



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zur erworbenen Dysfibrinogenämie bei
Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades nach Reinigung
von Fibrinogen mittels Affinitätschromatographie an
insolubiliisiertem Protamin**

Autor: Peter-Christin Schuster
Einrichtung: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C.-E. Dempfle

Fibrinpolymerisationsstörungen im Rahmen einer Leberzirrhose sind schon seit langem bekannt. Als mögliche Ursachen dieser erworbenen Dysfibrinogenämien machte man für das Gerinnungsdefizit sowohl strukturelle Veränderungen am Fibrinogenmolekül, hier vor allem einen erhöhten Neuraminsäureanteil, als auch unbekannte plasmatische Inhibitoren der Fibrinpolymerisation verantwortlich. In der vorliegenden Arbeit sollte der Versuch unternommen werden, das Ausmaß der Gerinnungseinschränkung in Abhängigkeit von Leberzirrhosen verschiedenen Schweregrades darzustellen. Zur Gewinnung und Aufreinigung der Fibrinogenproben kam hierbei im Gegensatz zu früheren Studien die Methode der Affinitätschromatographie an insolubiliisiertem Protamin zur Anwendung, welche eine spezifische und schonende Fibrinogenaufbereitung ermöglicht.

Anhand ausgewählter Fibrinogenproben mit deutlich eingeschränktem Gerinnungsverlauf wurde versucht, die vorbeschriebene vermehrte Beladung des Fibrinogenmoleküls mit Neuraminsäure nachzuweisen, sowie einen eventuellen Einfluß von plasmatischen Faktoren auf die Entstehung der Fibrinpolymerisationsstörung aufzuzeigen.

Die durchgeführten Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

Die photometrische Aufzeichnung des Gerinnungsvorganges zeigte eine nur geringe Beeinträchtigung der Fibrinpolymerisation bei Leberzirrhose leichter Ausprägung, bei Leberzirrhosen mittleren und schweren Grades nahm das Polymerisationsdefizit zu, insgesamt stellte sich jedoch die Gerinnungsstörung als nicht besonders ausgeprägt dar. In Gegenwart höherer Konzentrationen von Citratlösung ließ sich jedoch bei allen Schweregraden von Leberzirrhose gegenüber dem Normalkollektiv eine Einschränkung der Fibrinpolymerisation sicher nachweisen.

Der Vergleich der mittels immunologischer Methoden gemessenen (gesamten) Menge an Fibrinogen mit dem koagulometrisch bestimmten funktionellen Fibrinogengehalt ergab keine wesentlichen Diskrepanzen zwischen Leberzirrhose- und Normalfibrinogen.

Das mittels Protaminagarose-Methode isolierte und aufgereinigte Fibrinogen zeigte in der SDS-Gelelektrophorese das typische Bandenmuster und im Vergleich zum Normalkollektiv keine Abweichungen hinsichtlich des Molekulargewichtes bzw. seiner Heterogenität.

Die mehrfach vorbeschriebene Erhöhung des fibrinogengebundenen Neuraminsäureanteils bei Leberzirrhose konnte nicht bestätigt werden. Auffällig war jedoch eine deutlich erhöhte Variabilität in der Anzahl der gebundenen Neuraminsäureanteile, die bei Anteilen von mehr als 8 Mol pro Mol Fibrinogen mit dem gegenwärtigen Verständnis der Struktur der Oligosaccharidketten des Fibrinogenmoleküls nicht erklärbar ist. Eine mögliche Erklärung bietet die auf einer Störung der hepatozellulären Funktion beruhende abnorme Synthese von sogenannten triple-branched, also dreifach verzweigten Oligosaccharidketten anstelle der normalerweise **biantennären** Seitenketten.

Zur Klärung der Frage, ob zusätzlich zu strukturellen Veränderungen am Fibrinogenmolekül noch andere Faktoren an der Entstehung der Fibrinogenpolymerisationsstörung beteiligt sind, wurden Kreuzversuche von aufgereinigtem Fibrinogen mit fibrinogenfreiem Plasma von Normalpersonen und Leberzirrhose durchgeföhrt. Diese ergaben Hinweise für den zusätzlichen Einfluß von plasmatischen Faktoren auf den Polymerisationsvorgang. Ursache hierfür sind möglicherweise endogene Glucosaminoglycane, die relativ fest an Fibrinogen binden und im Plasma von Leberzirrhose in höheren Konzentrationen auftreten.