



Bis zu 30 Prozent der Covid-19-Patienten entwickeln bedrohliche Gerinnungsstörungen.

## Aus der Balance geraten

Ein von der Deutschen Herzstiftung gefördertes Forschungsprojekt konnte klären, warum das Gerinnungssystem des Blutes bei schwer kranken Covid-19-Patienten aus dem Gleichgewicht gerät. Das gibt wertvolle Hinweise für eine bessere Therapie.

Maren Schenk

**W**er sich in den Finger schneidet, blutet. Doch das Blut fließt nur vorübergehend: Das körpereigene Gerinnungssystem sorgt dafür, dass sich das Leck im Blutgefäßsystem rasch wieder schließt. Dafür zuständig sind spezialisierte Blutzellen, die Blutplättchen oder „Thrombozyten“, und eine Vielzahl löslicher Faktoren. Sie lassen das Blut gerinnen

– das verletzte Gefäß wird abgedichtet und repariert. Die Blutgerinnung, die „Koagulation“, ist ein lebenswichtiges Schutzsystem. Es kann nur funktionieren, wenn alle seine Bestandteile in einem fein austarierten Gleichgewicht zusammenarbeiten. Denn das Blut darf weder zu langsam noch zu schnell koagulieren. Wenn es zu langsam gerinnt, wie bei der Bluterkrank-

heit, kann es zu lebensgefährlichen inneren Blutungen kommen. Gerinnt es zu schnell oder zu stark, droht die Bildung von Blutpfropfen (Thromben), die wichtige Gefäße verstopfen und eine Thrombose mit schweren Folgen verursachen können: Blockiert ein Gerinnsel ein Lungengefäß, entsteht eine Lungenembolie, verschließt es ein Gefäß im Gehirn, resultiert ein Schlaganfall; ist ein Blutgefäß betroffen, das den Herzmuskel versorgt, folgt der Infarkt.

### EINE FRÜHE BEOBACHTUNG

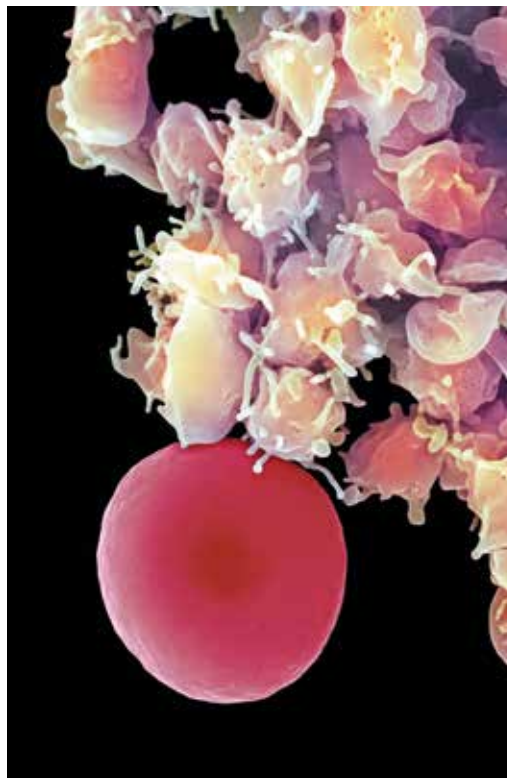
Bereits unmittelbar nach Beginn der Corona-Pandemie fielen bei Patienten, die an Covid-19 litten – der vom Coronavirus Sars-Cov-2 verursachten Erkrankung –, Gerinnungsstörungen und eine ungewöhnlich hohe Zahl von Thrombosen auf. „Auch bei uns in der Klinik hat man bei schwer erkrankten Covid-19-Patienten ein erhöhtes Thromboserisiko beobachtet“, erklärt Professor Tamam Bakchoul, Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Tübingen und Leiter der von der Deutschen Herzstiftung geförderten „Tübinger Studie zur Gerinnungsstörung bei Covid-19-Patienten“. In Tübingen wurden verstorbene Covid-19-Patienten bereits in der Anfangsphase der Pandemie obduziert. „Deshalb hatten wir schon früh Daten zur Pathologie“, erläutert Bakchoul. Während der Obduktion verstorbener Covid-19-Patienten fanden sich beispielsweise häufig unzählige kleine Thrombosen an verschiedenen Stellen im Körper. „Die Gerinnsel verschlechtern Organleistungen, nicht nur in der Lunge, sondern etwa auch in der Leber und im Darm“, ergänzt die Ärztin Dr. Karina Althaus aus dem Forschungsteam um Bakchoul.

Die Tübinger Forscher untersuchten daraufhin das Blut von schwer kranken Covid-19-Patienten, die auf der Intensivstation der Universitätsklinik beatmet wurden, und verglichen die Analyseergebnisse mit gesunden Menschen sowie mit Covid-19-Patienten, die nicht intensivmedizinisch behandelt werden mussten. Das Resultat: Bei den schwer kranken und beatmeten Covid-19-Patienten ließen sich viele

Blutplättchen nachweisen, die in einem äußerst gerinnungsfreudigen, einem „pro-thrombotischen“ Zustand waren. Normalerweise „schlummert“ die Mehrzahl der Thrombozyten in unserem Körper; nur bei Bedarf werden Blutplättchen vom Körper geweckt, wozu sich auf ihrer Oberfläche bestimmte Aktivierungsmarker ausbilden. Die Überzahl stark aktivierter Blutplättchen war nicht die einzige Auffälligkeit. Die Tübinger Forscher fanden auch Blutplättchen mit Biomarkern für den sogenannten programmierten Zelltod, die Apoptose: Diese „pro-apoptotischen“ Zellen sind zum Absterben verurteilt.

„Die schwer erkrankten, beatmeten Covid-19-Patienten in unserer Studie hatten im Vergleich zu Patienten, die nicht an Covid-19 erkrankt waren, mehr pro-thrombotische und pro-apoptotische Blutplättchen als normale Blutplättchen“, fasst Bakchoul das wichtigste Ergebnis der Tübinger Studie zusammen, die zwischenzeitlich in der renommierten Fachzeitschrift „Blood“ veröffentlicht worden ist. Bei nur leicht Erkrankten hingegen ließen sich diese zellulären Veränderungen nicht nachwei-

»Bei verstorbenen Covid-19-Patienten fanden sich unzählige kleine Thrombosen.«



Scheibchen mit Ärmchen: Die Blutplättchen (Thrombozyten, oben) sind die kleinsten festen Bestandteile des Blutes und spielen eine entscheidende Rolle bei der Gerinnung.



## Drei Fragen an

**Professor Dr. Tamam Bakchoul**, Ärztlicher Direktor des Instituts für klinische und experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) am Universitätsklinikum Tübingen



### Herr Professor Bakchoul, wie kamen Sie auf die Idee, Gerinnungsstörungen bei Covid-19-Patienten zu untersuchen?

Bereits zu Beginn der Corona-Pandemie haben wir Ähnlichkeiten zwischen bereits bekannten antikörpervermittelten thrombotischen Erkrankungen und Covid-19 festgestellt. Das wollten wir genauer wissen – unsere Ergebnisse zeigen, dass es tatsächlich Gemeinsamkeiten gibt.

### Was ist das Ziel Ihrer Forschungsarbeiten?

Wir möchten neue Medikamente für schwer erkrankte Covid-19-Patienten entwickeln, die das Thromboserisiko erniedrigen, das Blutungsrisiko aber nicht erhöhen.

### Warum haben Sie sich bei der Deutschen Herzstiftung um Fördermittel beworben?

Die Herzstiftung bietet unkomplizierte Verfahren bei Fördermitteln und hat darüber hinaus Kontakte zu Experten, die uns zusätzlich beraten können.

sen. Sobald sich der Gesundheitszustand der coronainfizierten Patienten jedoch verschlechterte, fanden sich auch bei ihnen die prothrombotischen und pro-apoptischen Blutplättchen. „Solange es den Patienten gut geht, finden sich diese Zellpopulationen nicht, geht es ihnen schlechter, bilden sich die aktivierten Zelltypen aus – dieser Befund könnte also ein Marker für die Schwere der Covid-19-Erkrankung sein“, interpretiert Bakchoul die klinische Bedeutung des Forschungsergebnisses.

## ÜBERSENSIBLE ABWEHR

Doch warum verändern sich die Blutplättchen bei schwer erkrankten Covid-19-Patienten und lassen das fein austarierte System der Blutgerinnung aus dem Gleichgewicht geraten? Die Tübinger Wissenschaftler können diese Frage mittlerweile beantworten: „Wir haben festgestellt, dass diese Zellveränderungen von Antikörpern ausgelöst werden“, sagt Bakchoul. Antikörper werden von bestimmten Zellen des Immunsystems gebildet und richten sich gezielt gegen körperfremde Strukturen, beispielsweise gegen Proteine (Antigene) auf der Oberfläche von Viren. Gegen welche Struktur genau sich die von dem Tübinger Forscherteam identifizierten Antikörper richten, wissen die Wissenschaftler noch nicht. Im Labor aber erkannten sie, dass die Antikörper fähig sind, schlummernde Blutplättchen aufzuwecken. Die Blutplättchen ändern daraufhin ihr Proteinexpressionsmuster, das heißt, es ereignen sich komplexe molekulare Veränderungen, die aus schlafenden aktive Blutplättchen machen.

„Vorläufige Daten zeigen, dass sich die Antikörper sowohl gegen Strukturen auf dem Coronavirus als auch gegen Strukturen auf den Blutplättchen richten“, erklärt Bakchoul. Es könnte im Körper der Patienten also zu einer „Kreuzreaktion“ kommen – so nennen Immunologen Abwehrreaktionen, bei denen ein Antikörper gleichsam irrtümlich nicht nur an sein eigentliches Antigen, sondern auch ein zweites bindet, weil sich beide Strukturen molekular sehr ähnlich sehen. Im Fall einer schwer verlaufenden Covid-19-Erkrankung könnte es demnach so sein: Das Immunsystem reagiert auf die Infektion mit Coronaviren überschießend und bildet unkontrolliert sehr viele Antikörper, die nicht allein an die körperfremden Erreger, sondern auch an körpereigene Blutplättchen binden: Das fein austarierte Gerinnungssystem gerät aus der Balance, eine „Covid-19-induzierte Blutgerinnungsstörung“ ist entstanden.

Bei Infektionen mit dem Coronavirus spielt auch die Fibrinolyse – die natürliche körpereigene Fähigkeit, Blutgerinnsel aufzulösen, – eine wichtige Rolle: Bei der Covid-19-induzierten

Blutgerinnungsstörung findet die Fibrinolyse nicht oder nur noch verlangsamt statt. „Wir fanden bei Covid-19-Patienten festere Gerinnsel als bei anderen Intensivpatienten oder bei gesunden Menschen“, erläutert Karina Althaus, Erstautorin der in „Blood“ veröffentlichten Studie. „Es ist wichtig, die Festigkeit der Gerinnsel frühzeitig zu beurteilen“, betont die Ärztin und Wissenschaftlerin. „Nur so können wir entscheiden, welcher Covid-19-Patient von einer intensivierten Gabe gerinnungshemmender Medikamente profitieren kann.“

## VERBESSERTE THERAPIE

Um die Beschaffenheit der Gerinnsel zu testen, verwendeten die Tübinger Mediziner die „Thrombelastographie“, ein Verfahren, das die Auflösefähigkeit von Blutgerinnseln anhand einer Blutprobe testen kann. „Wir können diesen Test direkt am Bett des Patienten machen und die Therapie unmittelbar anpassen“, benennt Karina Althaus die Vorteile dieses Verfahrens. Es gilt, Patienten, bei denen sich starke Gerinnungsstörungen anbahnen, so schnell wie möglich zu erkennen und Covid-19-Risikopatienten mit einer angepassten Gerinnungstherapie (Antikoagulation) frühzeitig vor Komplikationen zu schützen. Dazu können die Thrombelastographie und der Nachweis einer erhöhten Anzahl aktivierter Blutplättchen beitragen.

„Aufgrund unserer jüngsten Forschungsergebnisse haben wir die Antikoagulationsprotokolle in der Klinik angepasst“, erklärt Bakchoul. Nach der stationären Aufnahme erhalten Covid-19-Patienten zunächst eine Standard-Thrombose-Prophylaxe, beispielsweise mit niedermolekularen Heparinen. Verschlechtert sich die Funktion der Lungen oder der Allgemeinzustand des Patienten, wird die Dosis der Medikamente erhöht; werden gar eine Intensivbehandlung und Beatmung notwendig, erfolgt eine sogenannte volltherapeutische Antikoagulation. Die Auswahl der dafür notwendigen Medikamente hängt vom Zustand des Patienten und von den Plättchenmarkern ab. Für Herzpatienten gilt: Sie haben per se ein höheres Thromboserisiko. „Herzpatienten bedür-

fen deshalb einer größeren Aufmerksamkeit und erhalten früher eine Antikoagulation“, sagt Bakchoul.

Bei manchen intensivpflichtigen Covid-19-Patienten, so die Erfahrung der Ärzte, lassen sich die gerinnungsfördernden Blutplättchen allerdings nicht mit der herkömmlichen Standardtherapie hemmen. Aktuell suchen die Tübinger Forscher deshalb nach neuen Wirkstoffen, die geeignet sind, speziell die verstärkte Gerinnung bei schwer erkrankten Covid-19-Patienten einzudämmen.

Ein Videoclip zum Forschungsprojekt findet sich auf der Homepage der Herzstiftung unter [www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/presse/pressemitteilungen/thrombosegefahr-covid-19-patienten](http://www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/presse/pressemitteilungen/thrombosegefahr-covid-19-patienten)

### COVID-19-PROJEKTFÖRDERUNG

Vierzehn hochkarätige Forschungsvorhaben wurden im Frühjahr 2020 für die „Covid-19-Projektförderung“ der Deutschen Herzstiftung in Höhe von insgesamt einer Million Euro ausgewählt. Das hier beschriebene Projekt ist mit 100 000 Euro unterstützt worden. Die Ergebnisse weiterer Forschungsprojekte stellen wir Ihnen in weiteren Ausgaben vor.

Über Spenden zur gezielten Förderung der Herzforschung durch die Deutsche Herzstiftung freuen wir uns sehr!

Frankfurter Volksbank,  
Konto: DE97 5019 0000 0000 1010 10

#### Literatur:

Althaus K. et al. (2021): Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. doi: 10.1182/blood.2020008762

Bakchoul T. et al. (2020): Fibrinolysis shut down in COVID-19 patients: Report on two severe cases with potential diagnostic and clinical relevance. doi: 10.1016/j.tru.2020.100008

Hammer, S. et al. (2021): Severe SARS-CoV-2 Infection Inhibits Fibrinolysis Leading to Changes in Viscoelastic Properties of Blood Clot: A Descriptive Study of Fibrinolysis in COVID-19. doi: 10.1055/a-1400-6034