

Kurzfassung des Referats Neue Entwicklungen im Grenzbereich von Gerinnungsbiochemie und Gerinnungspathologie

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C. (1986). Kurzfassung des Referats Neue Entwicklungen im Grenzbereich von Gerinnungsbiochemie und Gerinnungspathologie. *Klinische Chemie: Mitteilungen*, 3(86), 115-116.

Document status and date:

Published: 01/01/1986

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Das wird her dann. Weil grock am alle
verändert wird

Kurzfassung des Referats

„Neue Entwicklungen im Grenzbereich von Gerinnungsbiochemie und Gerinnungspathologie“

Von Prof. Dr. H. C. Hemker, Biochemistry, Rijksuniversiteit Limburg (NL)

Früher versuchte der Arzt in Ermangelung besserer Methoden durch sehr einfache Verfahren wie die Betrachtung der Blutsäule in der Senkungspipette oder die Uroskopie Hinweise auf Erkrankungen zu gewinnen. So erlaubte die Betrachtung der Senkungspipette die Abschätzung des Fibrinogengehalts, des Verhältnisses Albumin/Globulin, der Bilirubinkonzentration oder der Zahl der Thrombozyten oder Leukozyten. Färbung und Trübung von Urin ließen Schlüsse auf eine Reihe von Erkrankungen der Niere oder anderer Organe zu.

Die Gerinnungsanalytik befindet sich leider auch heute noch in einem ähnlichen Stadium. Folgende einfache Methoden finden hauptsächlich Verwendung:

1. Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
2. Thromboplastinzeit (Quick)
3. Thrombinzeit (PTZ)

Ein wesentliches Problem ist die ungenügende Standardisierung dieser Methoden. So können bei der Thromboplastinzeit je nach Herkunftsort des verwendeten Thromboplastins (Menschen-, Rindergehirn-, Lungengewebe, Plazenta) unterschiedliche Meßergebnisse auftreten. Man muß daher wissen, welches Thromboplastin eingesetzt wurde, da sonst die Ergebnisse verschiedener Laboratorien nicht vergleichbar sind.

Leider sind diese Globalmethoden auch nicht monointerpretable und auf das Krankheitsbild bezogen nicht quantitativ. So ist eine aPTT von 20 sec nicht zweimal so gut wie eine aPTT von 40 sec. Die Arbeitsgruppe von Hemker hatte deshalb versucht, Labortests zu entwickeln, die in dieser Beziehung quantitativ und monointerpretable sind. So wurde bei einem Patienten mit Hämophilie der Faktor VIII in einer definierten Konzentration injiziert. Der darauffolgende Abfall der Faktor-VIII-Konzentration im Plasma ist ein Maß für den Schweregrad der Erkrankung.

In der Gerinnungsanalytik böten sich mehrere derartige Lösungen an. Leider dauern aber die Entwicklungen in diesem Teilgebiet der Klinischen Chemie besonders lange. Das liegt vor allem auch daran, daß die Gerinnungsphysiologie erst um

1900 als eigenständiges Gebiet etabliert wurde. Trotzdem gilt auch heute noch das Gerinnungsschema von Morawitz aus dem Jahr 1904.

Wichtig für die Geschwindigkeit der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren ist der folgende Rückkopplungsmechanismus. Faktor II a kann Faktor VIII und V direkt aktivieren. Gerinnungsfaktoren sind Proenzyme, die sich nach Aktivierung in Proteasen umwandeln. Diese Proteasen brauchen noch zusätzlich ein nicht enzymatisches Protein, z. B. Faktor IX benötigt zusätzlich Faktor VIII. Faktor VIII a macht den Gerinnungsfaktor IX a 1000mal wirksamer. Faktor XII a ist der Kofaktor von IX a, Faktor V a der Kofaktor von X a und die Proteinkomponente von Gewebethromboplastin der Kofaktor von Faktor VII a. „Kein Gerinnungsfaktor geht einsam durchs Leben!“ Alle diese Reaktionen spielen sich nicht in freier Lösung, sondern an der Interphase einer Phospholipidoberfläche ab. So gehen die einzelnen Faktoren nicht „verloren“ und können in geringen Konzentrationen wirksam werden.

In vitro kann man durch Zugabe definierter Gerinnungsfaktoren systematisch Komplexe aufbauen. Versucht man z. B. mit Faktor X a Faktor II zu aktivieren, so geht das nur sehr langsam. Fügt man Phospholipide hinzu, wird der KM-Wert plötzlich wesentlich kleiner. Das Enzym arbeitet aber immer noch nicht mit der maximalen Geschwindigkeit. Erst wenn man Faktor V hinzugibt und aktiviert, wird das Enzym noch ein weiteres Mal um den Faktor 1000 schneller. Wenn man diese Bedingungen kennt, kann man einen einzelnen Faktor im Spektralphotometer messen. Wissenschaft, Industrie und anwendende Ärzte sind aber an diesem Thema noch zu wenig interessiert.

Die Thrombozyten spielen beim heutigen Gerinnungsvorgang eine wichtige Rolle, denn sie sind es, die durch einen „Flip-Flop“-Mechanismus, der durch Thrombin getriggert wird, Phospholipide und Faktor V freisetzen. Der Gehalt von Faktor II a ist zur Aktivierung von Faktor V ausreichend. Wichtig ist, daß diese Reaktion als nichtlineares System rückgekoppelt ist, so daß die erste Spur Thrombin wahrscheinlich nicht dazu da ist, die Gerinnung einzuleiten, sondern um die Faktoren V und VIII zu aktivieren.

Die wichtigsten Fragestellungen, die mit Hilfe von Bestimmungen der Gerinnungsfaktoren gelöst werden können, sind:

1. Quantifizierung von Leberschäden
2. Vorliegen einer intravaskulären Gerinnung

3. ~~Diagnose~~ und Behandlung der Hämophilie A und B
4. ~~Überwachung~~ der Behandlung mit Heparin
5. ~~Sichere~~ ~~Überwachung~~ der oralen Antikoagulantientherapie
6. ~~Feststellung~~ einer Thromboseneigung

Mit Hilfe von gereinigten Gerinnungsfaktoren und chromogenen Substraten ist es möglich, viele dieser Fragen nicht chronometrisch (Häkelmethode), sondern im Spektrophotometer zu klären. Fast alle aktivierten Gerinnungsfaktoren sind Proteasen (meist Serinproteasen) und daher imstande, kleine

Argininester zu spalten. Ähnlich wie Trypsin und Chymotrypsin besitzen die aktivierten Gerinnungsfaktoren am aktiven Zentrum Serin. Um diese aktiven Stellen zu besetzen, braucht man maßgeschneiderte chromogene Substrate, die exakt passen.

Eine letzte wichtige, aber leider noch ungelöste Frage ist die Abschätzung des Thromboserisikos. Von besonderem Interesse wäre das für die Abschätzung des Myocardinfarktrisikos.

(Ref. J. van de Woerd-de Lange, M. Kratzer)

Kleinkonferenz „Harnanalytik“

Am 25. und 26. Oktober fand in Würzburg eine gemeinsame Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und der Gesellschaft für Nephrologie statt.

Teilnehmer:	PD Dr. J. M. Alt, Hannover	PD Dr. D. Maruhn, Wuppertal
	Prof. Dr. W. Appel, Karlsruhe	Prof. Dr. H. Mattenheimer, Chicago
	Prof. Dr. K. Bauer, Wien	Prof. Dr. A. W. Mondorf, Frankfurt
	Prof. Dr. U. Binswanger, Zürich	Dr. G. Müller, Tübingen
	PD Dr. G. Bönner, Köln	Dr. E. Peheim, Bern
	Prof. Dr. W. H. Boesken, Trier	Prof. Dr. G. Pfeleiderer, Stuttgart
	Prof. Dr. J. Breuer, Gelsenkirchen	Prof. Dr. E. Renner, Köln
	PD Dr. F. W. Falkenberg, Bochum	Dr. M. Rambausek, Heidelberg
	Prof. Dr. B. Grabensee, Düsseldorf	Dr. Z. J. Simane, Darmstadt
	Prof. Dr. W. G. Guder, München	Prof. Dr. F. Scheler, Göttingen
	Prof. Dr. R. Haeckel, Bremen	PD Dr. J. Scherberich, Frankfurt
	Prof. Dr. A. Heidland, Würzburg	Dr. H. W. Schiwara, Bremen
	PD Dr. A. Hesse, Bonn	Prof. Dr. W. Schoeppe, Frankfurt
	Dr. W. Hofmann, München	Prof. Dr. H. J. Schurek, Hannover
	Prof. Dr. Dr. W. H. Hörl, Freiburg	Dr. S. Schröder, Stusslingen
	Dipl.-Chem. H. Kirchherr, Bremen	Dr. P. Sandoz, Solothurn
	Dr. P. Kolanko, Innsbruck	Prof. Dr. L. Thomas, Frankfurt
	Prof. Dr. H. Köhler, Mainz	PD Dr. W. Tschöpe, Schwenningen
	Prof. Dr. D. Kutter, Luxemburg	Dr. D. Waib, Wiesbaden
	Dr. R. Leinberger, Mannheim	Dr. M. H. Weber, Göttingen
	Prof. Dr. A. Lison, Münster	Prof. Dr. M. Winkelmann, Düsseldorf
	Dr. U. Metz, Essen	Prof. Dr. Dr. H. Wisser, Stuttgart
	Prof. Dr. M. Malysz, Kiel	

Im letzten Heft der Mitteilungen brachten wir ein ausführliches Übersichtsreferat über die Kleinkonferenz und gesammelte Vorträge zum Thema: Qualitative Harnuntersuchungen. In dieser Ausgabe liegt der besondere Schwerpunkt auf der Bestimmung der Harnproteine und ihrer Differenzierung. Im weiteren Sinne gehören hierzu auch die im Urin nachweisbaren Enzyme. Der Bericht endet mit der Harnanalytik bei Harnsteinstoffen.