

Faktor XI und XII

Bezeichnung

Gerinnungsfaktor VIII-Aktivität

Synonym

Siehe bei den einzelnen Faktoren.

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

Gemeinsam mit Präkallikrein, High-Molekular-Weight-Kininogen (HMWK) bilden FXII und FXI die Kontaktfaktoren am Anfang der Aktivierungskaskade des intrinsischen Systems. Der Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen aktiviert dieses System. In vitro sind das z.B. Kaolin, Silizium, Ellagsäure; in vivo wahrscheinlich Proteoglykane der freigelegten Gefäßwand und RNA. Die genau Aktivierung in vivo ist umstritten ebenso wie der Umstand ob es das intrinsische System als eigenständiges System überhaupt gibt. Möglicherweise ist die Umhüllung von Bakterien mit auf den Mechanismus der Kontaktaktivierung zurück zu führen.

FXII:

FXII ist das Proenzym des Serinprotease FXIIa und ist auf dem Chromosom 5q33 kodiert. FXII wird in der Lebersynthetisiert. Im Zuge der Aktivierung wird FXIIa in immer weitere Fragmente gespalten welche alle das aktive Zentrum behalten.

Die Aktivierung erfolgt durch:

- Negativ geladene Oberflächen.
- FXIIa (Autoaktivierung).
- Kallikrein, welches die Komplementkaskade initiieren kann
- Trypsin, Plasmin.
- Polyphosphate (z.B aus den dense Granulas der Thrombozyten).
- Amyloid-Protein.

FXIIa aktiviert:

- Präkallikrein zu Kallikrein (welches dann Kininogen zu Bradykinin spaltet).
- Sich selbst
- FXI zu FXIa.
- Plasminogen zu Plasmin

FXa wird inaktiviert durch den C1Inhibitor.

FXIIa kann durch Kallikrein zu β -FXIIa aktiviert werden, welches C1q der Komplementkaskade aktiviert.

Eigenschaften des Faktor XII	Proenzym der Serinprotease Faktor XIIa. Wird durch FXIIa, Kallikrein, Plasmin, negative Oberflächen und Trypsin aktiviert und C1Inhibitor inaktiviert. β -Globulin
Molekulargewicht	MW 80000 D.
Plasmakonzentration	31,8 mg/l, bzw. 70%- 120%, bzw. 0,7-1,2 E/ml.
Halbwertszeit und Syntheseort	40-50h. Nicht sicher bekannt: Leberzelle, RES, Milz und Niere.

Das Synonym für den Faktor XII ist Hagemann-Faktor. Mangel, mit autosomal rezessiven Erbgang, ist mit 5% der angeborenen Koagulopathien relativ häufig; ein Moleküldefekt ist hingegen selten. Der Defekt äußert sich klinisch in keiner Blutungs- oder Thromboseneigung, aber meist in einer extrem verlängerten aPTT (>80 Sekunden). Bei extrem verminderte FXII-Aktivitäten (< 1%) können möglicherweise bei älteren Patienten mit gehäuften Thrombosen gerechnet werden.

Obwohl ein Teil des FXII in der Leber synthetisiert wird, führt eine Leberinsuffizienz nicht zu einem Faktor XII-Mangel. Hingegen ist bei Amyloidose der Faktor XII meist gemeinsam, möglicherweise durch Aktivierung durch das Amyloidprotein, gemeinsam mit dem FX erniedrigt. Ein nephrotisches Syndrom führt ebenfalls durch den renalen Proteinverlust zu einer Verminderung der FXII-Aktivität In der Dilutionskoagulopathie kommt es zu einem Faktor XII Mangel, in der Sepsis kommt es zu einer Senkung der Aktivität des Faktor XII durch Inaktivierung durch den C1Inhibitor, die Antigenkonzentration bleibt allerdings durch diese Inaktivierung erhalten. Inhibitoren gegen Faktor XII sind möglich, aber extrem selten.

Erhöhungen der FXII-Aktivität werden nur bei zu langer Stauung, Schwangerschaft und der Einnahme von Ovulationshemmern gesehen.

FXI:

Faktor FXI ist das Proenzym der Serinprotease FXIa, welche in Gegenwart von Calcium und Phospholipiden FIX zu FXa aktiviert. FXI ist im Gen 4q35 und wird in der Leber synthetisiert und ist in Plättchen enthalten. Im Blut ist FXI an HMWK gebunden, welches die Bindung an negativ geladenen Oberflächen, besonders der Phospholipidoberfläche von aktivierten Plättchen, ermöglicht. FXIa aktiviert ebenfalls den TAFI (Thrombin activable fibrinolysis inhibitor) und sich selber.

Die Aktivierung erfolgt durch:

- FXIIa.
- FXIa, also durch sich selbst.
- Thrombin. Diese Rückkopplung durch Thrombin ist für die Rolle des FXI im Gerinnungssystem ausschlaggebend. Einerseits erklärt sie warum ein FXII-Mangel ohne Konsequenzen für die Gerinnung ist und andererseits die Funktion des intrinsischen Systems in der Gerinnungskaskade erklärt: Die geringen Mengen Thrombin welche durch das extrinsische System über den FVIII/Tissue-Faktor-Komplex gebildet werden verstärken sich selber über den FXI und VIII des intrinsischen Systems. In der neueren Betrachtungsweise des Gerinnungssystems das extrinsische System als „Starter-System“ und das intrinsische System als „Booster-System“ gelten.

Die Inaktivierung erfolgt durch:

- Antithrombin.
- Alpha-1-Antitrypsin (ca. 2/3 der Inhibitor-Wirkung).
- Alpha-2-Antiplasmin
- Plasmininhibitor.
- C1Inhibitor.
- Protein-Z abhängige Proteaseinhibitor (ZPI).

Eigenschaften des Faktor XI	Proenzym der Serinprotease Faktor XIa. Wird durch FXIIa, Thrombin, FXIa aktiviert und durch C1Inhibitor, Antithrombin Plasmininhibitor, Alpha1-Proteinaseinhibitor und ZPI inaktiviert. Gamma-Globulin.
Molekulargewicht Plasmakonzentration	MW 160000 D 4-6 mg/l, bzw. 70%- 120%, bzw. 0,7-1,2 E/ml. (Plättchen sind zusätzlich FXI haltig)
Halbwertszeit und Syntheseort	Ca 52 h. Leberzelle

Das Synonym für den FXI ist Plasmathrombin Antecedant bzw. Rosenthal-Faktor. Eine angeborene Verminderung des FXI ist selten und vornehmlich an ethnische Gruppierungen gebunden (Japaner, Ashkenasim) und wird dann Hemophilie C genannt. Die spontane Blutungsneigung ist selbst bei schwerem Faktor XI-Mangel gering. Bei Eingriffen in Plasminogenaktivator reichem Gewebe, wie z.B. Schleimhäuten können dann jedoch auch bei Aktivitäten unter 40% schwere Blutungen auftreten. Wobei Aktivitäten über 40% meist als ausreichend angesehen werden; generell korreliert die Höhe der Aktivität schlecht mit der Blutungsneigung. Die Blutungsneigung kann durch andere Defizite verstärkt, z.B von Willebrand-Faktor, oder kompensiert werden, z.B. FV-Leiden. Erhöhte FXI-Aktivitäten (> 120%) sind mit einer höheren Schlaganfallrisiko assoziiert, wohin gegen niedrige Aktivitäten vor Schlaganfällen schützen sollen. Dieses mag durch die höhere Thrombusinstabilität bei FXI-Mangel bedingt sein. Inhibitoren sind beschrieben, aber selten und treten meist bei Autoimmunkrankheiten aber auch bei Neoplasien auf. Bei Einschränkung der Lebersyntheseleistung kann die FXI-Aktivität bis auf 40% vermindert sein. Ebenso wie alle Faktoren kann FXI in der Dilutionsthibropathie und Amyloidose vermindert sein. Erhöhte Aktivitäten treten bei langer Stauung auf. Unter Ovulationshemmern sind die Aktivitäten nur geringfügig erhöht.

Indikation

Abklärung einer verlängerten aPTT.
Abklärung eines kombinierten angeborenen Faktorenmangels.

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.
Die Proben müssen schnellstmöglich in das Labor gebracht werden

Einflussfaktoren:

Nach 2 Stunden Inkubation bei 37 Grad Celsius absinken der Aktivität auf < 4%.
Angeronene Probe, bzw. Aktivierung der Gerinnung durch traumatische Blutabnahme (Erhöhung).

Ovulationshemmer erhöhen die FXI Aktivität nur leicht. FXII wird durch Schwangerschaft und Ovulationshemmer erhöht.

Die Amyloidose führt durch Verbrauch zu einer Verminderung beider Faktoren.

Im nephrotischem Syndrom ist die Aktivität des FXII erniedrigt.

Stress bei der Blutabnahme.

Störfaktoren:

Therapeutische Dosen von Hirudin oder anderen direkten Thrombin-Inhibitoren führen zu einer fälschlich erniedrigten Faktoren-Aktivität.

Einheit

%

Probenmaterial

Citrat-Plasma, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Referenzbereiche

- FXII und XI: 70-120%
- Für eine regelrechte Gerinnung sollte die Aktivität von FXI über 40% liegen.

Ursachen einer erniedrigten Aktivität:

Angeborene Ursachen/Erkrankungen:

- Der angeborene Mangel des FXI führt zur Hämophilie-C.
- Der angeborenen Mangel an F-XII hat keine Konsequenzen.

Erworbene Ursachen (selten):

- Synthesestörung: Leichter Faktor-VIII-Abfall infolge Asparaginasetherapie, meist auf circa 60%.
- Umsatzstörungen: Verbrauchs- und Dilutionskoagulopathie, Amyloidose sowie nephrotisches Syndrom
- Inhibitoren: Gegen Faktor XI oder XII gerichtete Hemmkörper können als Autoantikörper gebildet werden, sind aber selten.

Ursachen einer erhöhten Aktivität:

Zu lange Stauung, Ovulationshemmer bei FXI und XII; Schwangerschaft bei FXII.

Methode/Meßverfahren/Gerät

Clotting Test am Gerät BCS der Firma Siemens. Mit Mangelplasma und aPTT-Reagenz (Pathromptin-SL) der Firma Siemens

Analysenfrequenz

I. d. R. 1 x pro Woche.

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Monagle P., Ignjatovic V., Barnes C., Newall F., Campbell J., Savoia H., Furmedge J.. Reference ranges for hemostatic parameters in children. Journal of Thrombosis and Haemostasis. Volume 1; Suppl.1 2003 Abstract p0076

2. Stefan Kuhle, M.D., Christoph Male, M.D., M.Sc., and Lesley Mitchell, M.Sc.; Developmental Hemostasis: Pro- and Anticoagulant Systems during Childhood; SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS/VOLUME 29, NUMBER 4 2003

3. Alvin H. Schmaier; The elusive physiologic role of Factor XII; The Journal of Clinical Investigation; Volume 118 Number 9 September 2008; 3006-3009.
4. Felicitas Müller, Novel Roles for factor XII-driven plasma contact activation system Curr Opin. Hematol. 15:516-521. 2008.
5. David Galiani. Activation of Factor IX by Factor Xia. TCM Vol 10. No.5 198-204. 2000
6. Paula H.B. Bolton-Maggs. Factor XI Deficiency and its Mangement. Volume 6, Supplement 1, July 2000 , pp. 100-109(10).
7. Paula H.B. Bolton-Maggs .Factor XI deficiency—resolving the enigma? Hematology, Jan 2009; 2009: 97 - 105.
8. Barthels Depka; Das Gerinnungskompndium 2002, 461-475

DIN 58910

Empfehlungen des "American College of Chest Physicians" - Chest 1995: 114: 339-764.

QDS, The Quality of Diagnostic Samples, www.diagnosticsample.com, Zugang über www.dgkl.de
(Daten zur Haltbarkeit der Probenmaterialien)

© 2017 Universitätsklinikum Ulm