

Schwangerschaft bei hereditärer Dysfibrinogenämie (Fibrinogen Magdeburg II)

Pregnancy in a Patient with Hereditary Dysfibrinogenemia (Fibrinogen Magdeburg II)

G. Lutze^{1,5}, M. Meyer², D. Franke³, E. Canzler⁴ und C. Luley¹

Zusammenfassung: Bei einer 30-jährigen Frau mit erhöhter Blutungstendenz und Neigung zu Spontanaborten konnte eine Dysfibrinogenämie diagnostiziert werden. Das Dysfibrinogen (Fibrinogen Magdeburg II) wies Abnormalitäten im Bereich der B β -Ketten auf. Eine erneute Schwangerschaft mit Verordnung einer Liegekur und Durchführung einer Cerclage sowie die Geburt verliefen komplikationslos. Zum Zeitpunkt der Geburt fand sich eine Erhöhung von funktionell intaktem Fibrinogen. Prophylaktische und therapeutische Maßnahmen bei schwangeren Frauen mit Dysfibrinogenämie sollten in Abhängigkeit von der individuellen klinischen und hämostaseologischen Situation vorgenommen werden.

Schlüsselwörter: Fibrinogene, Abnorme; Schwangerschaft; Blutgerinnungsuntersuchungen.

Summary: Dysfibrinogenemia was diagnosed in a 30-year-old woman with hemorrhagic diathesis and a tendency to abort spontaneously. The dysfibrinogen (Fibrinogen Magdeburg II) revealed B β -chain anomalies. When the patient became pregnant again, the physician ordered cerclage and a course of bed rest. The pregnancy and birth proceeded without complications. At birth, an increase in functionally intact fibrinogen was observed. Prophylactic and therapeutic measures in pregnant women with dysfibrinogenemia should therefore take into account both the clinical and hemostatic situation.

Keywords: Fibrinogens, Abnormal; Pregnancy; Blood Coagulation Tests.

Fibrinogen als zentrales Protein der Hämostase ist eines der heterogensten Moleküle unter den bisher bekannten Proteinen [1-4]. Neben nichtvererbba- ren Strukturunterschieden, die prinzipiell bei jeder Person vorkommen können, existieren vererb- bare, genetisch bedingte Strukturvarianten, die sich in ihrer DNA-Sequenz unterscheiden, wobei jedoch bisher über die funktionelle Bedeutung kaum etwas bekannt ist. Um Beziehungen zwischen Strukturveränderungen des Fibrinogenmoleküls und deren klinischen Auswirkungen herstellen zu können, finden die seltenen, als Dysfibrinogene bezeichneten vererb- baren Strukturvarianten besonderes Interesse. Diese werden sporadisch in den hämostaseologischen Labora- torien aufgrund pathologischer Ergebnisse bestimm- ter Tests, insbesondere Thrombinzeit und Reptilase- zeit, entdeckt.

1983 waren 116 Familien mit hereditären Dysfibri- nogenämien bekannt [5]. 1991 waren 242 Familien er- faßt worden [6]. Die letzte Zusammenstellung aus dem Jahre 1993 gibt 251 Familien an [7].

Das klinische Bild einer Dysfibrinogenämie ist sehr unterschiedlich. Bei 242 Familien [6] hatten 55% kei- ne klinischen Symptome, 27% wiesen eine erhöhte Blutungsneigung auf und bei 18% waren thrombem- bolische Ereignisse aufgetreten.

Über Schwangerschafts- und Geburtsverlauf bei Dysfibrinogenämien ist nur wenig bekannt. Ebert teilt mit [6], daß bei 242 beschriebenen Familien mit Dysfi- brinogenämie in 10 Familien das gehäufte Vorkom- men von Fehlgeburten beobachtet wurde und daß in 11 Familien schwere postpartale Blutungen aufgetre- ten waren.

Wir konnten bei einer 30-jährigen Frau, bei der 2 Fehlgeburten stattgefunden hatten, das Vorliegen ei- ner Dysfibrinogenämie diagnostizieren. Über die Cha- rakteristika dieser neuen Fibrinogenvariante (Magde- burg II) sowie über den Verlauf einer dritten Schwan- gerschaft wird im folgenden berichtet.

Material und Methoden

Kasuistik

Bei der Patientin I. B. bestanden seit der Kindheit nach Bagatellverletzungen Nachblutungen, die meh- rere Tage andauerten. Die Heilungstendenz von Wun- den war verzögert. Im Alter von 27 und 29 Jahren hat- te die Patientin jeweils im 5. Schwangerschaftsmonat

¹ Institut für Klinische Chemie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

² Fachhochschule Jena

³ Praxis für Innere Medizin und Gefäßkrankheiten Magdeburg

⁴ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Walter-Friedrich-Krankenhauses Magdeburg

⁵ Korrespondenzadresse: Prof. Dr. G. Lutze, Otto-von-Guericke-Universität, Institut für Klinische Chemie, Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg. Fax: +49-39 16 71-39 02

Tabelle 1 Gerinnungsanalytische Befunde der Patientin I.B.

Meßgröße (Einheit)	Patientin	Referenzwert(e)
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (s)	34,0	< 40,0
Thromboplastinzeit (Quick-Wert) (%)	70	> 70
Thrombinzeit (s)	36,8	< 20,5
Reptilasezeit (s)	36,2	< 20,5
Fibrinogen		
• Methode nach Clauss (g/l)	0,32	1,5 - 4,5
• Biuret-Methode (g/l)	2,62	1,5 - 4,5
• Immunologische Methode (g/l)	2,50	1,5 - 4,5
• Methode nach Schulz (µl)	5	40 - 70
FSP-D (µg/ml)	< 1,0	< 1,0
FSP-E (µg/ml)	< 1,0	< 1,0
Faktor II (%)	90	> 70
Faktor V (%)	110	> 70
Faktor VII (%)	70	> 70
Faktor VIII (%)	100	> 70
Ristocetin-Cofaktor (%)	100	> 70
Faktor IX (%)	100	> 70
Faktor X (%)	90	> 70
Faktor XI (%)	140	> 70
Faktor XII (%)	70	> 70
Faktor XIII (%)	75	> 70
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	218	150 - 350
Blutungszeit (s)	120	120 - 240
Thrombozytenausbreitung (%)	72	> 45

Fehlgeburten. Eine anschließend erfolgte ausführliche Diagnostik unter Einbeziehung hämostaseologischer Untersuchungen ergab das Vorliegen einer Dysfibrinogenämie. Aufgrund dieser Diagnose und der vorangegangenen Aborte im 2. Trimenon wurde die Patientin nach Eintritt einer erneuten Gravidität im 3. Schwangerschaftsmonat zu einer Liegekur stationär aufgenommen. Wegen einer sich anbahnenden Zervixinsuffizienz erfolgte die Cerclage. Der weitere Schwangerschaftsverlauf war ohne Besonderheiten. Es erfolgte termingerecht die komplikationslose Geburt eines gesunden Mädchens, bei dem gerinnungsanalytisch kein Hinweis auf eine Dysfibrinogenämie bestand.

Gerinnungsanalytische Methoden

Thromboplastinzeit, Fibrinogen (immunologisch mit Nor-Partigen), Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP), Ristocetin-Cofactor und der Faktor XIII wurden mit Reagenzien der Behringwerke AG, Frankfurt, bestimmt. Die Firma Boehringer Mannheim GmbH lieferte Reagenzien zur Ermittlung der PTT, Thrombinzeit und Reptilasezeit. Bestimmungen des Fibrinogens (Clauss-Methode) und der Aktivitäten der Einzelfaktoren II, V, VII bis XII erfolgten mit Testreagenzien der Immuno GmbH, Heidelberg.

Weiterhin wurden durchgeführt: Fibrinogenbestimmung nach Schulz (Hitzedenaturierung bei 56 °C), Thrombozytenzählung (System 9000, Baker-Serono, Freiburg), Blutungszeit nach Duke, Thrombozytenausbreitung nach Breddin und eine Thrombelastographie nach Hartert. Die Methodik der Gelelektrophorese wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben [8].

Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse der gerinnungsanalytischen Untersuchungen bei der Patientin I. B. vor Eintritt der Schwangerschaft zusammengefaßt. Sie zeigten das für eine Dysfibrinogenämie charakteristische Bild: Verlängerung der Thrombinzeit, die auch durch Erhöhung der Thrombinkonzentration nicht normalisiert werden konnte (Abb. 1), Verlängerung der Reptilasezeit, starke Erniedrigung des Fibrinogens bei Bestimmung mit einer kinetischen Methode (Clauss) gegenüber den Werten bei Bestimmung mit der Biuretmethode oder einer immunologischen Me-

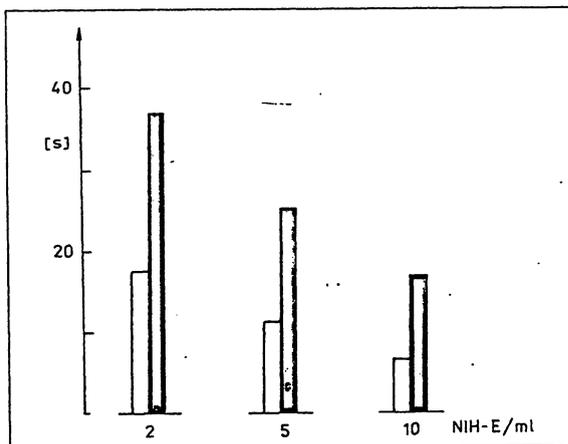


Abbildung 1 Thrombinzeiten bei unterschiedlichen Thrombinkonzentrationen in der Reagenzlösung. □ Normalplasma; ■ Patientenplasma I. B.

thode. Auffällig war auch der sehr niedrige Fibrinogenwert bei der Hitzedenaturierung nach Schulz. Die Thrombelastographie im Plasma zeigte ein pathologisches Verhalten (Abb. 2). Dieses betraf sowohl den r-Wert als auch den k-Wert, besonders ausgeprägt aber den Ma-Wert.

Bei allen anderen hämostaseologischen Untersuchungen fanden sich unauffällige Ergebnisse. Insbesondere war die Fibrinolyse nicht gesteigert, erkennbar an einer fehlenden Erhöhung der Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte. Pathologische Inhibitoren konnten durch Mischversuche von Normalplasma mit Serum oder hitzedefibriniertem Plasma der Patientin ausgeschlossen werden.

Bei der SDS-Elektrophorese von gereinigtem Fibrinogen der Patientin fiel im Bereich der β -Ketten eine Doppelbande auf, wobei die zusätzliche Bande eine etwas geringere Mobilität aufwies. Die 2-D-Elektrophorese (Abb. 3) zeigte, daß neben normalen β -Ketten tatsächlich eine β -Kettenvariante zu beobachten war, die sich durch eine geringere elektrophoretische Mobilität und durch eine Verschiebung des isoelektrischen Bereiches in basische Richtung von den normalen β -Ketten unterschied. Die Freisetzung der Fibrinopeptide A und B war etwas verzögert, lief aber quantitativ komplett ab.

Während der Schwangerschaft kam es im 3. Trimenon zu Veränderungen einiger gerinnungsanalytischer Parameter. Die Werte von Thrombin- und Reptilasezeit (Abb. 4) waren kurz vor und nach der Entbindung im Vergleich zu den Ausgangswerten etwas verkürzt, um sich anschließend wieder zu verlängern. Besonders auffällig waren die Ergebnisse der Fibrinogenbestimmungen (Abb. 5). Sowohl bei der Bestimmung nach Clauss als auch bei der Bestimmung als „Biuret-fibrinogen“ waren Erhöhungen zu verzeichnen. Beide Meßwerte stiegen gleichsinnig an und lagen zum Geburtstermin etwa 1 g/l höher als vor Eintritt der Schwangerschaft. Das Clauss-Fibrinogen erreichte zum Zeitpunkt der Entbindung nahezu die untere Grenze des Referenzbereiches. Unter Berücksichtigung des nach der Geburt beobachteten gleichsinnigen Abfalls war somit zu allen Untersuchungsterminen die Differenz zwischen den beiden Fibrinogenkonzentrationen annähernd identisch. Dieser Befund ist für die Synthese eines funktionell intakten Fibrinogens charakteristisch. Bemerkenswerterweise war auch das hitzededenaturierbare Fibrinogen (Methode nach Schulz) zum Zeitpunkt der Entbindung mit 20 μ l gegenüber einem Ausgangswert von 5 μ l beträchtlich höher.

Diskussion

Aufgrund der hämostaseologischen Untersuchungen bei einer Patientin konnte ein neues Dysfibrinogen detektiert und proteinanalytisch charakterisiert werden. Es zeichnet sich durch Anomalien der β -Kette aus und war klinisch durch das Bestehen einer erhöhten Neigung zu Blutungen und Spontanaborten cha-

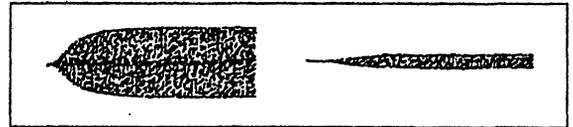


Abbildung 2 Thrombelastogramme recalcifizierter Citratplasmen. Links: Normalplasma; rechts: Patientenplasma I. B.

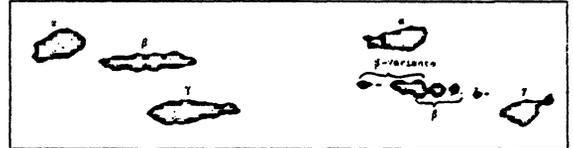


Abbildung 3 Zweidimensionale Gelelektropherogramme von gereinigten Fibrinogenen. Links: Normalfibrinogen; rechts: Patientenfibrinogen I. B.

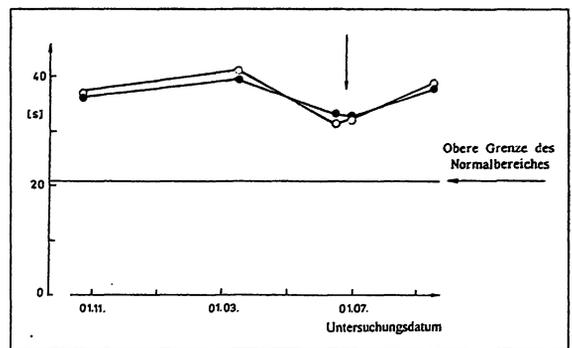


Abbildung 4 Thrombinzeiten und Reptilasezeiten der Patientin I. B. vor und während der Schwangerschaft sowie nach der Entbindung. ○ Thrombinzeiten; ● Reptilasezeit; ↓ Entbindung.

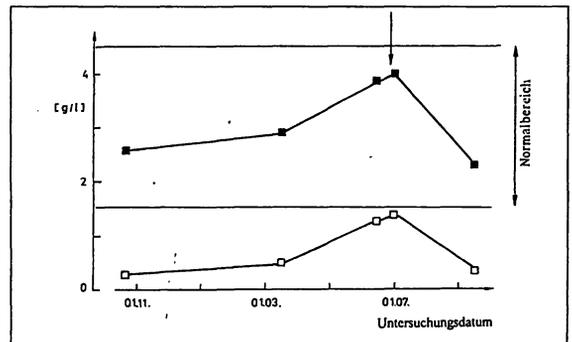


Abbildung 5 Fibrinogenwerte bei der Patientin I. B. vor und während der Schwangerschaft sowie nach der Entbindung. □ Fibrinogen (Clauss-Methode); ■ Fibrinogen (Biuret-Methode); ↓ Entbindung

rakterisiert. Labordiagnostisch fanden sich die für eine Dysfibrinogenämie typischen Befunde einer Verlängerung von Thrombinzeit und Reptilasezeit, verbunden mit diskrepananten Ergebnissen bei Verwendung differenter Fibrinogenbestimmungsmethoden. Die bei einem Teil der Patienten beschriebenen pathologischen Ergebnisse von Thromboplastinzeit und PTT fanden sich bei unserer Patientin nicht.

Entsprechend der internationalen Gepflogenheit, die Fibrinogenvarianten nach dem Ort der Entdeckung oder dem Wohnort der Patienten zu bezeichnen [5,6], erhielt die neue Variante die Bezeichnung Magdeburg II, da in Magdeburg bereits früher eine hereditäre Dysfibrinogenämie beschrieben worden war [9].

Die Patientin ist offensichtlich heterozygot für den Defekt der B β -Kette. Bei der Mutter und der Tochter der Patientin fand sich dieser Defekt jedoch nicht.

Aufgrund von Literaturmitteilungen war bei 242 mitgeteilten Familien mit Dysfibrinogenämie in 10 Familien eine erhöhte Neigung zu Spontanaborten vorhanden. Es handelte sich um die Dysfibrinogene Alba/Geneva I [10], Bethesda III [11], Chapel Hill VII [12], Geneva I [13], Homburg III [14], Leogan I [15], Malmö I [16], Metz I [17], Sheffield I [18] und Vienna I [19]. 11 Dysfibrinogene waren mit ausgeprägten postpartalen Blutungen verbunden: Adelaide I [20], Baltimore II [21], Barcelona I [22], Bethesda III [11], Gießen I [23], Homburg III [14], Mannheim I [24], Mannheim II [25], Marburg I [26], New Orleans I [27], Valhalla I [28] und Vienna I [19]. In drei Familien wurde eine Kombination von gehäuften Spontanaborten mit exzessiven Blutungen post partum beobachtet [11,14,19]. Bei 4 Familien bestanden Hypodysfibrinogenämien [11,20,21,25].

Trotz der Strukturaufklärung von über 80 genetisch abnormen Fibrinogenen sind die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion weiterhin unklar. So kann eine Mutation mit identischem Aminosäureaustausch entweder eine Blutungsneigung oder eine Thromboseneigung zur Folge haben, jedoch auch klinisch asymptomatisch verlaufen [3]. Dies trifft auch für das gehäufte Vorkommen von Spontanaborten zu. Zwar fanden sich bei 6 von den 10 beschriebenen Familien molekulare Veränderungen am A α -Locus (Aminosäureaustausch in Position 16), jedoch war eine Abortneigung bei 36 anderen Familien mit demselben Defekt nicht vorhanden [7].

Konzentrationsänderungen der Gerinnungsfaktoren während der Schwangerschaft sind bekannt [29,30]. Die Fibrinogenkonzentration kann zum Zeitpunkt der Entbindung fast das Doppelte des Wertes vor der Schwangerschaft betragen. Ein entsprechendes Verhalten konnte auch bei unserer Patientin beobachtet werden. Der durch die Schwangerschaft induzierte temporäre Fibrinogenanstieg, der zum Zeitpunkt der Geburt etwa 1 g/l betrug, wurde anscheinend durch die Synthese von normalem, funktionell intaktem Fibrinogen und nicht durch die Synthese von einem funktionell gestörten Dysfibrinogen hervorgerufen. Hierfür spricht die quantitativ annähernd gleiche Erhöhung der Fibrinogenkonzentrationen bei Bestimmung mit der Clauss-Methode und der Biuretmethode bei Verkürzung von Thrombinzeit und Reptilasezeit.

Unterstützend für diese Annahme sind weiterhin die Beobachtungen bei den Versuchen zur Hitzedenaturierbarkeit des Fibrinogens. Vor der Schwanger-

schaft betrug das hitzedenaturierbare Fibrinogen als Ausdruck einer abnormen Hitzestabilität des Dysfibrinogens nur 5 μ l (Methode nach Schulz). Zum Zeitpunkt der Entbindung erhöhte sich die denaturierbare Fibrinogenkonzentration auf 20 μ l und zeigte hiermit das Vorhandensein eines Fibrinogens mit normaler, d.h. geringerer Hitzestabilität an. Die Erhöhung des hitzedenaturierbaren Fibrinogens um 15 μ l korreliert gut mit der beobachteten Fibrinogenerhöhung um 1 g/l.

Dieselbe Unkenntnis wie bei den molekularen Struktur-Funktions-Beziehungen besteht auch hinsichtlich der Wirkung prophylaktischer Maßnahmen bei Patientinnen mit Dysfibrinogenämie während der Schwangerschaft. So ist auch die Wirksamkeit der von uns durchgeführten Liegekur mit Cerclage im Hinblick auf den Erhalt der Schwangerschaft nicht eindeutig zu belegen. Obwohl Fibrinogen für die Placentainsertion von Bedeutung ist, sollte man mit einer Substitution während der Schwangerschaft zurückhaltend sein [31]. Hierfür spricht auch die relativ geringe Anzahl der Dysfibrinogenämfamilien mit gehäufter Abortneigung. In ähnlicher Weise ist auch das Blutungsrisiko während und nach der Geburt zu beurteilen.

Anscheinend verhindert die Synthese intakten Fibrinogens im 3. Trimenon der Schwangerschaft außergewöhnlich starke Blutungen. Da jedoch nicht bekannt ist, inwieweit diese Erscheinung generell zutrifft, sollten Patientinnen mit Dysfibrinogenämie während der Schwangerschaft und postpartal gerinnungsanalytisch überwacht werden, um mögliche Komplikationen zu erkennen und gezielt therapieren zu können.

Literatur

1. Henschen AH, Krieglstein KG, Baumann RE, Pirkle HC. Normale und abnormale Varianten des humanen Fibrinogens. In: Landbeck G, Scharrer I, Schramm W, editors. 22. Hämophilie-Symposium Hamburg. Berlin-Heidelberg (Deutschland): Springer, 1992:163-73.
2. Henschen AH. Human fibrinogen-structural variants and functional sites. *Thromb Haemost* 1993;70:42-7.
3. Henschen AH. Fibrinogen-Varianten: Biochemie, Molekularbiologie und Diagnostik. *Hämostasologie* 1994;14:184-9.
4. Koopman J, Haverkate F. Hereditary variants of human fibrinogens. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. *Haemostasis and Thrombosis*. Edinburgh (UK): Churchill Livingstone, 1994:515-29.
5. Beck EA, Furlan M. Variants of human fibrinogen. Bern (Schweiz): Hans Huber Publishers, 1984:65-130.
6. Ebert RF. Index of variant human fibrinogens. Boston (USA) CRC Press, 1991.
7. Ebert RF. Dysfibrinogenemia: an update and review of the literature. *Thromb Haemost* 1993;69:1296.
8. Meyer M, Schellenberg I, Vogel G, Bischoff I. A new genetic fibrinogen variant (fibrinogen Erfurt I) structurally characterized by an abnormal B β -chain and present both in plasma and platelets. *Thromb Haemost* 1988;59:138-42.
9. Lutze G, Urbahn H. Fibrinogen Magdeburg I - ein neues hereditäres Dysfibrinogen. *Z med Lab diagn* 1987;28:378-84.
10. Aguercef M, Anner R, Ritschard J, Nydegger U, Soria J, Bou-

- vier C.A. Syndromes of congenital and familial dysfibrinogenemia. *Pediatric* 1972;27:317-23.
11. Gralnick HR, Collier BS, Fratantoni JC, Martinez J. Fibrinogen Bethesda III: A hypodysfibrinogenemia. *Blood* 1979;53:28-46.
 12. Carrell N. Functional defects in abnormal fibrinogens. In: Henschen A, Hessel B, Mc Donagh J, Saldeen T editors. *Fibrinogen-Structural Variants and Interactions*. Berlin (Deutschland): Walter de Gruyter, 1985:237-46.
 13. Furlan M, Bögli C, Hofer A, Bouvier C A, de Moerloose P. Fibrinogen Geneva, a new case of A α 16Arg \rightarrow Cys dysfibrinogenemia. *Blood Coag Fibrinol* 1990;1:139-44.
 14. Miyashita C, Schwamborn J, von Blohn G, Wenzel E, Hellstern P. Preliminary report concerning two new cases of congenital dysfibrinogenemia (Homburg II and Homburg III). In: Henschen A, Hessel B, Mc Donagh J, Saldeen T editors. *Fibrinogen-Structural Variants and Interactions*. Berlin (Deutschland): Walter de Gruyter, 1985:237-46.
 15. Galanakis DK, Henschen A, Schulbach W, Lord S, Al-Mondhry H. Determination of abnormal structure and heterozygosity by amplification of genomic DNA using the polymerase chain reaction and by amino acid sequence analysis. In: Matsuda M, Iwanaga S, Takada A, Henschen A editors. *Fibrinogen 4. Current Basic and Clinical Aspects*. Amsterdam (Niederlande): Elsevier Science Publ. 1990:173-8.
 16. Soria J, Soria C, Hedner U, Nilsson I M, Bergqvist D, Samama M. Episodes of increased fibronectin level observed in a patient suffering from recurrent thrombosis related to congenital hypodysfibrinogenemia (fibrinogen Malmö). *Br J Haematol* 1985;61:727-38.
 17. Soria J, Soria C, Samama M, Poirot E, Kling C. Fibrinogen Troyes-fibrinogen Metz. Two new cases of congenital dysfibrinogenemia. *Thromb Diath Haemorrh* 1972;27:619-33.
 18. Southan C, Thompson E, Lane DA. Direct analysis of plasma fibrinogen-derived fibrinopeptides by high-performance liquid chromatography: investigation of nine congenital fibrinogen abnormalities. *Br J Haematol* 1987;65:469-73.
 19. Thaler E, Niessner H, Lechner K. Fibrinogen Vienna I: Gerinnungsphysiologische und biochemische Studien. *Acta Med Austr* 1976;3:148-9.
 20. Exner T, Barber S, Sage RE, Kronenberg H. Fibrinogen Adelaide: a familial hypodysfibrinogenemia associated with abnormal α -chains. *Br J Haematol* 1984;56:95-106.
 21. Ebert RF, Bell WR. Fibrinogen Baltimore II: congenital hypodysfibrinogenemia with delayed release of fibrinopeptide B and decreased rate of fibrinogen synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:7318-22.
 22. Vila V, Reganon E, Aznar J, Navarro G, Salas M. Fibrinogen Barcelona I. Congenital dysfibrinogenemia characterized by defective release of fibrinopeptide A and fibrinogen degradation products. *Thrombos Res* 1987;45:437-49.
 23. Krause WH, Heene DL, Lasch HG. Congenital dysfibrinogenemia (fibrinogen Giessen). *Thromb Diath Haemorrh* 1973;29:547-61.
 24. Dempfle CE, Henschen A (1990) Fibrinogen Mannheim I - Identification of an A α 19 Arg \rightarrow Gly substitution in dysfibrinogenemia associated with bleeding tendency. In: Matsuda M, Iwanaga S, Takada A, Henschen A, editors. *Fibrinogen 4. Current Basic and Clinical Aspects*. Amsterdam (Niederlande): Elsevier Science Publ. 1990:159-66.
 25. Dempfle CE, Kirschstein W, Watzlawick H, Brossmer R, Simianer S, Harenberg J, Heene DL. Hypodysfibrinogenemia with impaired fibrin polymerization associated with excessive postpartum bleeding: Fibrinogen Mannheim II. *Thromb Haemostas* 1989;62:159.
 26. Fuchs G, Egbringer R, Havemann K. Fibrinogen Marburg. A new genetic variant of fibrinogen. *Blut* 1977;34:107-18.
 27. Andes W A, Chavin S I, Beltran G, Stuckey W J. Fibrinogen New Orleans: hereditary dysfibrinogenemia with an A α -chain abnormality. *Thromb Res* 1982;25:41-50.
 28. Lerner RG, Galanakis DK, Nelson JC, Franco P. Fibrinogen Valhalla: A bleeding disorder with defective fibrinopeptide B release. *Blood* 1986;68(Suppl):336.
 29. Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD editors. *Haemostasis and Thrombosis*. Edinburgh(UK): Churchill Livingstone, 1994.
 30. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade T W. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemostas* 1984;52:176-82.
 31. Heidegger H, Spannagel M, Schramm W. Geburtshilfliches Management bei Dysfibrinogenämie. *Geburtsh und Frauenheilk* 1990;50:365-7.

Irene Guggenmoos-Holzmann/Klaus Wernecke

Medizinische Statistik

**Blackwell
Wissenschaft**

1995. XI, 220 Seiten mit 61 Abbildungen und 71 Tabellen. 17 x 24 cm. Broschiert.
DM 48,-/öS 355,-/sFr 48,- ISBN 3-89412-213-7

Dieses Buch ist eine Handreichung für Doktoranden der Medizin, Kliniker, niedergelassene Ärzte und andere an medizinischen Forschungsergebnissen Interessierte.

Es stellt praxisorientiert die Fehler und Fallstricke bei der Anwendung statistischer Methoden in der Medizin dar und erklärt anhand von Beispielen die formalen Grundbegriffe der Medizinischen Statistik. Es führt darüber hinaus in die speziellen methodischen Konzepte ein, die einer Einschätzung der Prognose, einer Beurteilung der Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen und einer Bewertung der Güte diagnostischer Verfahren zugrunde liegen.

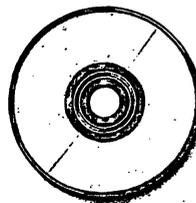
Die umfassende Abhandlung der einzelnen Themenbereiche befähigt den Leser schon in der Planungsphase wissenschaftlicher Studien die Auswertungsmöglichkeiten der zu erhebenden Daten und die voraussichtlichen Ergebnisse einzuschätzen.

Das Buch ermöglicht den Einstieg in die Materie, bietet aber auch dem bereits in der Medizinischen Statistik Erfahrenen ergänzende neue Aspekte.

Dieses Buch ist auch als CD-ROM-Version erhältlich:

*Volltextrecherche – direkt vom Register
zum entsprechenden Begriff im Text*

Preis: DM 48,-/öS 379,-/sFr 48,-
Bestellnummer 266



Preisstand: 1. März 1996

Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin · Wien

Kontrastreiche Bilder in Farbe

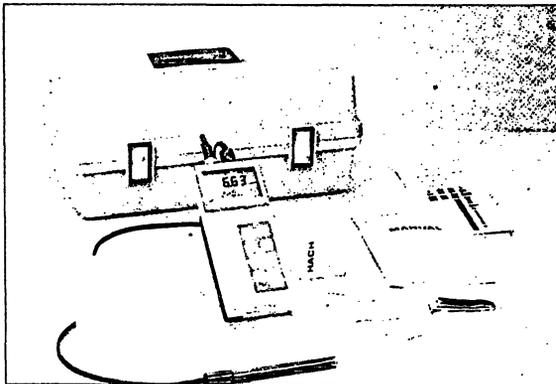
Echting, 31. Januar 1996 – Mit KS Fish stellt Kontron Elektronik ein einfach zu handhabendes Softwaretool vor, das die Signalauswertung in der Chromosomenanalyse erheblich vereinfacht. Das Programm zur Bilddigitalisierung und -manipulation ist eine kostengünstige Alternative zur zeitaufwendigen konventionellen Methode der Bildfotografie und bietet zahlreiche Filterfunktionen, Möglichkeiten zur Kontrastverstärkung, Belichtungseinstellung und Farbkomposition online am Kontrollbildschirm. Das Ergebnis sind Bilder in ausgezeichneter Qualität, die mittels Bildverarbeitungsprogramm wie KS 400 von Kontron Elektronik sofort weiterverarbeitet und archiviert werden können.

Neues tragbares pH-Meter mit Autokalibrierung und Auflösung bis 0,01 pH

Das neue, tragbare pH-Meßgerät, Modell EC10, von HACH arbeitet mit automatischer Pufferkennung, automatischer oder manueller Temperaturkompensation, automatischer Berechnung und Anzeige von Elektrodensteilheitswerten nach einem einfachen Ein- oder Zweipunkt-Autokalibrierverfahren.

Das widerstandsfähige, mikroprozessorgesteuerte Gerät hat ein spritzwassergeschütztes Gehäuse mit einem Formgriff zur ergonomischen Benutzung als Handgerät, eine integrierte Elektrodenhalterung und ein großes LCD-Display, das Hinweise zur Benutzerführung und komplette Meßdaten, d. h. gleichzeitige Meßwerte von pH oder mV und Temperatur, anzeigt. Das Meßgerät eignet sich für eine Vielzahl von Feldbestimmungen sowie routinemäßigen Laborarbeiten, ist kostengünstig und zeigt auf dem Display an, wann ein stabiler Meßwert erreicht ist.

Das EC10 arbeitet in einem pH-Bereich von -2,00 bis 19,99, einem mV-Bereich von -1600 bis 1600 und einem Temperaturbereich von -5 bis 105 °C. Die Genauigkeit liegt für den pH-Wert bei $\pm 0,02$, für mV bei $\pm 0,2$ und für die Temperatur bei $\pm 1,0$ °C. Das Gerät



EC10 – Tragbares pH-Meter mit Autokalibrierung und Auflösung bis 0,01 pH von HACH.

wird in einem haltbaren Tragekoffer komplett mit Batterie, Probenbehältern, Kalibrierpuffern (4.0 und 7.0), Bechergläsern und einer Betriebsanleitung geliefert. Das EC10 ist entweder mit einer Hach One[®], Kombinations-pH-Elektrode mit frei fließender Referenzverbindung oder einer konventionellen Kombinations-pH-Elektrode lieferbar. Als Sonderzubehör werden ein Elektrodenständer, ein elektromagnetisches Rührgerät und ein Netzteil angeboten.

Auf das Meßgerät wird eine Garantie von 18 Monaten gewährt; für Elektroden gilt eine Garantiezeit von 6-12 Monaten, je nach Modell.

Weitere Informationen erhalten Sie bei Ihrer zuständigen HACH Generalvertretung in Deutschland:

RADIOMETER GMBH

Geschäftsbereich Analytik

Produktgruppe HACH

Linsellesstr. 142

D-47877 Willich

Tel: 0 21 54/818-0, Fax: 0 21 54/818-143

Selisa – Rheumafaktor IgA, IgM und IgG

...erhöhte diagnostische Sensitivität bei der Diagnose rheumatischer Erkrankungen.

Die Bestimmung der Rheumafaktoren gehört zu den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) bei der Diagnose rheumatischer Erkrankungen. Mit den Routine-Methoden wie Latex, Waaler Rose oder der Nephelometrie werden nur die Rheumafaktoren der Immunglobulin-Subklasse IgM erfaßt. Mit der Entwicklung einer ELISA-Technologie ist es nun möglich, die Rheumafaktoren der Immunglobulinklassen IgA und IgG zu bestimmen und deren klinische Bedeutung bei rheumatischen Erkrankungen zu untersuchen.

Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, daß in einem definierten RF-IgM unauffälligen RA- und SLE-Patientenkollektiv RF-IgA und IgG positive Seren nachgewiesen werden, die bei alleiniger Bestimmung des RF-IgM unauffällig geblieben wären (Teilergebnis aus der Publikation von Mogk, Weise Welcker, Oppermann und Helmke: Bedeutung der RF-Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM in der Diagnostik rheumatologischer und immunologischer Erkrankungen; Klin. Labor 1995, S. 885-891).

Somit steht Ihnen mit den SELISA-RF Assays ein Testsystem zur Reduktion „falsch“ negativer Ergebnisse zur Verfügung. Die Tests zeichnen sich durch einfaches Handling, kurze Inkubationszeiten von nur 70 Minuten sowie Kontrollen für Ihre Qualitätssicherung aus.

Byk-Sangtec Diagnostica

von Hevesy-Straße, D-63128 Dietzenbach

Tel.: 0 60 74/40 10, Fax: 0 60 74/40 12 09