

Die Hämostase: Physiologie und Diagnostik

Haemostasis: Basic physiology and diagnosis

M. Köhler und J. Rathgeber

Die Hämostase ist ein physiologisches System, welches die Gefäßkontinuität und Fließfähigkeit des Blutes erhalten und Blutverlust des Organismus verhindern soll. Mehrere Organe und Systeme, bzw. Untersysteme, sind an dieser Funktion beteiligt, nämlich die Gefäße (hier vor allem die Endothelzellen), zelluläre Bestandteile des Blutes (vor allem Thrombozyten und Monozyten) und Plasmaproteine.

Innerhalb der Hämostase können zwei Systeme unterschieden werden, nämlich das Gerinnungssystem, das Fibringerinnsel zu bilden vermag, und das Fibrinolyse-system, das diese Gerinnsel wieder auflösen kann. Auf molekularer und funktioneller Ebene können diese Systeme wieder untergliedert werden, in prokoagulatorische und antikoagulatorische Reaktionswege sowie analog dazu profibrinolytische und antifibrinolytische Stoffe. Die Wechselwirkung dieser verschiedenen Organe und Systeme und die Tatsache, daß diese Stoffe nur oberflächengebunden aktiv sind, macht es möglich, daß die Gerinnung physiologisch stets ein „lokales Phänomen“ ist, daß das Blut im gesunden Organismus nicht gerinnt und daß andererseits Gerinnsel, die sich im Gefäßsystem gebildet haben, wieder aufgelöst werden können. Dies wird vor allem durch die Gefäße bzw. Endothelien und die Thrombozyten vermittelt. Weiterhin sind Konzentration, Zahl oder Funktionszustand der unterschiedlichen Systeme nicht konstant, sondern unterliegen einer physiologischen Regulation. Pathophysiologisch und bei Erhebung von Laborwerten sind daher große inter- und intraindividuelle Variabilitäten zu berücksichtigen.

Der funktionelle Ablauf der Hämostase

Im allgemeinen wird davon ausgegangen, daß die Bildung eines Thrombus und Abdichtung eines Gefäßlecks sequentiell erfolgen. Eine erste, primitive Reaktion auf Gefäßverletzung ist die Kontraktion in kleineren Gefäßen. Bei Verletzung eines Gefäßes werden subendotheliale Strukturen freigelegt. Dadurch werden die folgenden Reaktionen beschleunigt, die zur Bildung eines Thrombus führen. Als nächstes

lagern sich Thrombozyten an der „unphysiologischen Oberfläche“ (Subendothel, Kollagen) an. Die Thrombozyten aggregieren, ein Thrombozyten-Propf zur Abdichtung des Gefäßes entsteht. Auf der Oberfläche dieser aktivierten Thrombozyten findet nun die plasmatische Gerinnung statt, und Fibrin wird gebildet. Dieses Fibrin wird quervernetzt und führt im Zusammenwirken mit den Thrombozyten zur Bildung eines stabilen Gerinnsels.

Bei Wiederherstellung der Gefäßkontinuität durch reparative Vorgänge kann das Fibrin durch das fibrinolytische System wieder aufgelöst werden. Dies geschieht durch die Bildung von Plasmin über verschiedene Aktivatoren, z.B. Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA) oder Pro-Urokinase; Plasmin vermag Fibringerinnsel wieder aufzulösen.

In vivo besteht diese scharfe Trennung der Systeme und des Ablaufes wahrscheinlich nicht. Die einzelnen Systeme werden gleichzeitig aktiviert, unterstützen bzw. hemmen sich und laufen parallel zueinander ab.

Das Endothel

Die Endothelzelle spielt eine zentrale Rolle in der Hämostase. Zahlreiche Hämostasefaktoren werden in der Endothelzelle synthetisiert (z.B. Willebrand-Faktor, t-PA, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor). An der Oberfläche der Endothelzellen sind verschiedene Stoffe exprimiert und gebunden, welche die Fibrinbildung fördern oder hemmen können. Unter physiologischen Bedingungen überwiegen die antikoagulatorischen Aktivitäten des Endothels. Verschiedene Stimuli, z.B. im Rahmen der Sepsis, können diese Aktivität in Richtung vermehrter Gerinnselbildung verschieben.

Die Endothelzellen sind an der Steuerung des Gefäßtonus und der Thrombozytenaktivierung beteiligt, indem sie u.a. endothelium derived relaxing factor (EDRF, NO) und Prostacyclin (PGI₂) synthetisieren. Beide Substanzen führen zur Vasodilatation und Hemmung der Thrombozytenfunktion.

Die plasmatische Hämostase wird durch die Endothelzelle über zahlreiche Mechanismen beeinflusst. So exprimiert sie Thrombomodulin, welches

Thrombin bindet und dann Protein C aktiviert. Heparansulfat und Dermatan-sulfat an der Endothelzelloberfläche binden und aktivieren Antithrombin bzw. Heparin-Cofaktor II; so beschleunigen sie die Inaktivierung aktivierter Hämostasefaktoren. Aber auch eine Gerinnungsaktivierung durch Endothelzellen ist möglich, z.B. durch die Expression von Gewebethromboplastin (Tissue Factor, TF).

Die Expression bzw. Regulation dieser Aktivitäten steht unter Kontrolle von Stimuli, die oxydativen Stress vermitteln, z.B. Zytokinen, Endotoxin, oxydiertes LDL, NO, etc. Ähnliche Phänomene lassen sich auch bei Monozyten beschreiben. Dies könnte für die Pathophysiologie der DIC von besonderer Bedeutung sein.

Die Thrombozyten

Die wesentlichen Thrombozytenfunktionen im Rahmen der Blutstillung sind Adhäsion, Aggregation, prokoagulatorische Aktivität und Thrombozytenretraktion (Abb. 1). Um diese Aufgaben zu erfüllen, verfügt der Thrombozyt an der Oberfläche über Glykoproteine (GP), die als Rezeptoren („Integrine“) für Adhäsivproteine („Liganden“) dienen.

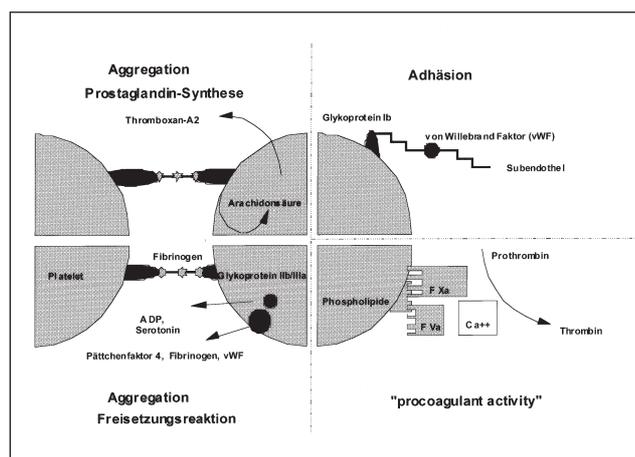


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Thrombozytenfunktion.

An subendotheliale Strukturen (Kollagen) gebundener Willebrand-Faktor kann sich am GP Ib des Thrombozyten binden (Adhäsion). Durch diese und durch die Bindung an Kollagen wird der Thrombozyt aktiviert. Er verliert seine Linsenform, wird kugelig. Inhaltsstoffe des Thrombozyten werden ausgeschüttet (Sekretion), wodurch weitere Thrombozyten aktiviert werden. Der Thrombozyt verfügt weiterhin über einen Prostaglandinstoffwechsel, der vor allem zur Bildung des Thromboxan-A₂ führt, des physiologischen Antagonisten des Prostacyclin. Thromboxan-A₂ bewirkt eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation. Der GP IIb/IIIa-Rezeptor wird aktiviert und kann Fibrinogen binden, wodurch die Thrombozyten untereinander verbunden werden. Diese Vorgänge führen zur Bildung eines „Plättchen-Thrombus“ (Aggregation).

Schließlich liefern die negativ geladenen Phospholipide der Thrombozytenoberfläche eine Plattform für die Fibrinbildung (Tenase-, Prothrombinasekomplex). Der terminale Schritt in der Bildung des Thrombus ist die „Gerinnselretraktion“. Die über Fibrin(-ogen) verbundenen Thrombozyten ziehen sich zusammen, verfestigen so den Thrombus.

Das plasmatische Gerinnungssystem

Das plasmatische Gerinnungssystem führt zur Bildung von stabilem Fibrin und ist eine Interaktion von zahlreichen Proteinen (Abb. 2). Früher ging man von einer stufenweisen Aktivierung hintereinander geschalteter Gerinnungsfaktoren aus (Kaskaden- oder Wasserfall-Theorie), wobei die inaktiven Proenzyme in aktive Gerinnungsfaktoren umgewandelt werden. Heute wissen wir, daß der Ablauf noch wesentlich komplizierter ist. Aktivierte Gerinnungsfaktoren sind in der Regel Serin-Proteasen (Enzyme mit Serin im aktiven Zeitraum); Ausnahmen davon sind der Faktor V und der Faktor VIII.

Zwei Aktivierungswege werden unterschieden, nämlich der endogene und der exogene Aktivierungsweg. Das endogene Gerinnungssystem wird durch Kontakt

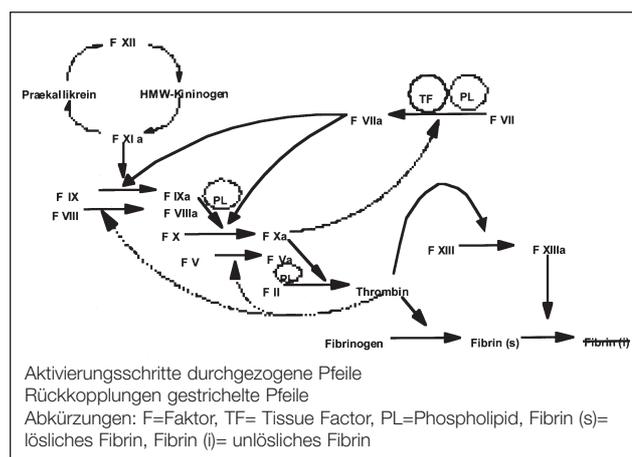


Abbildung 2: Schematische Darstellung des plasmatischen Gerinnungssystems.

mit Fremdoberflächen über die „Kontaktphase“ der Gerinnung aktiviert. Hier bilden Faktor XII mit Präkallikrein, high molecular weight kininogen (HMWK) und Faktor XI Komplexe, die (im Sinne einer Rückkopplungsschleife) zur Bildung von aktiviertem Faktor XI (Faktor XIa) führt. Der genaue Ablauf dieser Reaktion ist noch ungenügend geklärt. Da jedoch Patienten mit angeborenem Mangel an Faktor XII, Präkallikrein und HMW- Kininogen keine Blutungsneigung aufweisen, wird die physiologische Bedeutung dieses Aktivierungswegs für die Blutstillung als gering eingestuft. Die relevanteren Funktionen dieses Systems liegen wahrscheinlich in der Aktivierung des Fibrinolyse-, Kinin- und Komplement-Systems.

Danach wird der Faktor IX aktiviert, aktivierter Faktor IX (IXa), Faktor VIIIa, Phospholipide und

Calcium-Ionen bilden einen Komplex („Tenase“), der Faktor X in Faktor Xa überführt. Die Endstrecke der Gerinnungsaktivierung ist wie beim exogenen Weg. Faktor Xa bildet dann mit Faktor Va, Phospholipiden und Calcium ebenfalls einen Komplex, den „Prothrombinase“-Komplex, der Thrombin (Faktor IIa) aus Prothrombin (Faktor II) bildet.

Thrombin spaltet von Fibrinogen die Fibrinpeptide A und B ab. Danach können diese Fibrinmonomere polymerisieren und bilden zunächst lösliches Fibrin (Fibrin s). Dieses lösliche Fibrin wird durch Faktor XIIIa, der durch Thrombin aktiviert wurde, in Gegenwart von Calcium-Ionen in unlösliches, quervernetztes Fibrin überführt.

Physiologisch bedeutender als der endogene ist wahrscheinlich der exogene Weg der Gerinnungsaktivierung. Der Trigger der Gerinnung bei inflammatorischen Prozessen ist der Tissue Factor (TF). Tissue factor, TF, bindet Faktor VII (exogene Aktivierung). Der aktivierte Faktor VII kann nun die plasmatische Gerinnung an zwei Punkten aktivieren, 1: direkt den Faktor Xa aktivieren (klassischer Weg der Aktivierung) oder 2. den Faktor IX aktivieren (wahrscheinlich physiologisch der wichtigere Weg).

Heparin bindet sich an Antithrombin und kann die Inaktivierungsgeschwindigkeit steigern.

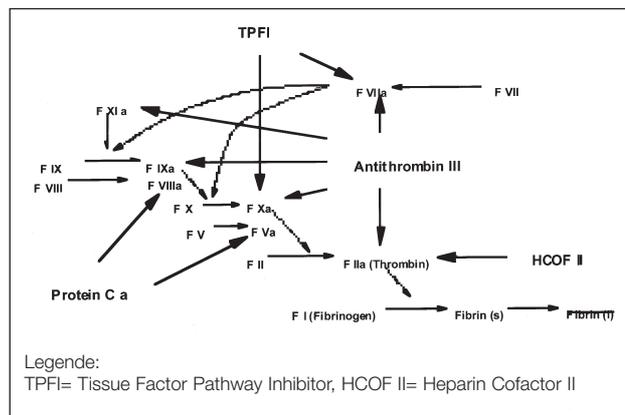


Abbildung 3: Inhibitoren der plasmatischen Hämostase.

Ein weiteres wichtiges, allerdings oberflächengebundenes System stellt das Protein-C-System dar. Protein C bindet an den endothelialen Protein-C-Rezeptor und an Thrombomodulin, welches Thrombin gebunden hat. In diesem Komplex wird es in aktiviertes Protein C (PCa) übergeführt. Aktiviertes Protein C inaktiviert in Anwesenheit von Protein S Faktor Va und Faktor VIIIa. Protein S blockiert weiterhin den Tenase- und Prothrombinase-Komplex. Diese Mechanismen stellen eine effektive negative Rückkopplung der Thrombinbildung dar. Die klinische Relevanz des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI), der den Komplex aus Faktor VII-TF und Xa hemmen kann, ist derzeit noch unklar. Gleiches gilt für den Heparin-Cofactor II, der vor allem Faktor IIa hemmt und durch Dermatansulfat und hohe Heparindosen aktiviert wird.

Tabelle 1: Klinisch relevante prokoagulatorische Hämostasefaktoren

	Molekulargewicht	Plasmakonzentration [mg/l]	Halbwertszeit* [Stunden]
Fibrinogen	340.000	3000	72-96
Faktor II	72.000	100	48 – 60
Faktor V	330.000	10	12-36
Faktor VII	50.000	0,5	1,5 - 6
Faktor VIII	330.000	0,1	9-18
Faktor IX	56.000	5	20 – 24
Faktor X	56.000	10	24 – 48
Faktor XI	160.000	10	24 – 48

* Die Halbwertszeiten stellen die Eliminationshalbwertszeiten im „steady state“, d.h. beim Gesunden, dar. Bei Blutung oder Verbrauch bzw. DIC können diese Zeiten erheblich kürzer sein, was bei der Substitutionstherapie berücksichtigt werden muß.

Damit die Gerinnung, sobald sie einmal aktiviert wurde, nicht unkontrolliert weiterschreitet, wirken zahlreiche Hemmstoffe auf die Gerinnungskaskade ein (Abb. 3). Einer der wichtigen Inhibitoren ist das Antithrombin, welches inaktive Komplexe mit nahezu allen aktivierten Serin- Proteasen (F XIa, F IXa, F Xa, F IIa) bilden kann. Dieser Typ von Inhibitoren wird als Serpin bezeichnet (Serin- Proteinase- Inhibitor). Antithrombin bindet als „Suizid- Inhibitor“ freie Proteasen (aber nicht komplexgebundene) und wird dabei verbraucht. Laboranalytisch wird vor allem die Faktor-Xa-Hemmung von Antithrombin-Heparin zur Kontrolle der Heparintherapie genutzt. Die Reaktionsgeschwindigkeit (aber nicht das Ausmaß der Reaktion) kann durch Heparin beschleunigt werden.

Tabelle 2: Klinisch relevante Inhibitoren der Hämostase

	Molekulargewicht	Plasmakonzentration [mg/l]	Halbwertszeit [Stunden]
Antithrombin	62.000	150	60
Protein C	62.000	4	6
Protein S	80.000	25	60
α2-Makroglobulin	725.000	2500	120
Heparin-Cofaktor II	65.000	85	48
TFPI	46.000	0,1	0,5

Das Fibrinolyse-System

Wie das Gerinnungssystem ist auch das Fibrinolyse-System durch Wirkung von aktivierenden Stoffen und Inhibitoren organisiert (Abb. 4). Ähnlich wie beim Gerinnungssystem sind zwei Aktivierungswege vor-

handen. Die wohl physiologisch bedeutendste Aktivierung verläuft über den Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA), der von der Endothelzelle gebildet und ausgeschüttet wird. Dieser t-PA vermag das Proenzym Plasminogen in Plasmin überzuführen. Plasmin kann Fibrin spalten; es entstehen die sog. Fibrinospaltprodukte (FDP). Der zweite wichtige Aktivierungsweg läuft über die Urokinase. Dabei muß die Pro-Urokinase zunächst durch Kallikrein, welches z.B. in der endogenen Vorphase des Gerinnungssystems entsteht, in Urokinase übergeführt werden. Diese Urokinase vermag dann ähnlich dem t-PA Plasminogen zu aktivieren.

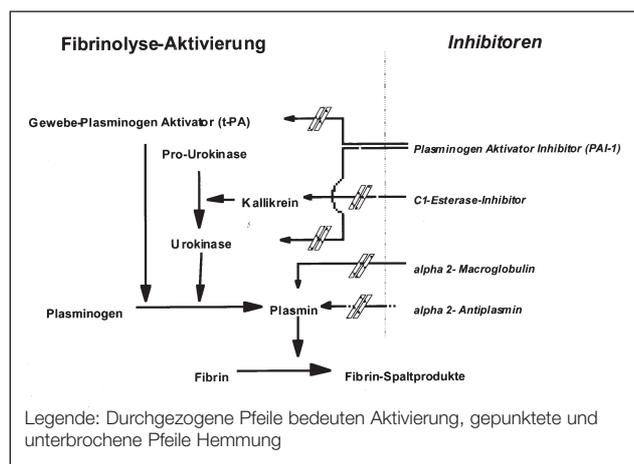


Abbildung 4: Fibrinolyse-Aktivierung und -Hemmung.

Die aktiven Enzyme des Fibrinolyse-Systems, nämlich t-PA, Urokinase und Plasmin, werden ebenfalls durch spezifische Inhibitoren abgebunden. Auf der Ebene der Aktivatoren geschieht dies vor allen Dingen durch den Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1), der ebenfalls in der Endothelzelle synthetisiert wird. Plasmin wird vor allen Dingen durch α_2 -Antiplasmin und in geringerem Ausmaß durch α_2 -Makroglobulin gebunden („second line inhibitor“).

Ein wesentlicher Regulationsmechanismus besteht in der Fibrinaffinität der Reaktionspartner: t-PA und Plasminogen weisen eine hohe Fibrinaffinität auf. An Fibrin gebunden sind sie vor dem Zugriff ihrer Inhibitoren weitgehend geschützt, im Unterschied zu den Verhältnissen im Plasma. Hier wird vor allen Dingen Plasmin rasch durch α_2 -Antiplasmin abgebunden. Freies Plasmin, eine der aggressivsten Proteasen des menschlichen Organismus, wird daher außerordentlich selten beobachtet (meist nur im Gefolge einer fibrinolytischen Therapie oder der primären pathologischen Hyperfibrinolyse, (s. S. 786 (Kap. Postop. Blutung)). Dieses freie Plasmin im Plasma kann neben Fibrinogen auch Gerinnungsfaktoren, wie Faktor VIII, Faktor V und Willebrand-Faktor sowie die Rezeptoren der Thrombozyten (Glykoprotein Ib) andauern und so eine Blutungsneigung hervorrufen. Die exakte Pathogenese der fibrinolytischen Blutung ist allerdings ungeklärt.

Pathophysiologie

Störungen des Hämostasesystems lassen sich klinisch zunächst in hämorrhagische, d.h. Blutungsneigungen, und thrombophile Diathesen, d.h. Thromboseneigungen, unterscheiden. Die erworbenen Formen, die meist auf Störungen der thrombozytären oder plasmatischen Hämostase beruhen, sind dabei häufiger als die angeborenen Formen. Im thrombozytären System sind am häufigsten Bildungsstörungen oder Umsatzstörungen, die zu einer Thrombozytopenie mit Blutungsneigung führen, anzutreffen. Weiterhin gibt es Störungen der Funktion des Thrombozyten, wie durch Einwirkung von Acetylsalicylsäure, Antibiotika, Dextran o.ä. Angeborene Thrombozytopenien oder Thrombozyten-Funktionsstörungen sind sehr selten.

Besonders aus Störungen der plasmatischen Hämostase kann sowohl eine Blutungs- als auch eine Thromboseneigung resultieren. Eine Blutungsneigung kann z. B. entstehen, wenn ein wichtiger Gerinnungsfaktor fehlt, wie z.B. bei den Hämophilien. Andererseits kann aber auch der Mangel eines Hemmstoffes der Fibrinolyse, über eine ungehemmt ablaufende Fibrinolyse, zu einer Blutungsneigung führen, da physiologisch gebildetes Fibrin leichter aufgelöst wird. Dies ist z.B. bei dem sehr seltenen α_2 -Antiplasmin-Mangel der Fall. Thrombophile Diathesen entstehen analog durch das Fehlen eines Hemmstoffes der Gerinnung, wodurch die Fibrinbildung gesteigert ist. Hier sind der Antithrombin, Protein-C- oder Protein-S-Mangel als Ursachen von angeborenen thrombophilen Diathesen zu nennen. Häufigere Ursachen von angeborenen Thromboseneigungen sind „Faktor-V-Leiden“, eine Punktmutation des Faktors V (FV Q506), die ihn gegen die Inaktivierung von Protein Ca unempfindlicher macht, und die Prothrombinvariante G220210A. Die klinische Relevanz von angeborenen und auch erworbenen Störungen des Fibrinolyse-Systems bezüglich der Thrombophilie ist noch unklar.

Diagnostik

Die klinische Diagnostik muß sich derzeit auf Untersuchungen des thrombozytären und plasmatischen Systems der Hämostase beschränken. Das vasculäre System und sein Zusammenspiel mit der thrombozytären Hämostase (Primärhämostase) läßt sich derzeit in der Regel nur durch klinische Untersuchungsmethoden wie Blutungszeit oder Rumpel-Leede-Test erfassen. Daher sind diese klinischen Untersuchungsmethoden von besonderer Bedeutung, wenngleich die Sensitivität und Spezifität dieser Methoden gering ist.

Blutuntersuchungen, die das plasmatische oder thrombozytäre Hämostasesystem betreffen, werden in der Regel in citratantikoagulierte Blut (in dem Calcium reversibel gebunden ist) durchgeführt. Für spezielle Untersuchungen, vor allem wissenschaftliche Fragestellungen, ist oft der Zusatz weiterer

Antikoagulanzen erforderlich. Da bei einem Venenstau und einer Venenpunktion das Gerinnungssystem bereits aktiviert wird, sind präanalytische Fehler, die z.B. zur Teilgerinnung der Blutprobe führen, häufig und machen dann eine hämostaseologische Diagnostik unmöglich. Gleiches gilt für die häufige Kontamination des Untersuchungsmaterials mit z.B. Heparin und Dextranen; bereits geringste Beimengungen können zu extremen Verfälschungen des Ergebnisses führen.

In der klinischen Praxis sind Analysen der plasmatischen Hämostase in der Häufigkeit führend. Zwei prinzipielle Meßmethoden werden herangezogen: funktionelle Analysen und Konzentrationsbestimmungen. Den funktionellen Analysen wird im allgemeinen der Vorzug gegeben, da beim Hämostase-system oft beobachtet wird, daß die Konzentration einzelner Proteine noch normal ist, obwohl eine deutliche Funktionsstörung vorliegt (Willebrand-Faktor, Antithrombin, PIVKAs u.a.). Im weiteren unterscheidet man Screening-Tests von Einzelfaktorenanalysen. Typische Screening-Tests sind z.B. die Bestimmung des Quickwertes (Thromboplastinzeit) und die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT). Bei diesen Tests wird nach Zugabe eines Aktivators (Kaolin- Cephalin, Ellagsäure, Thromboplastin, etc.) die Aktivierung der Gerinnung im exogenen und endogenen Weg in vitro simuliert und die Zeit bis zur Fibrinbildung gemessen. In das Ergebnis gehen alle aktivierenden und inaktivierenden Stoffe und Prinzipien ein. Bestimmungen von Einzelfaktoren lassen sich auf ähnliche Weise mit sog. Mangelplasmen durchführen. Wenn der zu messende Hämostasefaktor eine Protease ist (was für die meisten Gerinnungsfaktoren zutrifft), lassen sich die Enzymaktivitäten auch direkt durch sog. chromogene Substrate bestimmen. Bei dieser Bestimmungsmethode wird durch Einwirkung des aktivierten Gerinnungsfaktors ein Farbstoffrest aus einem Peptid abspalten. Obwohl auch diese Tests wegen ihrer einfachen Durchführung und Automatisierbarkeit sehr beliebt sind, beinhalten sie prinzipiell wie die immunologischen Konzentrationsbestimmungen das Problem, daß nicht die biologische Funktion im eigentlichen Sinne gemessen wird. Mit chromogenen Substraten lassen sich ebenfalls Inhibitoren der Blutgerinnung bestimmen, indem z.B. die Antithrombin-Aktivität über die Menge des Thrombins, welches das Antithrombin zu binden vermag, gemessen wird.

Für intensivmedizinische Fragestellungen ist allerdings nicht nur die Effektivität eines Testsystems, sondern auch die Schnelligkeit von besonderer Bedeutung.

Summary: Blood coagulation and fibrinolysis are mechanisms that, in parallel with inflammatory and repair responses, help to protect the integrity of the vascular system and to maintain the fluidity of blood. The initial response to vascular injury is contraction of vessels. The normal endothelium maintains blood fluidity by producing inhibitors of blood coagulation

and platelet aggregation, by modulating vascular tone and permeability, and by providing a protective envelope separating haemostatic blood components from reactive subendothelial structures. Thus, loss or injury of endothelium results in a shift towards increased blood coagulation. Adhesion of platelets and platelet aggregation requires von Willebrand factor, and platelet glycoproteins as well as formation of thromboxan from arachidonic acid are subsequent steps which result in a platelet plug at the site of injury. Fibrin formation, through the activation of plasma coagulation occurs on this initial platelet plug and stabilises the thrombus. Several plasma procoagulant factors are involved in this reaction. Specific inhibitors regulate fibrin formation in order to limit the reaction and to prevent excessive fibrin formation. Loss of procoagulant factors results in a bleeding diathesis, loss of these inhibitors in thrombophilia. The fibrinolytic system is able to lyse clots or thromboses. It is similarly organised by promoters and inhibitors. This system is also regulated by hormones and cytokines, which can induce or increase expression, synthesis and release of haemostasis factors. A sufficient function of haemostasis is essential in critical care patients, since bleeding and thrombosis are frequent and relevant complications in critical care patients. Laboratory evaluation of haemostasis focuses on platelet counts and plasma coagulation profiles. The detailed knowledge of the test systems is important since therapy with antithrombotic drugs, blood components or coagulation factor concentrates is frequent, expensive and not without risks in these patients.

Key words:
Critical care;
Blood coagulation factors;
Blood coagulation disorders.

Literatur

(* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. * *Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW* (Hrsg): Haemostasis and Thrombosis - Basic Principles and Clinical Practice (3rd edition), Lippincott, Philadelphia, 1994
2. * *de Gaetano G, Vermynen J* (Hrsg): 1997 State of the Art. Thrombosis and Haemostasis 1997; 78: 1 - 784
3. * *Lahav J, Vermynen J* (Hrsg): 1995 State of the Art. Thrombosis and Haemostasis 1995; 74: 1 - 579
4. * *Müller-Berghaus G*: Physiologie des Hämostase-systems. In: Transfusionsmedizin. Müller-Eckardt C (Hrsg). (2. Auflage), 47 - 75, Springer-Verlag, Berlin 1996
5. * *Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer* (Hrsg.): Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1995.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Michael Köhler*
 Abteilung für Transfusionsmedizin
 Klinikum der Georg-August-Universität Göttingen
 Robert-Koch-Straße 40
 D-37070 Göttingen.