine . . . . .</b>	<b>664</b>
<b>43.3.1</b>	<b>Heparinmanagement und Monitoring . . . . .</b>	<b>639</b>	<b>46.2.2</b>	<b>Hirudine . . . . .</b>	<b>666</b>
<b>43.3.2</b>	<b>Antagonisierung der Heparinwirkung . . . . .</b>	<b>639</b>	<b>46.2.3</b>	<b>Cumarinderivate . . . . .</b>	<b>667</b>
<b>43.3.3</b>	<b>Heparinresistenz . . . . .</b>	<b>640</b>	<b>46.2.4</b>	<b>Plättchenaggregationshemmer . . . . .</b>	<b>667</b>
<b>43.3.4</b>	<b>Alternativen zur Antikoagulation mit Heparin am CPB . . . . .</b>	<b>640</b>	<b>46.2.5</b>	<b>Rekombinante und synthetische Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren . . . . .</b>	<b>668</b>
<b>43.4</b>	<b>Pharmakologische Strategien zur Hemmung der Gerinnungsaktivierung am CPB . . . . .</b>	<b>640</b>	<b>46.2.6</b>	<b>Dextrane und Hydroxyethylstärke . . . . .</b>	<b>668</b>
<b>43.4.1</b>	<b>Heparinbeschichtung . . . . .</b>	<b>640</b>	<b>46.3</b>	<b>Diagnostisches Vorgehen und allergologische Abklärungen . . . . .</b>	<b>669</b>
<b>43.4.2</b>	<b>Antifibrinolytika und Desmopressin . . . . .</b>	<b>641</b>	<b>46.4</b>	<b>Kreuzreaktionen und Behandlungsalternativen . . . . .</b>	<b>670</b>
<b>43.5</b>	<b>Operationen unter der präoperativen Therapie mit Inhibitoren der Thrombozytenaggregation . . . . .</b>	<b>641</b>	<b>46.5</b>	<b>Toleranzinduktion . . . . .</b>	<b>670</b>
<b>43.6</b>	<b>Antikoagulation bei OPCAB-Eingriffen . . .</b>	<b>642</b>	<b>46.5.1</b>	<b>Praktische Empfehlungen . . . . .</b>	<b>671</b>
<b>43.7</b>	<b>Antikoagulation bei Patienten mit heparin-induzierter Thrombozytopenie . . . . .</b>	<b>642</b>	<b>47</b>	<b>Gerinnungsselbstmanagement der oralen Antikoagulation . . . . .</b>	<b>675</b>
<b>43.7.1</b>	<b>Patienten ohne aktuellen HIT-Antikörper-Nachweis . . . . .</b>	<b>643</b>		<i>A. Bernardo</i>	
<b>43.7.2</b>	<b>Patienten mit aktuellem HIT-Antikörper-Nachweis</b>	<b>643</b>	<b>47.1</b>	<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>676</b>
<b>43.8</b>	<b>Management von Blutungskomplikationen</b>	<b>643</b>	<b>47.2</b>	<b>Point-of-Care-Test . . . . .</b>	<b>676</b>
<b>44</b>	<b>Bridging von oralen Antikoagulanzen . . .</b>	<b>647</b>	<b>47.3</b>	<b>Gerinnungsselbstmanagement . . . . .</b>	<b>677</b>
	<i>H. Omran, C. Hammerstingl</i>		<b>47.3.1</b>	<b>Patientenschulung . . . . .</b>	<b>677</b>
<b>44.1</b>	<b>Hintergrund der Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten . . . . .</b>	<b>648</b>	<b>47.3.2</b>	<b>Kostenübernahme . . . . .</b>	<b>678</b>
<b>44.2</b>	<b>Problematik der Umstellung der oralen Antikoagulation . . . . .</b>	<b>649</b>	<b>47.4</b>	<b>Therapeutische Zielbereiche . . . . .</b>	<b>679</b>
<b>44.3</b>	<b>Einschätzung des Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen . . . . .</b>	<b>649</b>	<b>47.5</b>	<b>Evidenz . . . . .</b>	<b>679</b>
<b>44.4</b>	<b>Einschätzung des Thromboserisikos bei operativen Eingriffen . . . . .</b>	<b>650</b>	<b>48</b>	<b>Thrombosen und Gefäßverschlüsse trotz antithrombotischer Therapie . . . . .</b>	<b>681</b>
<b>44.5</b>	<b>Durchführung . . . . .</b>	<b>651</b>		<i>T. Geisler, M. Gawaz</i>	
<b>44.5.1</b>	<b>Bridging mit unfractioniertem Heparin . . . . .</b>	<b>651</b>	<b>48.1</b>	<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>682</b>
<b>44.5.2</b>	<b>Bridging mit niedermolekularem Heparin . . . . .</b>	<b>651</b>	<b>48.2</b>	<b>Suboptimales Ansprechen auf ASS . . . . .</b>	<b>682</b>
<b>45</b>	<b>Stent und Operation . . . . .</b>	<b>657</b>	<b>48.2.1</b>	<b>Prävalenz und Einflussfaktoren . . . . .</b>	<b>682</b>
	<i>T. Geisler, M. Gawaz</i>		<b>48.2.2</b>	<b>Klinische Bedeutung . . . . .</b>	<b>682</b>
<b>45.1</b>	<b>Klinische Problematik . . . . .</b>	<b>658</b>	<b>48.3</b>	<b>Suboptimales Ansprechen auf Clopidogrel</b>	<b>684</b>
<b>45.2</b>	<b>Antithrombozytäre Therapie . . . . .</b>	<b>660</b>	<b>48.3.1</b>	<b>Prävalenz und Einflussfaktoren . . . . .</b>	<b>684</b>
<b>45.2.1</b>	<b>Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern in der perioperativen Phase . . . . .</b>	<b>660</b>	<b>48.3.2</b>	<b>Messmethoden . . . . .</b>	<b>684</b>
			<b>48.3.3</b>	<b>Klinische Bedeutung . . . . .</b>	<b>686</b>
			<b>48.4</b>	<b>Therapeutische Alternativen . . . . .</b>	<b>686</b>
			<b>49</b>	<b>Thrombolytische Therapie im Kindesalter . . . . .</b>	<b>689</b>
				<i>H.-J. Hertfelder</i>	
			<b>49.1</b>	<b>Einleitung . . . . .</b>	<b>690</b>
			<b>49.2</b>	<b>Indikationen . . . . .</b>	<b>690</b>
			<b>49.3</b>	<b>Kontraindikationen . . . . .</b>	<b>691</b>
			<b>49.4</b>	<b>Durchführung der Lysetherapie . . . . .</b>	<b>691</b>
			<b>49.4.1</b>	<b>Lokale versus systemische Thrombolyse . . . . .</b>	<b>691</b>
			<b>49.4.2</b>	<b>Auswahl des Thrombolytikums . . . . .</b>	<b>691</b>

49.4.3	Dosierungsschemata	691
49.4.4	Dauer der Lysetherapie	692
49.4.5	Begleitende Antikoagulation	692
49.4.6	Maßnahmen zur Stabilisierung des Gerinnungspotenzials	693
49.4.7	Monitoring	693

## VIII Medikamente

<b>50</b>	<b>Hämostyptika</b>	697
<b>50.1</b>	<b>DDAVP</b>	698
	<i>J. Koscielny</i>	
50.1.1	Substanzklasse und Präparate	698
50.1.2	Wirkmechanismus	698
50.1.3	Indikationen	699
50.1.4	Dosierung und Applikation	700
50.1.5	Monitoring	701
50.1.6	Nebenwirkungen	701
<b>50.2</b>	<b>Antifibrinolytika</b>	703
	<i>C. Jámbo, C. F. Weber</i>	
50.2.1	Substanzklasse und Präparate	703
50.2.2	Wirkmechanismus	704
50.2.3	Dosierung und Applikation	705
50.2.4	Nebenwirkungen	706
50.2.5	Indikationen	706
50.2.6	Operative Medizin	707
50.2.7	Nicht operative Medizin	709
50.2.8	Monitoring	709
<b>50.3</b>	<b>Plasma</b>	711
	<i>P. Hellstern</i>	
50.3.1	Präparate	711
50.3.2	Indikationen	712
50.3.3	Dosierung und Applikation	715
50.3.4	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	716
50.3.5	Dokumentationspflicht	716
<b>50.4</b>	<b>Faktorenkonzentrate</b>	718
	<i>P. Hellstern</i>	
50.4.1	Präparate	718
50.4.2	Herstellungsverfahren	719
50.4.3	Indikationen	720
50.4.4	Dosierung und Applikation	722
50.4.5	Nebenwirkungen	723
50.4.6	Dokumentationspflicht	723
<b>50.5</b>	<b>Aktivierte Gerinnungsfaktoren</b>	725
	<i>C. von Heymann</i>	
50.5.1	Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)	725
50.5.2	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)	730
<b>50.6</b>	<b>Thrombozytenkonzentrate</b>	733
	<i>A. Greinacher</i>	

50.6.1	Präparate	733
50.6.2	Indikationen	734
50.6.3	Management des refraktären Patienten	736
50.6.4	Nebenwirkungen	738
50.6.5	Dokumentationspflicht	739
<b>50.7</b>	<b>Thrombopoetin und Thrombopoetin-analoga</b>	741
	<i>H.-G. Kopp, R. Möhle, L. Kanz</i>	
50.7.1	Einführung	741
50.7.2	Substanzklassen und Präparate	742
50.7.3	Ausblick	746
<b>51</b>	<b>Antikoagulation</b>	749
<b>51.1</b>	<b>Heparine und andere Glykoanti-koagulanzen</b>	750
	<i>S. Alban</i>	
51.1.1	Substanzklassen und Präparate	750
51.1.2	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	756
51.1.3	Indikationen	766
51.1.4	Dosierung und Applikation	769
51.1.5	Nebenwirkungen	774
<b>51.2</b>	<b>Direkte Thrombin- und FXa-Inhibitoren</b>	779
	<i>G. Nowak</i>	
51.2.1	Substanzklassen und Präparate	779
51.2.2	Direkte Thrombininhibitoren	781
51.2.3	Direkte FXa-Inhibitoren	786
<b>51.3</b>	<b>Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K</b>	789
	<i>H. Seidel, M. Watzka, J. Oldenburg</i>	
51.3.1	Substanzklassen und Präparate	789
51.3.2	Wirkmechanismus	790
51.3.3	Indikationen	790
51.3.4	Dosierung und Applikation	791
51.3.5	Nebenwirkungen	792
<b>52</b>	<b>Antiaggregatorische Therapie</b>	795
	<i>K. Schrör</i>	
<b>52.1</b>	<b>Wirkungsmechanismen</b>	796
52.1.1	Acetylsalicylsäure	797
52.1.2	Thienopyridine	797
52.1.3	GP-IIb-IIIa-Rezeptorantagonisten	797
<b>52.2</b>	<b>Indikationen</b>	798
52.2.1	Acetylsalicylsäure	798
52.2.2	Thienopyridine	798
52.2.3	GP-IIb-IIIa-Antagonisten	798
<b>52.3</b>	<b>Dosierung und Applikation</b>	798
52.3.1	Acetylsalicylsäure	798
52.3.2	Thienopyridine	798
52.3.3	GP-IIb-IIIa-Antagonisten	798
<b>52.4</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	798
52.4.1	Acetylsalicylsäure	799
52.4.2	Thienopyridine	799
52.4.3	GP-IIb-IIIa-Antagonisten	799
<b>52.5</b>	<b>»Resistenz«</b>	800

<b>53 Fibrinolytika</b> . . . . .	801	<b>56.2.1</b> Entnahmegefäße und Zitratlösungen . . . . .	829
<i>M. Schwarz, C. Bode</i>		<b>56.2.2</b> Entnahmebedingungen . . . . .	829
<b>53.1 Fibrinolytische Substanzen</b> . . . . .	802	<b>56.2.3</b> Probentransport und Probenlagerung . . . . .	830
<b>53.1.1</b> Streptokinase . . . . .	802	<b>56.2.4</b> Zentrifugation . . . . .	830
<b>53.1.2</b> Urokinase . . . . .	803	<b>56.3 Analytik</b> . . . . .	831
<b>53.1.3</b> APSAC (Anistreplase) . . . . .	803	<b>56.3.1</b> Messprinzipien der Hämostaseologie . . . . .	831
<b>53.1.4</b> rt-PA (Alteplase) . . . . .	803	<b>56.3.2</b> In-vitro-Haltbarkeit von Reagenzien . . . . .	831
<b>53.1.5</b> r-PA (Retepase) . . . . .	804	<b>56.3.3</b> Beurteilung von Analysemethoden . . . . .	831
<b>53.1.6</b> TNK (Tenecteplase) . . . . .	804	<b>56.3.4</b> Qualitätssicherung von Gerinnungs- untersuchungen . . . . .	832
<b>53.2 Indikationen für eine fibrinolytische Therapie</b> 804		<b>56.4 Postanalytik</b> . . . . .	832
<b>53.2.1</b> Akuter Myokardinfarkt . . . . .	805	<b>56.4.1</b> Labordiagnostische Bewertung . . . . .	832
<b>53.2.2</b> Lungenembolie . . . . .	807	<b>56.4.2</b> Referenzwerte . . . . .	833
<b>53.2.3</b> Kardiopulmonale Reanimation . . . . .	808	<b>57 Point of Care Testing (POCT)</b> . . . . .	835
<b>53.2.4</b> Zerebraler ischämischer Insult . . . . .	808	<i>A. Calatzis</i>	
<b>53.2.5</b> Akuter arterieller Verschluss . . . . .	809	<b>57.1 Definition</b> . . . . .	836
<b>53.3 Kontraindikationen, Komplikationen und Nebenwirkungen</b> . . . . .	809	<b>57.2 Einteilung hämostaseologischer POC-Verfahren</b> . . . . .	836
<b>53.4 Neuartige Therapieansätze</b> . . . . .	810	<b>57.3 Vorteile und Probleme der POC-Diagnostik</b> . . . . .	837
<b>53.4.1</b> Lokale Applikation im Rahmen der PTCA . . . . .	810	<b>57.4 Einführung von Point-of-Care-Methoden</b> . . . . .	837
<b>53.4.2</b> Antikörpervermittelte Thrombolyse . . . . .	810	<b>57.5 Qualitätskontrolle</b> . . . . .	837
<b>54 Antithrombotika: aktiviertes Protein C und Antithrombin</b> . . . . .	813	<b>58 Blutungszeit, Thrombelastographie und PFA-100</b> . . . . .	839
<i>G. Marx, K. Reinhart</i>		<i>A. Calatzis</i>	
<b>54.1 Aktiviertes Protein C</b> . . . . .	814	<b>58.1 Blutungszeit</b> . . . . .	840
<b>54.1.1</b> Wirkmechanismus . . . . .	814	<b>58.2 Thrombelastographie</b> . . . . .	840
<b>54.1.2</b> Indikationen . . . . .	815	<b>58.3 PFA-100</b> . . . . .	842
<b>54.1.3</b> Dosierung und Applikation . . . . .	817	<b>59 Thrombozytenfunktions- untersuchungen</b> . . . . .	845
<b>54.1.4</b> Nebenwirkungen . . . . .	817	<i>M. F. Brodde, B. E. Kehrel</i>	
<b>54.2 Antithrombin</b> . . . . .	818	<b>59.1 Indikation</b> . . . . .	846
<b>54.2.1</b> Wirkmechanismus . . . . .	818	<b>59.2 Untersuchungsmethoden</b> . . . . .	846
<b>54.2.2</b> Indikationen . . . . .	818	<b>59.3 Bewertung</b> . . . . .	849
<b>54.2.3</b> Dosierung und Applikation . . . . .	818	<b>59.4 Untersuchungsmaterial und Präanalytik</b> . . . . .	849
<b>54.2.4</b> Nebenwirkungen . . . . .	819	<b>60 Nachweis von thrombozytären Antikörpern</b> . . . . .	851
<b>55 Schlangengifte</b> . . . . .	821	<i>V. Kiefel</i>	
<i>A. M. Perchuc, M. Wilmer</i>		<b>60.1 Nachweis thrombozytenreaktiver Anti- körper in Serum oder Plasma</b> . . . . .	852
<b>55.1.1</b> Substanzklassen und Präparate . . . . .	822	<b>60.2 Nachweis glykoproteinspezifischer Anti- körper in Serum oder Plasma</b> . . . . .	853
<b>55.1.2</b> Wirkmechanismus . . . . .	822	<b>60.3 Nachweis glykoproteinspezifischer thrombozytärer Antikörper auf den autologen Thrombozyten (GP-PAIgG)</b> . . . . .	854
<b>55.1.3</b> Indikationen . . . . .	823	<b>60.4 Nachweis medikamentabhängiger Anti- körper in Serum oder Plasma</b> . . . . .	854
<b>55.1.4</b> Dosierung und Applikation . . . . .	823	<b>60.5 Untersuchungsmaterial zum Nachweis von Antikörpern gegen Thrombozyten</b> . . . . .	855
<b>55.1.5</b> Nebenwirkungen . . . . .	824		
<b>55.1.6</b> Labordiagnostik . . . . .	824		
 <b>IX Labordiagnostik</b>			
<b>56 Leistungsfähigkeit von Labormethoden</b> . . . . .	827		
<i>K. Dörner</i>			
<b>56.1 Grundsätze zielgerichteter Diagnostik</b> . . . . .	828		
<b>56.2 Präanalytik</b> . . . . .	829		

61	<b>HIT-Diagnostik</b> . . . . .	857	66.7	<b>Plasmin-<math>\alpha_2</math>-Antiplasmin-Komplexe</b> . . . . .	895
	<i>N. Lubenow, A. Greinacher</i>		66.8	<b>Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI)</b> . . . . .	896
62	<b>Globaltests und Einzelfaktoren</b> . . . . .	861	67	<b>D-Dimer-Bestimmung</b> . . . . .	897
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>			<i>K. Madlener, B. Pötzsch</i>	
62.1	<b>Thromboplastinzeit (Quick-Wert)</b> . . . . .	862	68	<b>Diagnostik von Antithrombin und des Protein-C-Systems</b> . . . . .	901
62.2	<b>Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)</b> . . . . .	863		<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>	
62.3	<b>Thrombinzeit und Reptilasezeit</b> . . . . .	864	68.1.1	Antithrombinbestimmung . . . . .	902
62.4	<b>Einzelfaktorenanalyse</b> . . . . .	865	68.1.2	Protein-C-Bestimmung . . . . .	903
63	<b>Inhibitoridiagnostik</b> . . . . .	867	68.1.3	Protein-S-Diagnostik . . . . .	904
	<i>B. Pötzsch, J. Oldenburg</i>		68.1.4	Bestimmung der APC-Resistenz . . . . .	905
63.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	868	69	<b>Nachweis von Antiphospholipidantikörpern</b> . . . . .	907
63.2	<b>Plasmamischversuch</b> . . . . .	868		<i>P. Quehenberger, I. Pabinger-Fasching</i>	
63.3	<b>Bestimmung der Bethesda-Einheiten</b> . . . . .	869	69.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	908
63.4	<b>Nichtfunktionelle Inhibitoridiagnostik</b> . . . . .	871	69.2	<b>Labordiagnose von Antiphospholipidantikörpern mittels Festphasenimmunoassays (ELISA)</b> . . . . .	908
64	<b>Thrombingenerierung und endogenes Thrombinbildungspotenzial</b> . . . . .	873	69.2.1	Nachweis von Antikardiolipinantikörpern . . . . .	908
	<i>B. Pötzsch, K. Madlener</i>		69.2.2	Nachweis von Anti- $\beta_2$ GP-I-Antikörpern . . . . .	909
65	<b>Von-Willebrand-Faktor- und ADAMTS13-Diagnostik</b> . . . . .	877	69.3	<b>Labordiagnose des Lupusantikoagulans</b> . . . . .	909
	<i>U. Budde, R. Schneppenheim</i>		69.3.1	Nachweis einer Verlängerung der Gerinnungszeit eines phospholipidabhängigen Gerinnungstests (Screeningtest) . . . . .	909
65.1	<b>Von-Willebrand-Faktor-Antigen</b> . . . . .	878	69.3.2	Nachweis einer inhibitorischen Aktivität mittels Plasmatauschversuch . . . . .	910
65.2	<b>Ristocetin-Kofaktoraktivität</b> . . . . .	879	69.3.3	Nachweis der Phospholipidabhängigkeit . . . . .	910
65.3	<b>Kollagenbindungsaktivität</b> . . . . .	880	69.3.4	Ausschluss anderer Koagulopathien . . . . .	911
65.4	<b>Von-Willebrand-Faktor-Aktivitätstests</b> . . . . .	880	70	<b>Heparinmonitoring</b> . . . . .	913
65.5	<b>Ristocetininduzierte Plättchenagglutination (RIPA-Test)</b> . . . . .	881		<i>S. Alban</i>	
65.6	<b>Faktor-VIII-Bindungskapazität (vWF:FVIIIb)</b> . . . . .	882	70.1	<b>Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)</b> . . . . .	916
65.7	<b>Von-Willebrand-Faktor-Multimere</b> . . . . .	883	70.2	<b>Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)</b> . . . . .	918
65.8	<b>Von-Willebrand-Faktor-Propeptid</b> . . . . .	885	70.3	<b>Chromogene Anti-Faktor-Xa-Tests</b> . . . . .	919
65.9	<b>Molekulargenetik</b> . . . . .	886	70.3.1	Monitoring von Danaparoid anhand der aXa-Aktivität . . . . .	922
65.10	<b>Antikörper gegen den vWF</b> . . . . .	886	70.3.2	Monitoring von Fondaparinux anhand der aXa-Aktivität . . . . .	922
65.11	<b>Von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease (ADAMTS13)</b> . . . . .	887	71	<b>Monitoring von direkten Thrombininhibitoren</b> . . . . .	925
65.11.1	ADAMTS13-Aktivität . . . . .	887		<i>G. Nowak</i>	
65.11.2	ADAMTS13-Antigen . . . . .	888	71.1	<b>Qualitatives Monitoring mit Surrogat- bzw. Biomarkern</b> . . . . .	926
65.11.3	Antikörper gegen ADAMTS13 . . . . .	889	71.1.1	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) . . . . .	926
65.11.4	Molekulargenetik des ADAMTS13-Mangels . . . . .	889	71.1.2	Prothrombinase induced Clotting Time (PICT) . . . . .	927
66	<b>Fibrinolysetests</b> . . . . .	891	71.2	<b>Meizothrombingenerierungstests</b> . . . . .	927
	<i>K. Madlener, B. Pötzsch</i>		71.3	<b>Weitere Methoden</b> . . . . .	928
66.1	<b>Einleitung</b> . . . . .	892			
66.2	<b>Euglobulinlysezeit</b> . . . . .	892			
66.3	<b>Fibrinolysethrombelastogramm</b> . . . . .	893			
66.4	<b>Plasminogenaktivatoren und Plasminogenaktivatorinhibitoren</b> . . . . .	893			
66.5	<b>Plasminogen</b> . . . . .	894			
66.6	<b><math>\alpha_2</math>-Antiplasmin</b> . . . . .	894			

<b>72</b>	<b>Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten . .</b>	<b>931</b>
	<i>B. Kemkes-Matthes</i>	
<b>73</b>	<b>Durchflusszytometrie . . . . .</b>	<b>935</b>
	<i>V. Oberle, M. Soßdorf, W. Lösche</i>	
<b>73.1</b>	<b>Anwendung zur Diagnostik thrombo- zytärer Störungen . . . . .</b>	<b>937</b>
73.1.1	Immunologisch bedingte Thrombozytopenien	937
73.1.2	Thrombozytopathien . . . . .	938
73.1.3	Nachweis einer In-vivo-Aktivierung der Thrombozyten . . . . .	938
<b>74</b>	<b>Molekulargenetik . . . . .</b>	<b>941</b>
	<i>J. Müller, J. Bach</i>	
<b>74.1</b>	<b>Indikationen . . . . .</b>	<b>942</b>
74.1.1	Untersuchung hereditärer Hämostase- störungen . . . . .	942
74.1.2	Untersuchung von Genpolymorphismen als Risikofaktoren für komplexe Erkrankungen . . .	942
<b>74.2</b>	<b>Testprinzipien . . . . .</b>	<b>943</b>
74.2.1	Nachweis bekannter Mutationen mittels konventioneller PCR-Verfahren . . . . .	943
74.2.2	Nachweis bekannter Mutationen mittels Real-Time-PCR-Verfahren . . . . .	944
74.2.3	Detektion unbekannter Mutationen mittels Screeningverfahren . . . . .	946
74.2.4	Identifizierung genetischer Varianten mittels Sequenzierung . . . . .	948
74.2.5	Detektion größerer Deletionen, Duplikationen und Inversionen . . . . .	948
<b>74.3</b>	<b>Messgrößen und Befundmitteilung . . . . .</b>	<b>949</b>
<b>74.4</b>	<b>Untersuchungsmaterial . . . . .</b>	<b>949</b>
<b>74.5</b>	<b>Referenzbereich und Qualitätskontrolle . . .</b>	<b>949</b>
<b>74.6</b>	<b>Störgrößen . . . . .</b>	<b>949</b>
<b>75</b>	<b>Hämostaseologische Referenzbereiche . . .</b>	<b>951</b>
	<b>Stichwortverzeichnis . . . . .</b>	<b>961</b>