

# Wenn Blut sich selbst den Weg verlegt

Grundlagenforschung zum Gerinnungssystem / Von Walter Frese

Die Max-Planck-Gesellschaft hat eine Klinische Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose gegründet. Die Gruppe, der sechs Wissenschaftler und vierzehn weitere Mitarbeiter angehören, ist als eigenständige Forschungseinheit am Klinikum der Universität Gießen eingerichtet und steht unter der Leitung von Professor Dr. Gert Müller-Berghaus. Den Beginn der Forschungsarbeiten ermöglichte die Stiftung Volkswagenwerk, die für die Finanzierung der Gruppe in den ersten drei Jahren insgesamt rund fünf Millionen Mark zur Verfügung stellt. Das Land Hessen sowie die Universität Gießen übernahmen die Kosten für die Anmietung der Räume und beteiligten sich an der Erstausrüstung der Laboratorien.

Das Gerinnungssystem hat die Aufgabe, „Lecks“ im Gefäßsystem abzudichten. Diese Blutstillung – fachlich Hämostase genannt – ist nicht nur bei äußeren Verletzungen erforderlich, sondern läuft ununterbrochen im Körper ab: Schon mechanischer Druck kann zu geringfügigen Undichtigkeiten an den Wänden kleiner Gefäße führen, die auf Dauer die Versorgungs- und Entsorgungsfunktion des „flüssigen Transportorgans“ Blut erheblich beeinträchtigen würden.

Entsprechend schwerwiegend wirken sich Störungen im Gerinnungssystem aus. So kann einerseits die Blutstillung, wie etwa bei einem Bluter, vollständig versagen oder erheblich eingeschränkt sein. Andererseits kann es unnötigerweise zur Bildung eines Blutgerinnsels kommen: Ein solcher „Thrombus“ bewirkt dann lokale Durchblutungsstörungen; in manchen Fällen, wenn er losgerissen und beispielsweise in eine Lungenarterie eingeschwemmt wird, ruft er die akut lebensbedrohende Embolie hervor.

„Darüber hinaus“, ergänzt Professor Dr. Gert Müller-Berghaus, „ist das Gerinnungssystem noch an anderen, recht unterschiedlichen krankhaften Prozessen beteiligt, wie etwa am Anwachsen einer bösartigen Tochtergeschwulst, am Festhaften der Plazenta in der Gebärmutter, an Entzündungen, am Herzinfarkt und wahrscheinlich auch an der Arteriosklerose. Wenn man ferner bedenkt, daß rund die Hälfte aller Todesfälle in den hochindustrialisierten Ländern auf das Konto von Herz-Kreislauf-Erkrankungen geht und daß dabei das Gerinnungssystem mehr oder weniger entscheidend mitspielt, so wird das stetig wachsende Interesse von Klinikern und experimentellen Medizinern an der Erforschung von Physiologie und der Pathophysiologie des Gerinnungssystems verständlich.“

## Fliegender Start

Die Klinische Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose knüpft mit den Schwerpunkten ihrer Arbeit unmittelbar an Forschungen an, die unter Professor Dr. Hanns-Gotthard Lasch, dem Direktor des

Zentrums für Innere Medizin in Gießen, schon seit Jahren verfolgt wurden – und beginnt in diesem Sinne, wie Professor Benno Hess als Vizepräsident der Max-Planck-Gesellschaft anlässlich der Vorstellung der Forschungsgruppe bemerkte, mit „liegendem Start“.

Das gilt ganz besonders für die erste Arbeitseinrichtung, nämlich für Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der sogenannten „Verbrauchskoagulopathie“. Die Verbrauchskoagulopathie – der Terminus wurde von Lasch geprägt – stellt keine eigenständige Erkrankung dar, sondern vielmehr eine Begleiterscheinung oder Folge einer anderen Grunderkrankung. Sie tritt bei manchen Patienten mit bakteriellem Schock, also ausgelöst durch Bakterien, oder nach ausgedehnten Verletzungen auf: Dabei setzen überall, in sämtlichen Blutgefäßen, Gerinnungsprozesse ein, und im Zu-

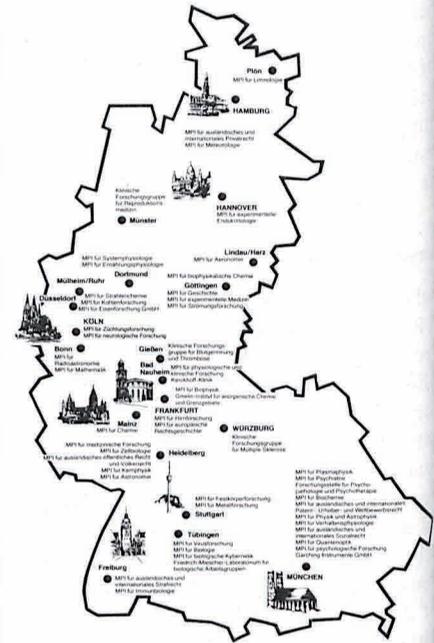


Bild 1: Geographische Verteilung der Max-Planck-Institute. Auf dieser Karte fehlen die Institute in Berlin, Rom und Nijmegen.

Photo: MPG-Pressebild

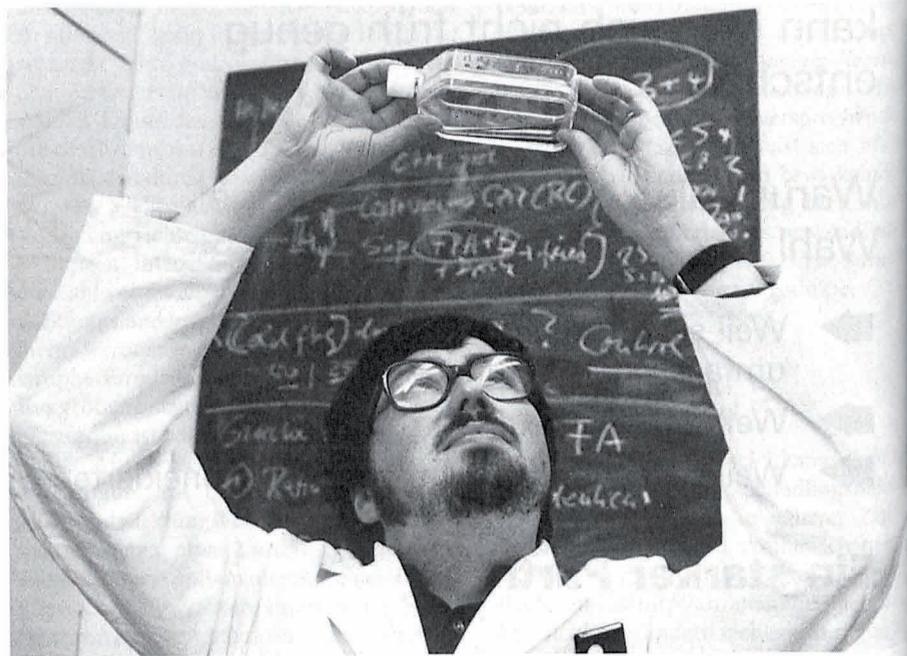


Bild 2: Erst seit kurzem ist es möglich, Endothelzellen zu isolieren und in Nährlösungen künstlich zu züchten. Dr. Ulrich Delvos von der zur Max-Planck-Gesellschaft gehörenden Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose, Gießen, prüft eine Flasche mit solchen Zellen, die jene innere Schicht der Wand von Blutgefäßen bilden, an der das Blut entlangströmt. Die Endothelzellen bilden eine einschichtige Zell-Lage am Boden der Kulturflasche und lassen sich im Detail nur mit dem Mikroskop erkennen.

Photo: MPG-Pressebild/Blach

ge dieser generalisierten Gerinnung werden sozusagen körperweit „Gerinnungsfaktoren“ aufgezehrt, das heißt jene Substanzen, die auch normalerweise die Gerinnung und Blutstillung bewirken.

Das bedeutet, daß diese Faktoren dann überall dort fehlen, wo sie physiologisch zum Abdichten von Gefäßwand-Defekten gebraucht würden: Der Patient blutet deshalb sowohl nach außen, sichtbar an zahlreichen, über den gesamten Körper verstreuten rotbraunen Flecken, als auch nach innen, also in die Gewebe von Herz, Leber, Lunge, Niere oder Darm. Gleichzeitig verletzen die zahlreich gebildeten Blutgerinnsel die kleinen Gefäße verschiedener Organe, die dann nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden; und mit der Blutzirkulation in den kleinen Gefäßen bricht meist schon sehr früh der Kreislauf der Patienten zusammen.

### Erste Spur erkennbar

In Fortsetzung der an der Medizinischen Universitätsklinik in Gießen schon seit längerem laufenden Untersuchungen will sich die neu gegründete Forschungsgruppe mit der bakteriell ausgelösten Verbrauchskoagulopathie befassen. Dafür zeichnet sich bereits eine erste, erfolgversprechende Spur

ab, wie Müller-Berghaus erklärt: „Man weiß inzwischen, daß bestimmte Abwehrzellen unseres Organismus zur Entstehung der Verbrauchskoagulopathie beitragen. Offenbar werden diese Zellen durch Bakteriengifte dazu angeregt, Substanzen zu bilden und ins Blut abzugeben, die diesen allgemeinen Gerinnungsprozeß in Gang setzen. Und uns geht es darum, diese Substanzen zu isolieren und zu charakterisieren, um sie dann künftig bei gefährdeten Patienten im Blut nachzuweisen und gegebenenfalls ihre weitere Freisetzung oder Wirkung unterbinden zu können.“

Der zweite Arbeitsschwerpunkt der Gießener Forscher läßt sich mit „Biochemie der Gerinnung“ umschreiben. Die Vorstufe jedes Blutgerinnsels, das sogenannte „Fibrinogen“, kommt als lösliches Eiweiß überall im Blutplasma vor. Im Bedarfsfall wird es unter Beteiligung verschiedener Signalstoffe – Gerinnungsfaktoren – in mehreren Schritten in eine unlösliche Form umgewandelt, nämlich in den Faserstoff „Fibrin“, der dann in vielfach vernetzten und versponnenen Fäden das eigentliche Gerinnsel bildet. Dabei sind die Zwischenprodukte, die Derivate des Fibrinogens, noch im Blut löslich – auch das Fibrin, solange dessen Moleküle

*weiter Seite 8*

## „Außerordentlich große Anstrengungen“



... ist natürlich auch darauf hinzuweisen, daß die Max-Planck-Gesellschaft keineswegs eine „Insel der Seligen“ ist, die von den Hochschulen bedrängenden Haushaltsproblemen verschont wäre. Die Preissteigerungen auf den Gebieten, auf denen wir auf dem Markt nachfragen müssen, haben im vergangenen Jahrzehnt unsere nominellen Haushaltszuwachsrate vollständig aufgezehrt. Während das Bruttosozialprodukt der Bundesrepublik Deutschland im letzten Jahrzehnt um über 27% real gewachsen ist, ist der Haushalt der Max-Planck-Gesellschaft im gleichen Zeitraum real nicht gestiegen, ja nach den neuesten Zahlen sogar leicht zurückgegangen. Wenn wir in dieser Zeit trotzdem neue Institute gründen konnten, dann nur deshalb, weil wir außerordentlich große Anstrengungen auf uns genommen haben, um dies aus der eigenen Substanz und ohne äußeres Wachstum zu schaffen.

Ich brauche Ihnen wohl nicht zu schildern, welche Probleme sich bei der Beschaffung wissenschaftlicher Geräte, beim Betrieb der Institute und bei der Entwicklung der Bibliothekskosten in den letzten Jahren für uns alle ergeben haben und noch vor uns liegen.

Um so wichtiger ist es, sich immer wieder zu vergegenwärtigen, daß Hochschulen und Max-Planck-Gesellschaft in einem Boot sitzen und die Probleme nur in Zusammenarbeit lösen können. Dazu gehört auch, daß wir mögliche Differenzen rechtzeitig und sachlich miteinander besprechen. Bitte verstehen Sie meine heutigen kritischen Anmerkungen als Ausdruck dieses Bemühens. Wenn ich abschließend meine eingangs gestellte Frage zu beantworten versuche, so kann ich wohl feststellen, daß unsere Zusammenarbeit gut ist, daß wir die Empfehlungen von 1977 nicht zu ändern brauchen, daß wir sie uns aber gelegentlich wieder vergegenwärtigen sollten. Für die heutige Möglichkeit dazu danke ich Ihnen.“

Aus der Ansprache des Präsidenten der Max-Planck-Gesellschaft, Prof. Dr. Reimar Lüst, vor dem 138. Plenum der Westdeutschen Rektorenkonferenz am 9. November 1982.



Bild 3: Modernste Geräte helfen den Wissenschaftlern der Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose, Gießen, dabei, die komplizierten Vorgänge aufzuklären, die das vielseitige Transportsystem „Blut“ bewältigt, wenn es Rohstoffe zu den Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißfabriken des Körpers – den Organen – transportiert, Energie bereitstellt, Abbauprodukte des Stoffwechsels wegschafft und überdies durch ein ausgeklügeltes System dafür sorgt, daß auch bei unterschiedlicher Belastung das Röhrensystem der Blutgefäße immer funktionsfähig bleibt und notfalls sogar repariert wird. Ralph Müller kann mit der HPLC (= High Performance Liquid Chromatography)-Anlage innerhalb kürzester Zeit die für die Blutgerinnung verantwortlichen Eiweißstoffe und Fette auftrennen, isolieren und nachweisen. Im Hintergrund Prof. Gert Müller-Berghaus, der Leiter der zur Max-Planck-Gesellschaft gehörenden Klinischen Forschungsgruppe.  
Photo: MPG-Pressebild/Blachian

## „Im Miteinander liegt unser aller Chance, erfolgreich Wege in der Forschung zu finden“

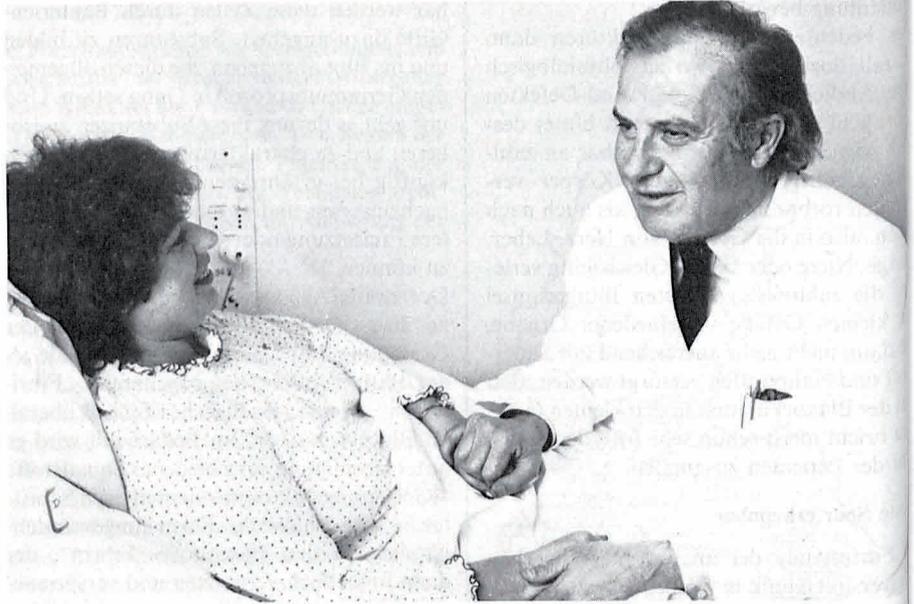
*Auszug aus der Ansprache, die Professor Dr. Hanns-Gotthard Lasch zur Einrichtung der Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose am 12. November 1982 in Gießen gehalten hat.*

Lieber Gert Müller-Berghaus! Sie waren als junger Doktorand an die Klinik meines unvergeßlichen Lehrers Karl Matthes nach Heidelberg in die Ludolf Krehl-Klinik in mein kleines Gerinnungslabor gekommen, um die damals noch weitgehend unbekannte Verbrauchskoagulopathie zu untersuchen. Hier trafen Sie u. a. Dieter Heene, Fernando Rodriguez-Erdmann und viele junge Kollegen, die sich alle um dasselbe Problem bemühten. Wie gerne denke ich an diese unglaublich aktive Zeit im Labor zurück, in der wir keine Arbeitszeitbegrenzung kannten, Tag und Nacht einander verbunden beim Tierversuch und mit dem Reagenzglas dem Sanarelli-Shwartzman-Phänomen, dem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, der Fibrinierung in der Strombahn und den Auslösungsmechanismen der intravasalen Gerinnung auf die Spur zu kommen trachteten. Heute weiß man viel mehr über Start

und Auslösung, kommt mit jedem Fortschritt in der Methodik viel näher ins Detail, und man hat dabei schon fast die Anfänge von damals vergessen. Und wir alle wissen, daß die aus unseren damaligen Untersuchungen abgeleiteten therapeutischen Konsequenzen sich nur zu einem kleinen Teil erfüllt haben. Das Problem der intravasalen Gerinnung, von Donald Mc Kay, New York, etwa zur gleichen Zeit angegangen wie von uns, interessierte plötzlich viele Laboratorien in der ganzen Welt, führte zu einer Fülle von neuen Ergebnissen. In dieser Zeit – wir waren inzwischen nach Gießen umgezogen, und Sie, Herr Müller-Berghaus, haben den Umzug fernab bei Donald Mc Kay in New York mitgemacht – haben Sie Ihre Position in der ersten Reihe der Forscher auf diesem Gebiet auch auf internationaler Ebene gehalten und ausgebaut.

Sie werden nun nicht mehr als mein früherer erfolgreicher Mitarbeiter – der Frerichs-Preis mag als Zeichen dieses Erfolges gelten – sondern frei und unabhängig und nur noch durch freundschaftliche Beziehungen verbunden, die neuen Aufgaben übernehmen. Und dies im engen Verbund mit der Klinik.

Die Tatsache, daß ich mich vom Routinelabor für Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen – einem Herzstück meiner eigenen Aufgaben – getrennt habe, und es mit allem Drum und Dran in Ihre alleinige Verantwortung übergeben habe, mag für Sie das Zeichen sein, wie ich Ihnen vertraue, ge-



*Prof. Dr. Hanns-Gotthard Lasch (hier mit Patientin) arbeitet seit vielen Jahren auf dem Gebiet der Gerinnungsforschung und ist Wegbereiter der Max-Planck-Forschungsgruppe, die nun in Gießen am Klinikum eingerichtet wurde.*

*Photo: Möller*

wissermaßen als Geschenk, an dem ich einst in ganzer Liebe gegangen habe. Dies soll Ihnen aber auch zeigen, daß ich den Auftrag der Max-Planck-Gesellschaft, klinische Forschung zu betreiben, verstanden habe. Nun lassen Sie mich auch sagen, daß ich fest überzeugt bin, daß Sie es schaffen werden; Ideen haben Sie genug, aber auch die Möglichkeiten, sie im Ansatz und in der Durchführung zu verwirklichen. Ehrgeizig genug sind Sie, und das ist gut so. Aber was mich am meisten in unserer gemeinsamen Zeit überzeugt hat ist, daß Sie mit jungen Menschen umzugehen verstehen, sie zur Forschung zu stimulieren und zu motivieren. Das habe ich in den Jahren gemeinsamer Arbeit immer wieder erlebt. Eines möchte ich aber doch herausstellen: mit großem Vergnügen habe ich erlebt, daß Sie nicht nur auf nationalen sondern auch auf internationalen Kongressen Ihre Studenten selbst haben die Vorträge halten lassen, sie die eigenen Ergebnisse haben vortragen und zur Diskussion stellen lassen. Und wer als Student bereits vor einem Gremium von anerkannten, ja berühmten Leuten vortragen kann, wen motiviert das nicht zum Weitermachen. Das schafft ein Arbeitsklima, das alles um das gemeinsame Ziel gruppiert. Das sollte, wenn Sie so wollen, Schule machen.

Und Sie wissen genau, daß ich mich immer am liebsten unter Ihren jungen Leuten umgesehen habe – und mit Erfolg –, wenn ich auf der Suche nach wissenschaftlichem

Nachwuchs für die Klinik war. Im größtmöglichen Rahmen sollten Sie so weiter machen, den Mitarbeitern wird es Ihnen nicht fehlen. Natürlich werden, besonders am Anfang, auch Schwierigkeiten in der Zusammenarbeit zwischen Ihrer Gruppe und den Klinikern auftreten können. Vergessen Sie nicht, daß auch in der Klinik selbst anerkannte Gerinnungsforscher weiterhin tätig sind, die mit Ihnen in der Zusammenarbeit arbeiten können. Ich wünsche Ihnen gute Arbeitsbedingungen zu verwirklichen, was tun mußte. Hier wird es sehr darauf ankommen, daß bei gesunder Konkurrenz je nach dem Klima erhalten bleibt, in dem mehrere erfolgreich arbeiten und leben können. Im Miteinander liegt unser aller Chance, erfolgreich Wege in der Forschung zu finden. Unser beider Freundschaft sollte ein guter Hintergrund sein, um unnötige Hitze bei der Reibung zu mildern.

Ich kann mir denken, daß so manche Augen auf uns gerichtet sind, ob es gelingt, das Mandat der Max-Planck-Gesellschaft, Ihre neue große Aufgabe, die auch mein ganzes Anliegen ist, zu erfüllen. Nur dann kann die Max-Planck-Gesellschaft vielleicht Gefallen daran finden, mehr und mehr Interesse für die klinische Forschung aufzubringen. Und das ist mein allergrößter Wunsch. So stehen wir gemeinsam in der Pflicht zu arbeiten und zu beweisen, daß es so geht. Voltaire's Wort, daß „Arbeit häufig der Untergrund des Vergnügens ist“ mag uns auch in unserem ganz persönlichen Bereich helfen. Ich hoffe, Sie werden es so sehen.

noch nicht zum unlöslichen Netzwerk verknüpft, also noch nicht „polymerisiert“ sind. In Gießen wurden schon früher Methoden entwickelt, dieses lösliche Fibrin nachzuweisen; auch ließ sich zeigen, daß lösliches Fibrin, solange es nicht in zu hohen Konzentrationen im Blut vorliegt, harmlos ist.

**Unlösliches Netzwerk**

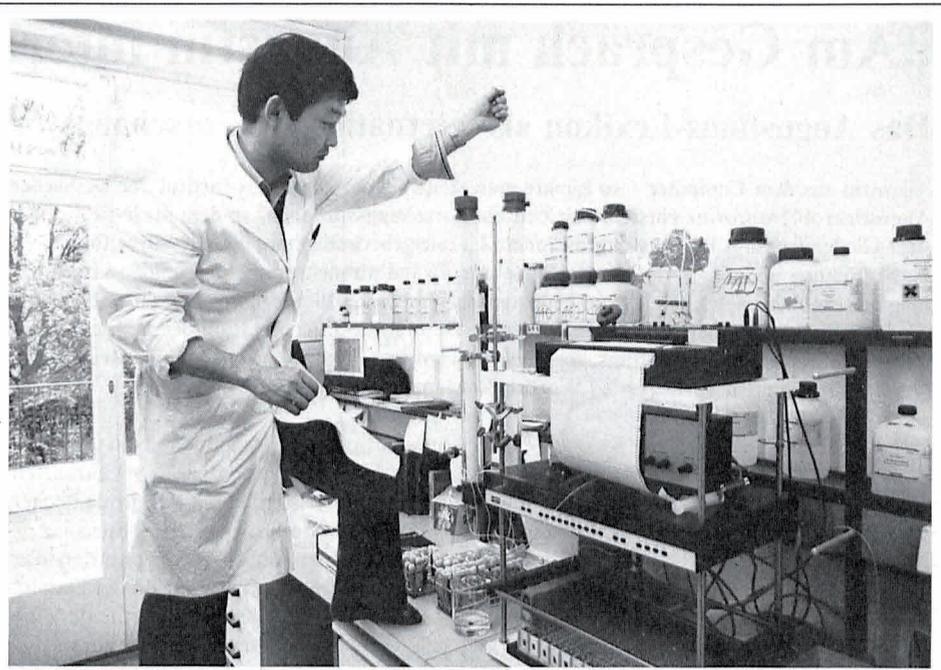
Ausgehend von dieser Basis will man jetzt das lösliche Fibrin auf molekularbiologischer Ebene weiter charakterisieren und sein Verhalten im zirkulierenden Blut näher kennenlernen. Man will herausfinden, wann und wodurch gelöstes Fibrin aus dem Blut herausgeklärt, das heißt, wieder abgebaut wird, oder unter welchen Bedingungen daraus ein unlösliches Netzwerk, ein Gerinnsel, entsteht. Neben einem neuen Test zum raschen diagnostischen Nachweis von löslichem Fibrin im Blut hofft man auf Möglichkeiten, die weitere Polymerisation zu einem Gerinnsel zu verhindern.

Der dritte Arbeitsschwerpunkt der zur Max-Planck-Gesellschaft gehörenden Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose schließlich gilt der Rolle der Gefäßwand bei der Entstehung von Gerinnseln. Es geht hier um die innerste Auskleidung der Gefäße, um die Schicht der sogenannten Endothelzellen: Wie man heute weiß, bestehen zwischen dieser Zellschicht und dem fließenden Blut, speziell auch dem Gerinnungssystem, sehr enge Wechselwirkungen. Einerseits können Störungen im zirkulierenden Blut zu Defekten an dieser Zellschicht führen, und andererseits wirken solche Defekte auf das Gerinnungssystem zurück.

An der Grenzschicht zwischen Gefäß und Blut erfüllen die Endothelzellen wichtige Funktionen. Sie lösen, wo das zur Abdichtung eines Defektes erforderlich ist, durch



*Bild 4: Ein Blutgerinnsel isoliert Elke Rump von der zur Max-Planck-Gesellschaft gehörenden Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose in Gießen: Die Struktur des Faserstoffs Fibrin liefert Hinweise auf die Festigkeit des Gerinnsels und damit auf mögliche Blutgerinnungsstörungen. Photo: MPG-Pressebild/Blachian*



*Bild 5: In einer Chromatographie-Anlage der Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose trennt Dr. Hiroshi Tanaka, ein aus Japan stammender Stipendiat der Max-Planck-Gesellschaft, verschiedene Eiweißstoffe voneinander, die an den komplizierten Vorgängen der Blutgerinnung beteiligt sind. Photo: MPG-Pressebild/Blachian*

Signalstoffe die Bildung eines Blutgerinnsels aus. Ebenso aber erzeugen sie Stoffe, die ein solches Gerinnsel wieder auflösen oder von vornherein dessen Entstehung entgegenwirken – wie beispielsweise das Prostacyclin, das von dem Briten John Vane, einem der diesjährigen Nobelpreisträger für Medizin, entdeckt und in seiner Wirkung beschrieben wurde.

**Molekulare Wechselwirkungen**

Um die Beziehungen zwischen Endothelzellen und Fibrin zu studieren, bedient man sich in Gießen einer besonderen Methode. Sie gestattet es, Endothelzellen – die man aus menschlichen Nabelschur-Gefäßen oder aus der Hauptschlagader von Rindern gewinnt – auf künstlichen Nährmedien zu züchten. Anhand solcher Zellkulturen lassen sich die molekularen Wechselwirkungen zwischen Gefäßwand und Gerinnungssystem eingehender untersuchen als bisher an isolierten Gefäßen oder im Tierversuch.

„Mit unseren verschiedenen Arbeitsrichtungen“, so Müller-Berghaus, „verfolgen wir als Klinische Forschungsgruppe das Ziel, Erkenntnisse der Grundlagenforschung in die praktische Medizin umzusetzen, das heißt über eine rasche, zuverlässige Diagnostik eine auf die Kausalzusammenhänge zielende Therapie zu ermöglichen.“ Diesem Bemühen, Forschung und Klinik einander anzunähern, entspringt die Gründung medizinisch-klinischer Forschungsgruppen innerhalb der Max-Planck-Gesellschaft. Die Gießener Gruppe, als eine von

vorerst drei Institutionen dieser Art, verdankt ihr Entstehen sowohl der Initiative des „Gastgebers“, Professor Lasch, als auch der tatkräftigen finanziellen Unterstützung seitens der Stiftung Volkswagenwerk, des Landes Hessen und der Gießener Universität. Nur so, meinte Professor Reimar Lüst, der Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, in seiner Ansprache zur Eröffnung der Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose, habe sich der schmale Raum nutzen lassen, der heute neben der Erhaltung des Bestehenden noch für neue, erfolgversprechende Initiativen in der Forschung frei ist.



*Bild 6: Quantitative Auswertung von Flachgelen mit einem Laser-Densitometer bei der zur Max-Planck-Gesellschaft gehörenden Klinischen Forschungsgruppe für Blutgerinnung und Thrombose in Gießen: Eiweiße werden durch Elektrophorese zunächst aufgetrennt und angefärbt, wie dies hier Dr. Klaus Preissner tut. Photo: MPG-Pressebild/Blachian*