

Rudolf Marx

1912 - 1990

Erforschung der Blutstillung als Lebensaufgabe

Wolfgang Schramm

Schillerstr. 40, 80336 München

W.Schramm@med.uni-muenchen.de

LMU Zentrum Seniorenstudium, München 18.12. 2013

Geschichte

Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie

- „Blut ist nicht ein Ding allein“
- „Blut ist ein ganz besonderer Saft“
J.W.v. Goethe
- Virchow`sche Trias: 1856 Veränderungen der
Gefäßwand, Blutströmung, Blutzusammensetzung
- Ritter v. Nußbaum 1880 Lokale Blutstillung und
„Restaurierung / Substitution“
- Rudolf Marx 1953 Hämostaseologie
Lehre vom Stehen und Steckenbleiben des Blutes
- Blutung / Bluter / Hämophilie schon im Talmud erwähnt

Geschichte

Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie

- „Blut ist nicht ein Ding allein“
Galenos von Pergamon 180 n. Chr
- „Blut ist ein ganz besonderer Saft“
J.W.v. Goethe
- Virchow`sche Trias: 1856 Veränderungen der
Gefäßwand, Blutströmung, Blutzusammensetzung
- Ritter v. Nußbaum 1880 Lokale Blutstillung und
„Restaurierung / Substitution“
- Rudolf Marx 1953 Hämostaseologie
Lehre vom Stehen und Steckenbleiben des Blutes
- Blutung / Bluter / Hämophilie schon im Talmud erwähnt



**Münchener
Mediziner**

Rudolf Marx
(1912 – 1990)

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- Lebenserwartung bei Hämophilie
- Vitaminologisch-Ernährungsphysiolog. Untersuchungen
- Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, DHG, DTG
- Organisator von Symposien
- Patienten – Arzt - Beziehung

Lebenslauf.

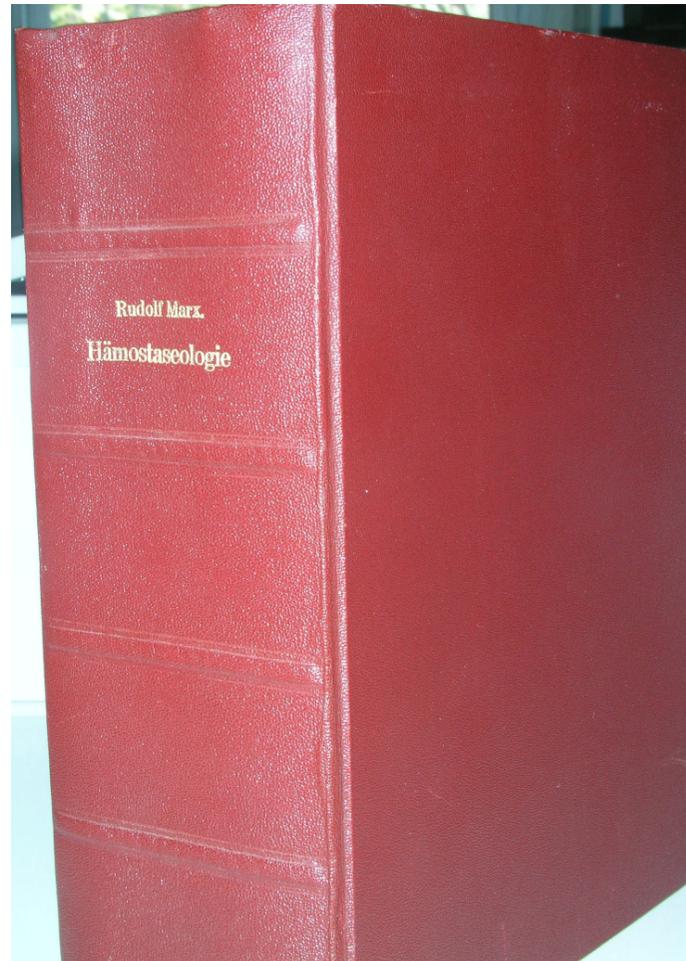
Am 22. Mai 1912 wurde ich in Landstuhl in der Rheinpfalz als Sohn des Arztes Dr. Josef Marx und seiner Ehefrau Maria Josefine, geb. Weiner, geboren. In Landstuhl besuchte ich die Volksschule und die Lateinschule, anschließend in Kaiserslautern das humanistische Gymnasium, das ich im Frühjahr 1932 absolvierte. Die ersten 5 Semester studierte ich an der Universität München, wo ich auch im Herbst 1934 das Physikum bestand. Je ein klinisches Semester verbrachte ich an den Universitäten Freiburg i.Br. und in Berlin. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 18. Dezember 1937 in München. Im Januar und Februar 1938 arbeitete ich im physiologisch-chemischen Laboratorium der 1. Medizinischen Universitätsklinik München und war dann bis 1. Oktober 1938 als Medizinalpraktikant an der 1. Medizinischen Universitätsklinik München (Vorstand: Professor Dr. W. S t e p p). Seit 1. Oktober 1938 bin ich als Medizinalpraktikant an der Dermatologischen Universitätsklinik (Vorstand: Professor Dr. J. M a y r) tätig.

Prof. Dr. Rudolf Marx

22.05.1912 – 19.01. 1990

- 1937 Staatsexamen in München
- 1938 Medizinalpraktikant in der 1. Med. Klinik / klin. chem. Labor
- 1936-1939 Promotion „Pectin, Blutgerinnung und Blutstillung“
- April 1940 Pathologisches Institut, chem. Abtlg. Thalkirchnerstr.
- 1940 Erster Hämophiliepatient
- 1941-1942 Wehrdienst, Kriegslazarett in Russland
- 1941-1946 Pathologisches Institut, chem. Abtlg. Thalkirchnerstr,
Vitaminologisch-Ernährungsphysiologische Studien
i.A. des Reichsforschungsrates
- 1948 Volontär in der 1. Med. Klinik Ziemssenstr. 1
- 1949 Klinisches Labor in der 1. Med. Klinik
- 1953 Hämostaseologische Ambulanz
- **1953 Habilitationsschrift „Hämostaseologie“**

Habilitationsschrift Prof. Rudolf Marx, 1953



Beitrag zum Thema Hämostaseologie=Studien
in der Zeit von 1948 bis 1981
von R.Marx

I Der Hämostaseologiebegriff - Definition einer interdisziplinären
Wissenschaft.

Der terminus technicus Hämostaseologie wurde in der 1.Med.Univ.Klinik in München bei der Synopsis abgeschlossener und geplanter Untersuchungen von mir zuerst definiert und weiter angewendet und als Thema für meine Habilitationsschrift (1953) gewählt.

Als Hämostaseologie wurde " die Wissenschaft vom Stehen-und Steckenbleiben des Blutes " bezeichnet. Später wurde der Definition noch " im biopositiven und bionegativen Sinne " hinzugefügt. Das wissenschaftliche Forschungsgebiet sollte alles umfassen, was mit der Blutgerinnung, der Fibrinolyse und der Retraktion , sowie den Thrombozyten zusammenhängt - quer durch die Einzeldisziplinen der Medizin - näherhin klinisch das Gebiet der Blutungskrankheiten und Blutungszuständen, das Gebiet der Thromboembolien und auch der Relationen der Stasis im engeren, hämodynamischen Sinne dazu und die Enzymalterationen dabei.

1953 wurde damit ein großes, für die Therapie der Haupttodesursachen in den civilisierten Ländern wichtiges Forschungsgebiet angesprochen. Später wurde von Prof. Schröer (Physiolog. Institut Münster i. W.) und von y. Boroviczenys Geschichte der Hämatologie, sowie von Prof A.Vélez - Orozco (span. Hospital in Mexiko) und vom Redaktionkomitee der von mir 1980 angeregten Seminarzeitschrift Hämostaseologie zu dieser Begriffsbildung berichtet.

Hämostaseologie

Wozu brauchen wir ein Blutstillungssystem?

Hämostase = Blutstillung



System zur Aufrechterhaltung der
vaskulären Integrität



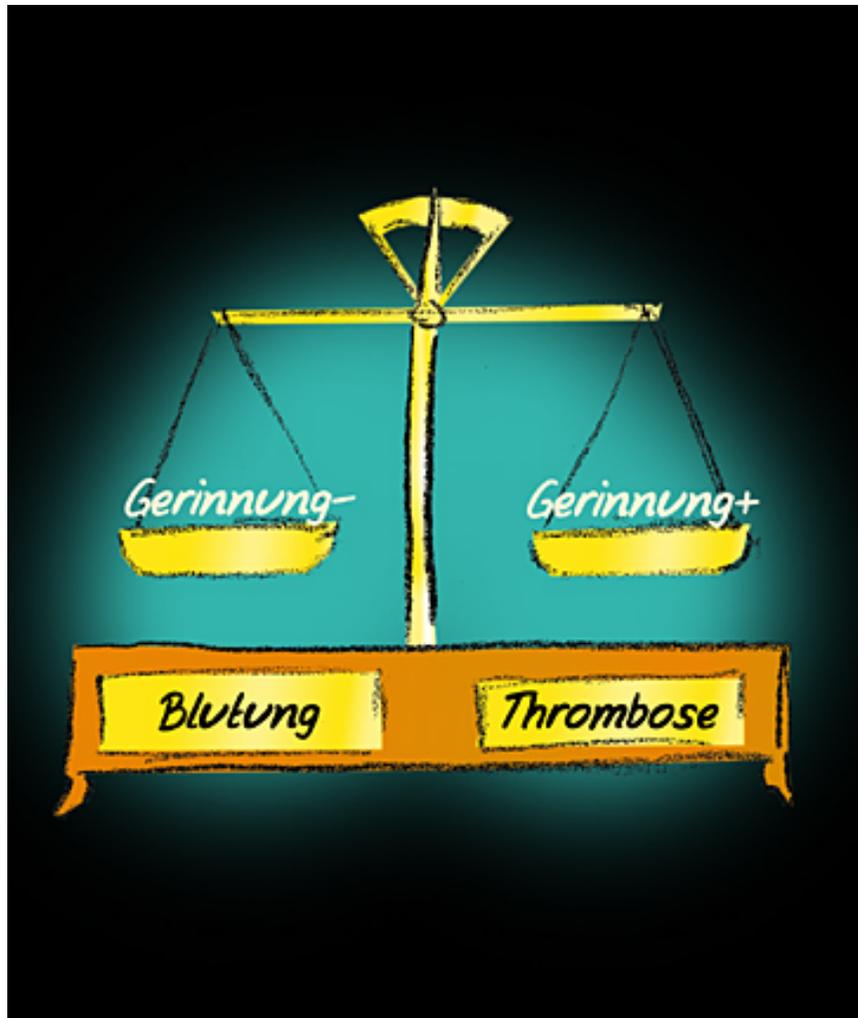
schneller und effektiver
Verschluss von Gefäßverletzungen

Die Hämostaseologie ist die Lehre von der Blutstillung, d.h. vom „Stehen und Steckenbleiben des Blutes“ (R. Marx)

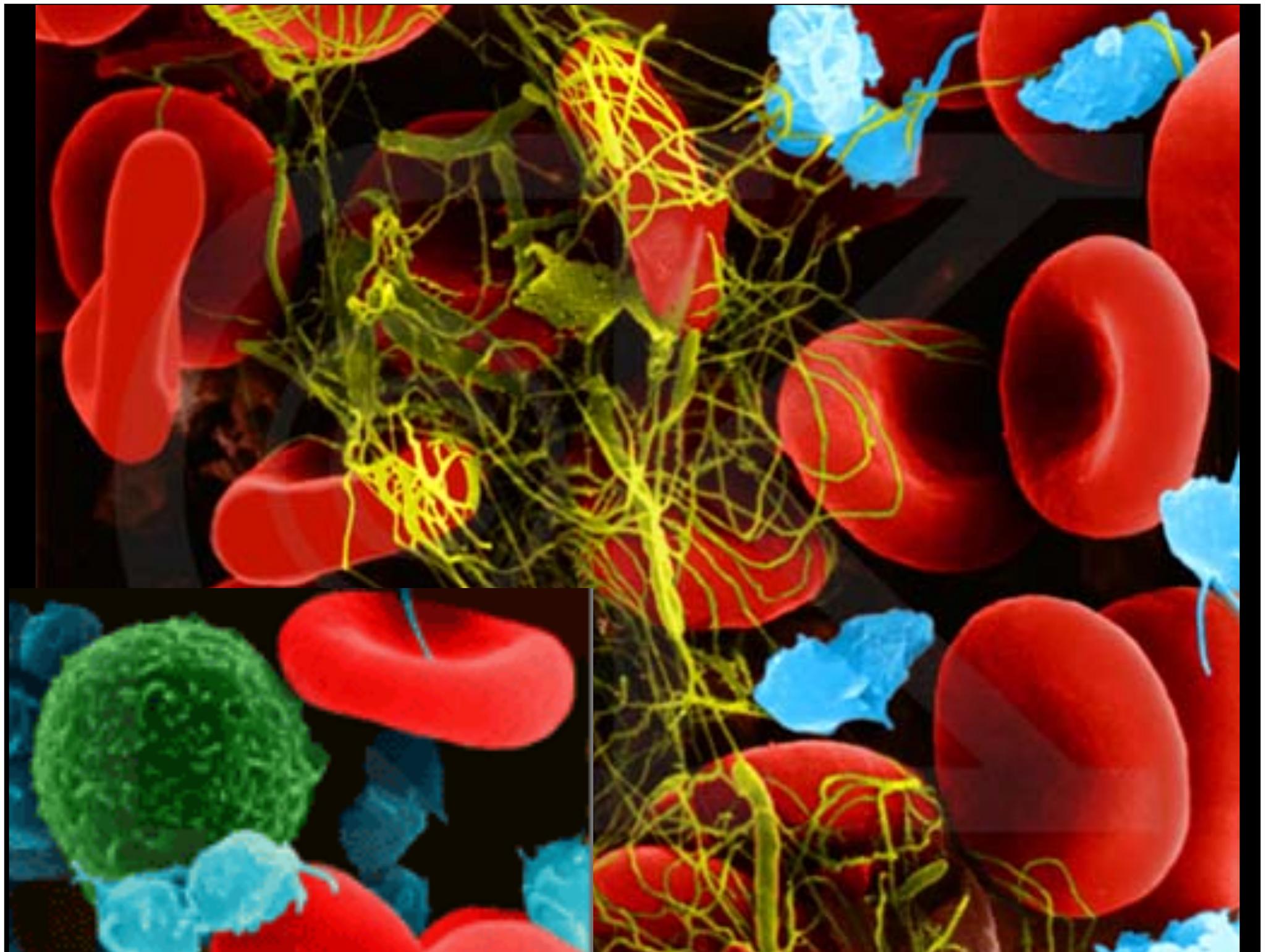


Sie beruht auf komplexen Wechselwirkungen zwischen dem Gefäß, den Gerinnungsfaktoren (Enzyme aus dem Blut) und den Blutzellen (v.a. Thrombozyten).

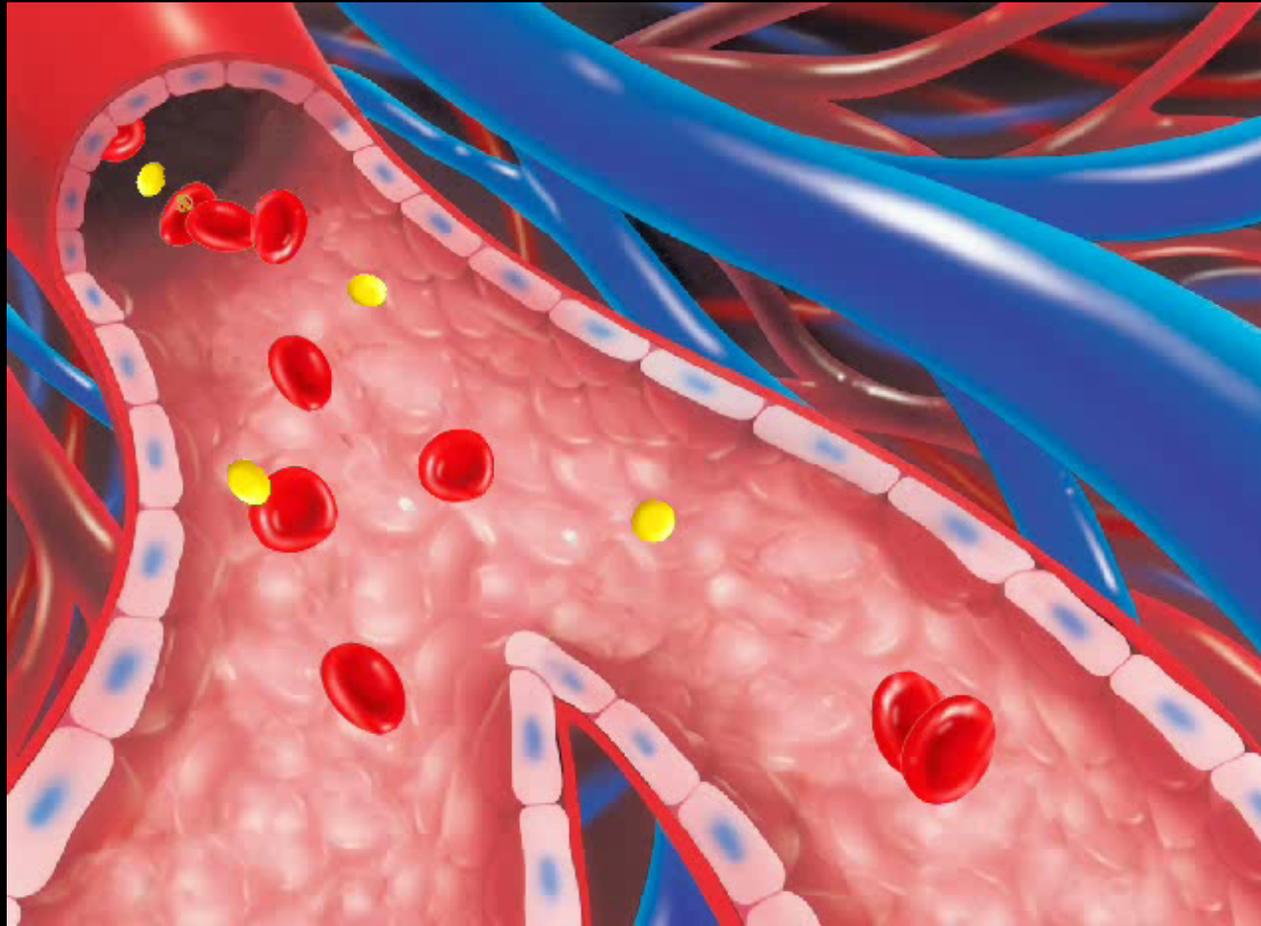
Die Blutstillung beruht auf Prozessen, welche die Blutgerinnung aktivieren oder hemmen.



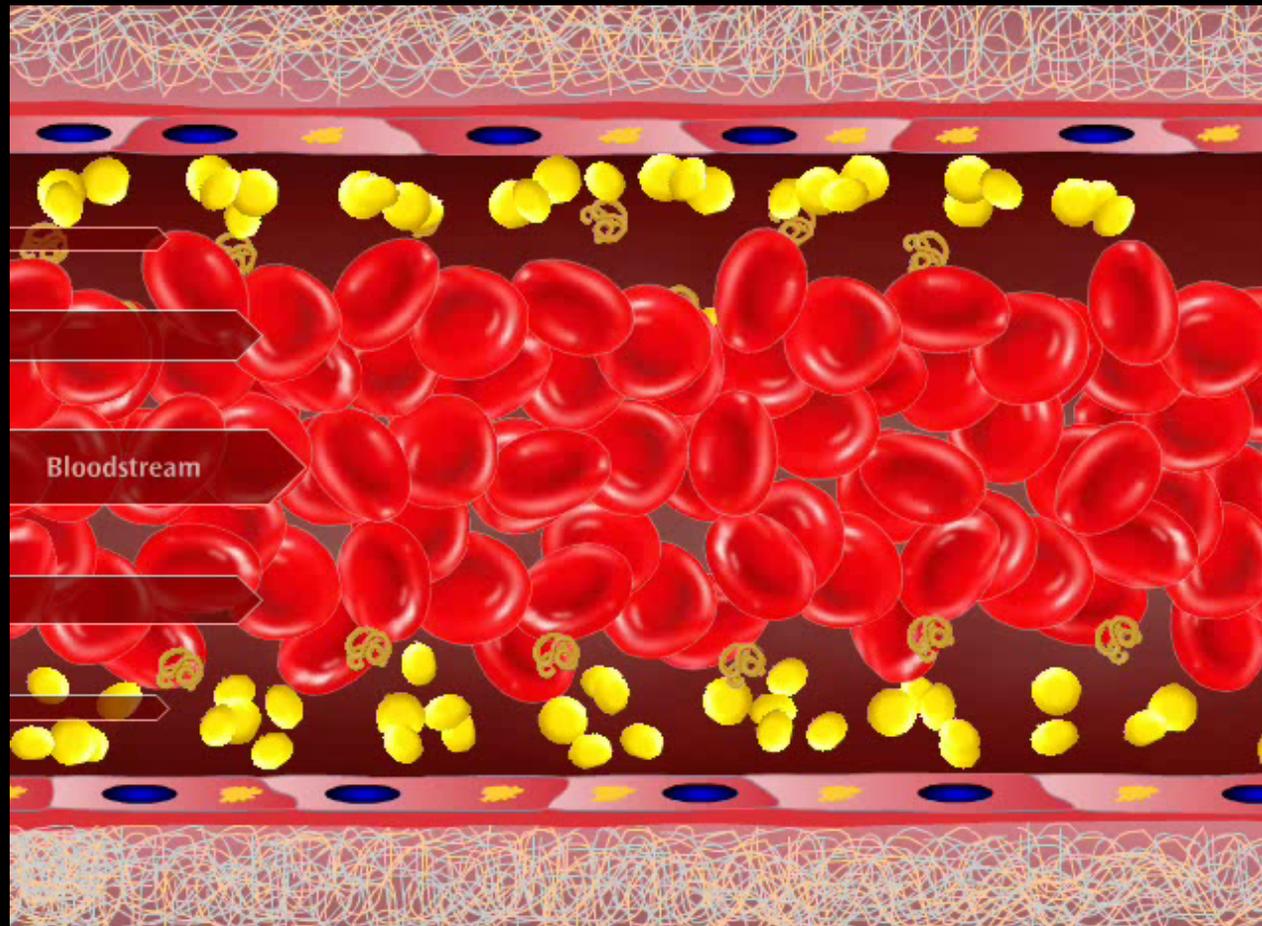
Diese Systeme müssen im Gleichgewicht stehen, um eine effektive Blutstillung ohne thrombotische Ereignisse zu gewährleisten.



VWF and Platelet Adhesion I



VWF and Platelet Adhesion II



Von Willebrand Factor stretched under arterial shear stress

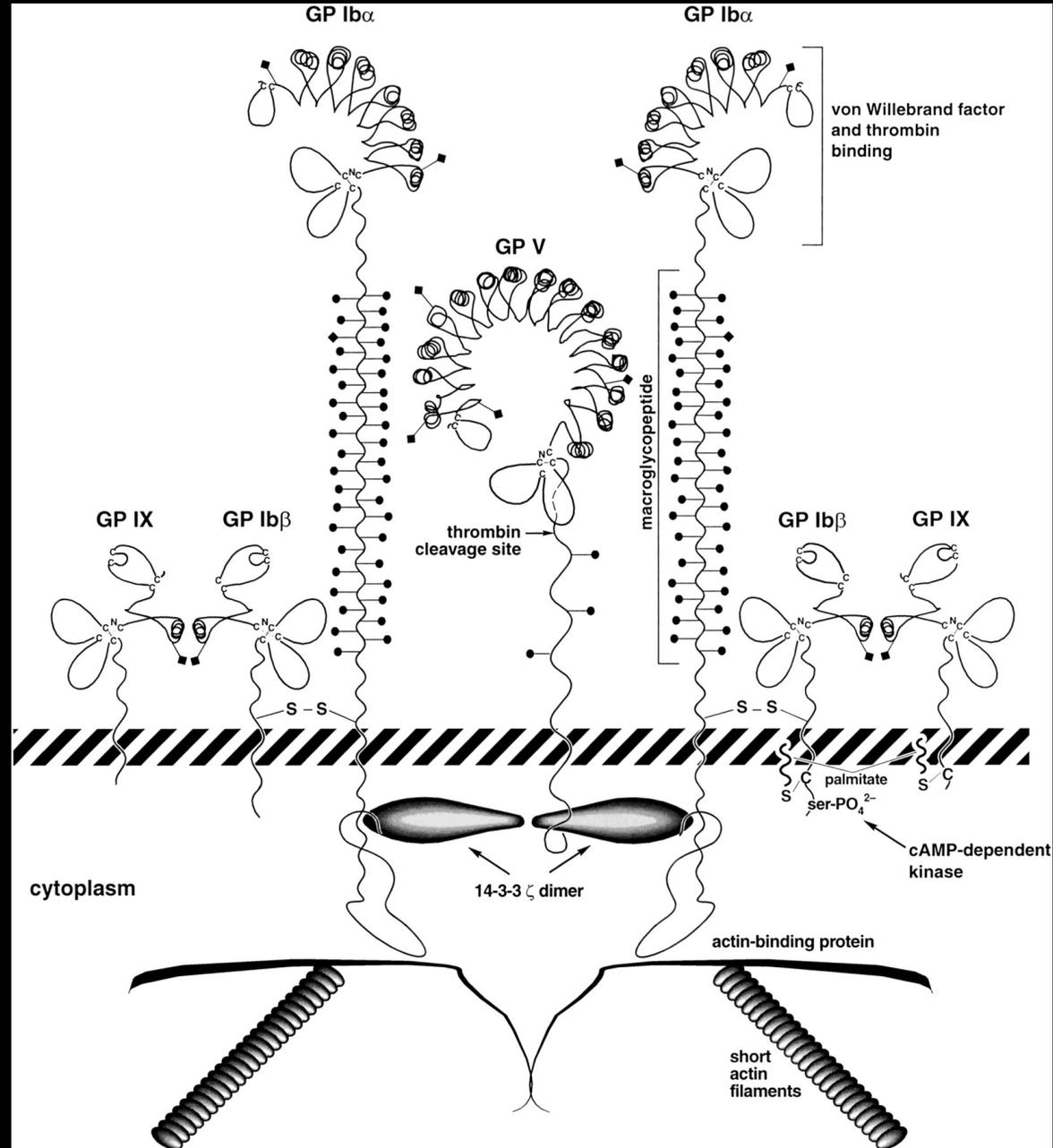


No shear

shear by AFM tip

shear 35 dyn/cm²
by rotating disc

Glycoprotein Iba



Cover Image: Blood, Vol. 91, 1998: pp. 4397-4418; by J.A. López et al.

Model of platelet in arterial flow with GP Ib receptor protruding from its membrane



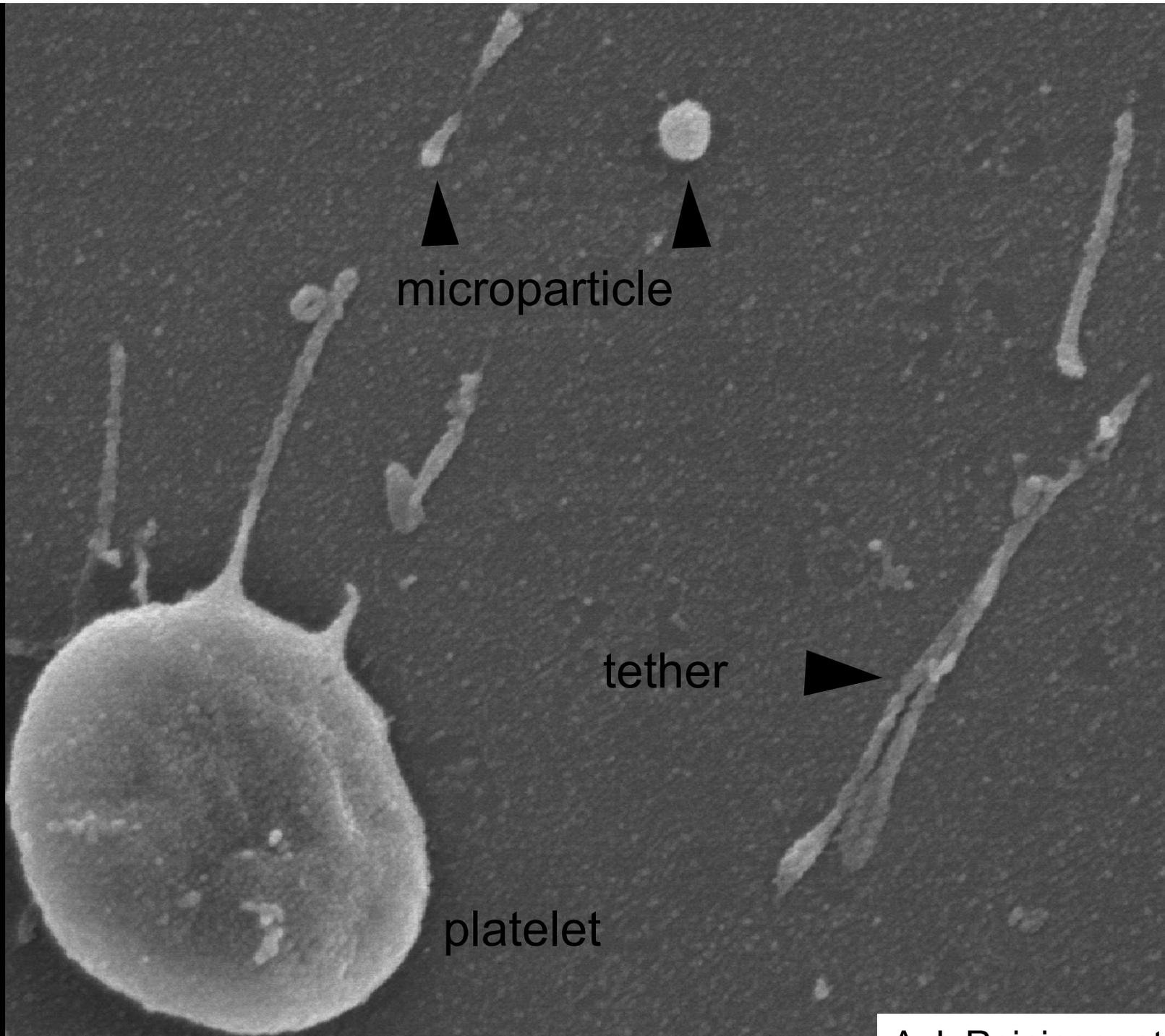
GP Ib receptor

**Model of VWF molecule bound and stretched
on site of vascular injury**



Model of interaction of platelet GP Ib receptor with stretched VWF molecule at site of vascular injury under fast moving flow





microparticle

tether

platelet

X20,000

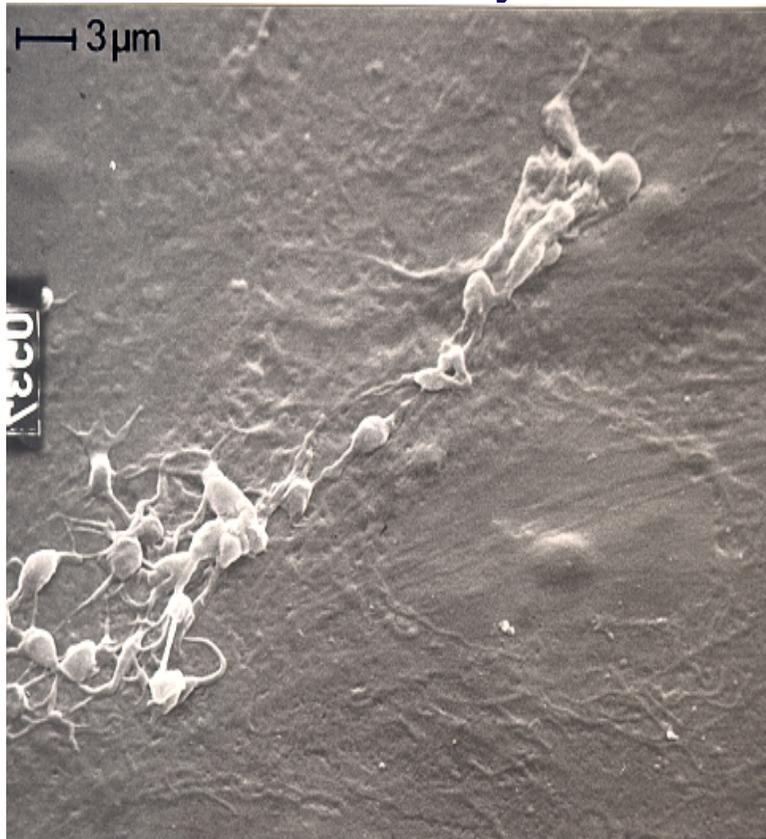


500 nm

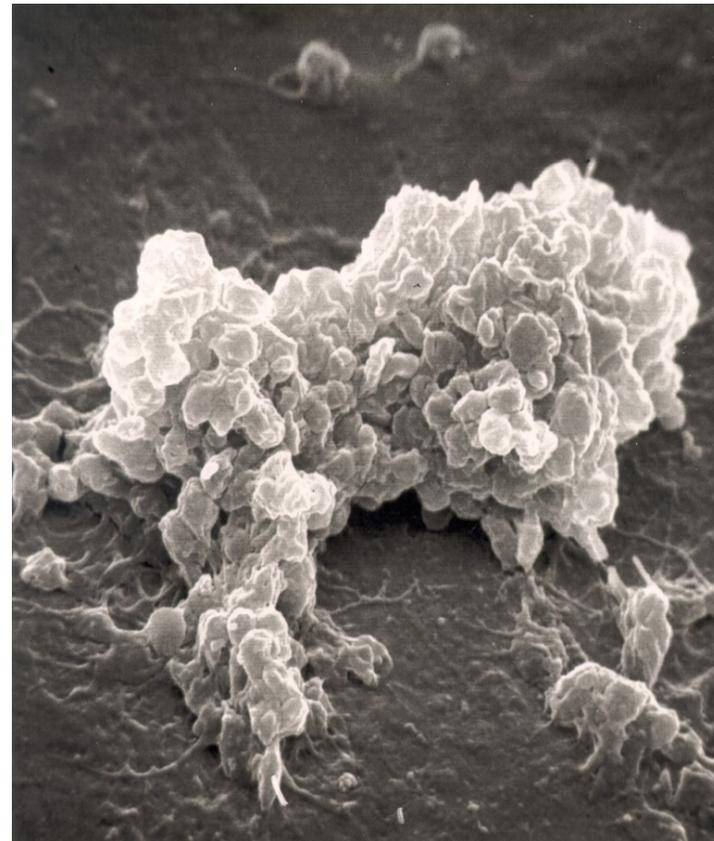
A.J. Reininger et al.,
BLOOD, May 1st, 2006

Thrombozytenadhäsion und -aggregation

- Single Platelets Adherent to Endothelial Monolayer

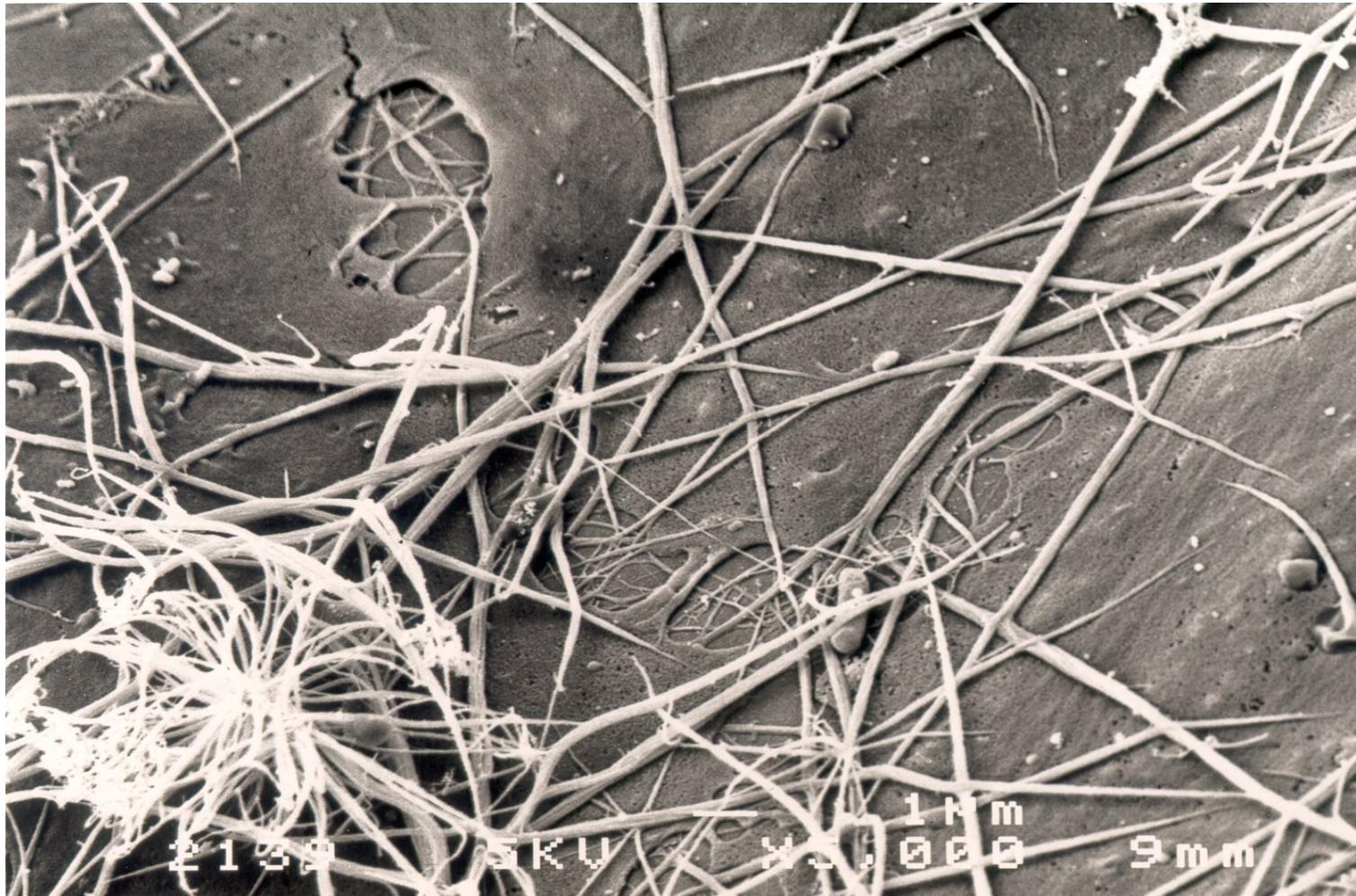


- Platelet Aggregate Adherent to Endothelial Monolayer



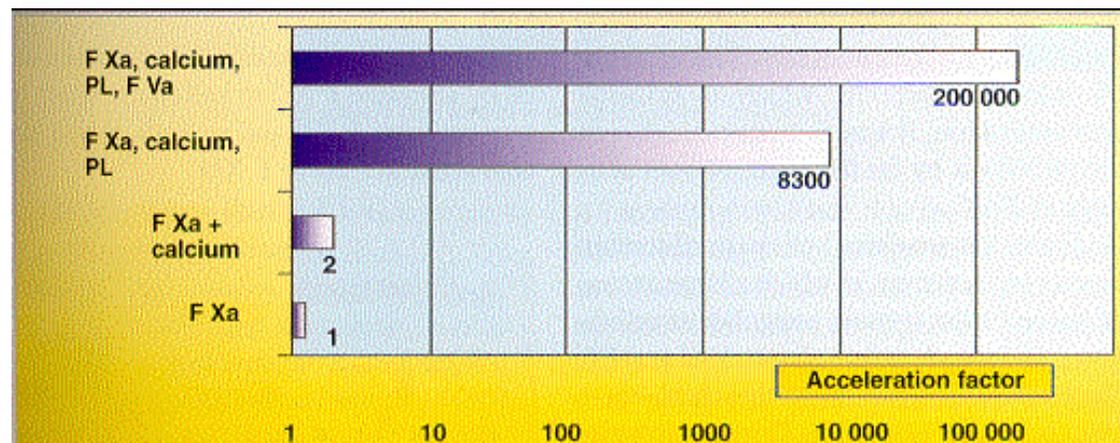
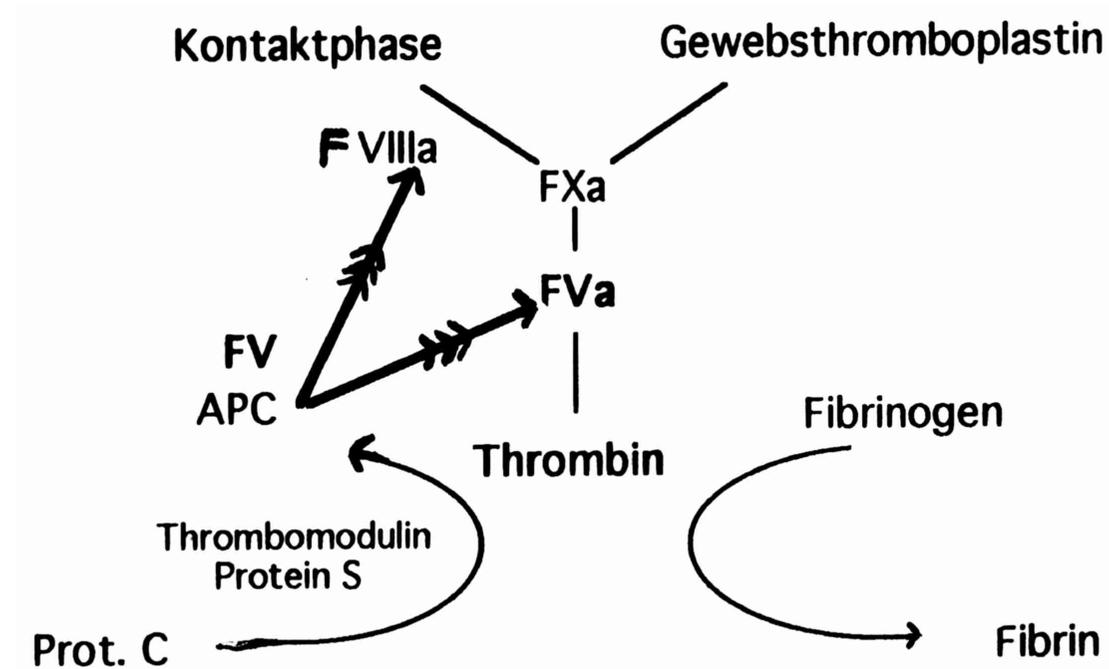
A.J. Reininger

Fibrinnetz auf intaktem Endothelrasen



A.J. Reininger

Vereinfachtes Gerinnungssystem



Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Stepp

**Beitrag zur experimentellen Untersuchung
des Mechanismus der Wirkung von Pektin
auf Blutgerinnung und Blutstillung
und zum Studium des Verhaltens von Pektin
im Stoffwechsel**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Marx
aus Landstuhl/Rhpf.

1939

Referent: Professor Dr. W. Stepp
Tag der mündlichen Prüfung: 24. Februar 1939

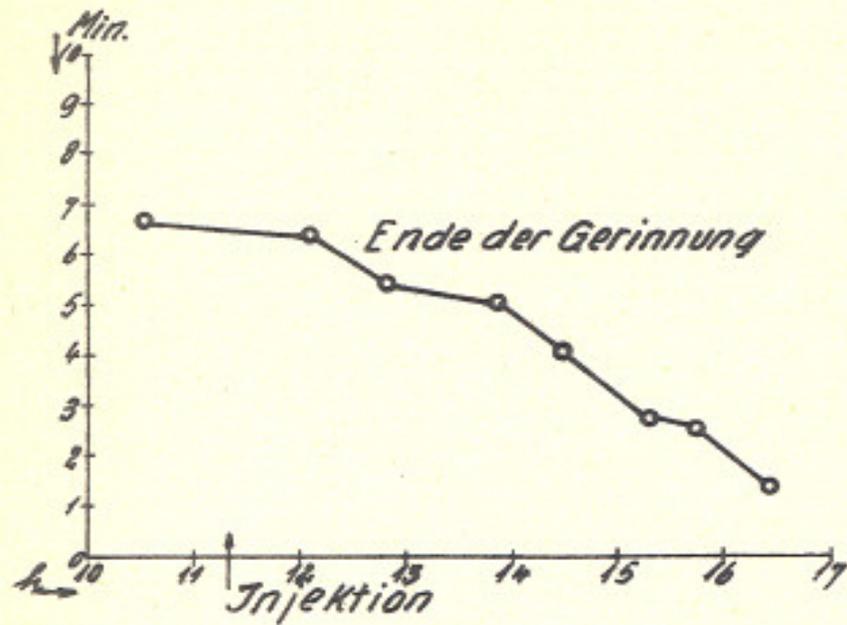
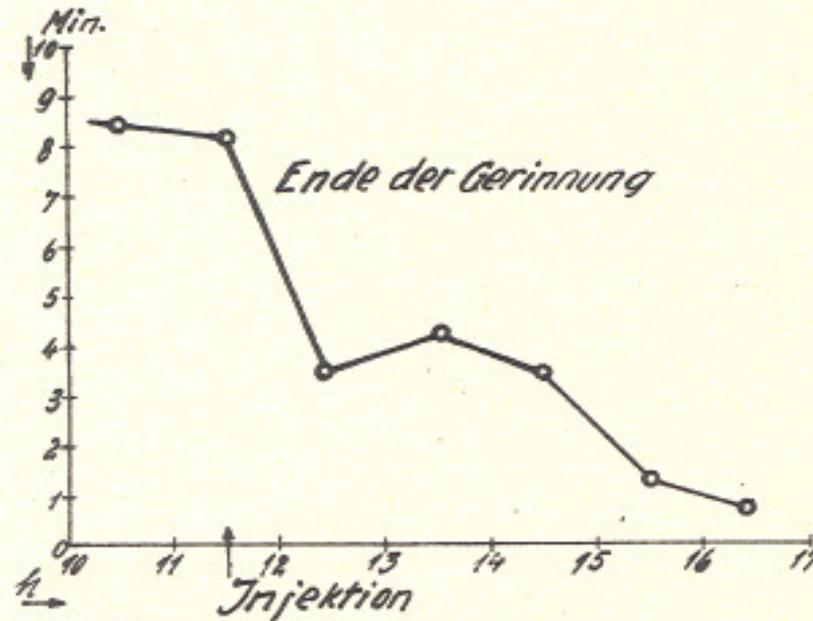


Abbildung 1

5.X.36. Kaninchen
 Nr.195
 Gew. 2.5 kg
 um 11¹⁵ Injektion i.m.
 von 1 Amp.
 Sangostop

Abbildung 2

6.X.36.
 Kaninchen
 Nr.194
 Gew. 2.6 kg
 um 11¹⁰ Injektion i.m.
 von 1 Amp.
 Sangostop



Prof. Dr. Rudolf Marx

22.05.1912 – 19.01. 1990

- 1937 Staatsexamen in München
- 1938 Medizinalpraktikant in der 1. Med. Klinik / klin. chem. Labor
- 1936-1939 Promotion „Pectin, Blutgerinnung und Blutstillung“
- April 1940 Pathologisches Institut, chem. Abtlg. Thalkirchnerstr.
- 1940 Erster Hämophiliepatient
- 1941-1942 Wehrdienst, Kriegslazarett in Russland
- 1941-1946 Pathologisches Institut, chem. Abtlg. Thalkirchnerstr,
Vitaminologisch-Ernährungsphysiologische Studien
i.A. des Reichsforschungsrates
- 1948 Volontär in der 1. Med. Klinik Ziemssenstr. 1
- 1949 Klinisches Labor in der 1. Med. Klinik
- 1953 Hämostaseologische Ambulanz
- **1953 Habilitationsschrift „Hämostaseologie“**

Dr. Marx

Zur Herstellung eines Vitamin C Präparates aus Coniferennadeln --

Der Gehalt der Coniferennadeln an Vitamin C wird zwischen 100 und 200mg % C angegeben.

In Deutschland berichteten in jüngerer Zeit Scheunert und Reschke und Sabalitschka und Michels über die Verwendung von Coniferennadelabsuden als Vitamin C - Träger.

Ich selbst stellte 1942 /43 einige Versuche über den Vitamin C Gehalt von Tannennadeln an.

Ich stellte damals Absude her ,die zwischen 1 und 6mg% C bei einem Trockengewicht von 0,25 bis 08 % hatten . Eingedickt schmeckte da Produkt sehr harzig und bitter. Es wurde daher damals von Coniferennadeln als Ausgangsmaterial Abstand genommen . Es dürfte immerhin aber nach diesen Vorversuchen möglich sein

Betrachtungen zur Patentfrage der Herstellung
von Puddingpektinen aus Rübenschnittzeln-

Das Unipektinpatentverfahren verlangt : 1) Zwei Zeitenverfahren : a) Aufschließung , b) Extraktion .
Verhältnis Trester : Säure 1 : 2,25. Säure wird 1,6 %ig an HCl
P_H der Masse unter 1 . verwendet -
Die Masse soll im wesentlichen trocken sein.
Die Siebkorngröße des Extraktionsgutes wird fixiert.
Die Extraktion erfolgt vorzüglich bei 60 bis 70 Grad Celsius.
Die Fällung erfolgt vorzüglich bei P_H 4 , das mit Soda eingestellt wird.

Dieses Originalverfahren ergibt keine brauchbaren Effekte
bei Rübenschnittzeln.

I. Bericht

Über die Testung des Vitamin-C-Gehaltes von Gladiolen-
zerstäubungspulvern im Tierversuch.

Zur Testung wurden Meerscheinechen zwischen 200 und 300 Gramm
gewählt.

Das optimale Gewicht für die Scorbuttesttiere wird in der Li-
teratur als zwischen 200 und 350 g liegend angegeben.

Als Standardgrundfutter erhielten die Tiere, die in Einzelkä-
figen gehalten wurden, sterilisierten Hafer ad libitum, ste-
rilisiertes Heu, sterilisierte Magermilch und zweimal wöchent-
lich 1 - 2 Tropfen Lebertran, also im wesentlichen die Diät
des Lister-Institutes.

München, 9. Mai 1944.

Versuchsstand Dr. C. A. Krause
München-Höllriegelskreuth

Dr. Marx.

Dr. Marx

Bericht über den Tierversuch zur Bestimmung des Vitamin C-gehaltes von Petersilie- und Primelzerstäubungspulvern .

Wie bei den letzten Tierversuchen zur Bestimmung der C- Wertigkeit von Trockenpräparaten aus Pflanzen wurde als Skorbuterunddiät die Diät des Listerinstitutes benutzt . Die Meerschweinchen

Nachdem ich jetzt im Tierversuch mit Primel und Petersilie sehe , wie schön sich diese Pulver halten, möchte ich empfehlen für nächstes Jahr den Anbau einer Versuchssenge Süßlupine , Fasernessel und Ackerrotklee- sütterchen (ungefähr 10 kg Kraut) sichern zu lassen . Ich habe mich schon deswegen mit Fräulein Friedrich ins Benehmen gesetzt , halte es aber für opportun vielleicht einen geeigneten Bauer oder Gärtner in Einzugsgebiet eines Zerstäubers zusätzlich noch darum zu bewilligen . Das es wäre schade , wenn diese Versuche nicht noch irgend wie zustande kämen .

Mit herzlichsten Grüßen



Ergessenst

Ihr

Dr. Marx -

Abschrift

Pathologisches Institut
der Universität München
Dr. Marx

München, den 5.1.44
Thalkirchnerstr. 36
Telefon Nr. 52001

Sehr geehrter Herr Dr. Krause!

In den letzten Tagen befasste ich mich der Erprobung einer "Molkenhonigmischung" bzw. "Fruchtmolkenhonigmischung".
Über Weihnachten laufende Versuche, die natürlich weiter geführt werden müssen (Bisher 3 Wochen Laufzeit) mit Molken-Konzentrat allein hatten mir gezeigt, daß Molken-Konzentrat stabilisiert, aber anscheinend nicht genug. Höherer Zuckerzusatz scheint daher aus geschmacklichen und Stabilisierungsgründen erwünscht. Mit Halb und Halb Zucker (Invertzucker): Molke und Synthetischem Vit.C bzw. 5% Petersilienpulver bekommt man ein nach allgemeiner Abteilungsansicht sehr wohlschmeckendes Produkt, das als Brotaufstrich, Jopaeis. usw. wohl geeignet sein könnte. Vielleicht könnte man noch einem möglichst billigen Zucker benützen, was wir uns noch überlegen müssten. Besonders gut müßte ein Produkt mit Primelblütenzerstäubungspulver sein.

Ich werde auf meine bisherigen Molken-VitaminC Versuche noch im einzelnen zurückkommen. Ich möchte heirmit nur gebeten haben mir noch einmal Molkenkonzentrat zu liefern und gelegentlich eine Kostprobe der Mischung vornehmen zu wollen.

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“, 110. Bd., 4. u. 5. Heft.

Springer-Verlag, Berlin W 9.

Aus dem Patholog. Institut der Universität MÜNCHEN

Über den Wirkungsmechanismus und die Verwendbarkeit einiger blutgerinnungshemmender organischer Substanzen.

Von

H. Dyckerhoff, R. Marx und B. Ludwig.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Oktober 1941.)

Da die europäische Ernährungslage die möglichst restlose Erfassung all derjenigen hochwertigen Eiweißstoffe erfordert, die aus technischen Gründen bisher zu Verlust gegangen sind, hat man sich bemüht, auch die wertvollen Bluteiweißstoffe der Schlachttiere für die menschliche

Ziel war es, Rinderblut ungerinnbar und damit für die Lebensmittelindustrie verwertbar zu machen. Beschreibung der Äthylenbisiminodiessigsäure (EDTA) zur extravasalen Gerinnungshemmung. Grosse Enttäuschung seiner Thrombose-Prophylaxe Überlegungen da EDTA intravenös keine Wirksamkeit zeigte.

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“.
113. Band, 3. und 4. Heft, 1944, S. 291—331.

Springer-Verlag, Berlin W 9.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *M. Borst*] und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Reichsuniversität Straßburg [Direktor: Prof. Dr. *H. Dyckerhoff*].)

Vergleichende Untersuchungen zur Biologie des konservierten Blutes.

Von

H. Dyckerhoff, R. Marx und H. Bayerle.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Juli 1943.)

Die zunehmende Überzeugung vom Nutzen der Bluttransfusion, die technische Weiterentwicklung der Methode der indirekten Transfusion und der Wunsch für Klinik und Kriegsgebrauch stets griffbereites Transfusionsblut zu besitzen, stellten das Problem der Blutkonservierung in den Mittelpunkt des Interesses. Obwohl nun Blutkonserven im Felde — in größerem Umfang zuerst im Spanienkrieg — und auch im Krankenhausbetrieb¹ ihre ersten Bewährungsproben bestanden haben, ist das Suchen nach einer idealen Blutkonserve noch nicht zum Stillstand gekommen².

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“.
113. Band, 3. und 4. Heft, 1944, S. 291—331.

Springer-Verlag, Berlin W 9.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. M. Borst] und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Reichsuniversität Straßburg [Direktor: Prof. Dr. H. Dyckerhoff].)

Vergleichende Untersuchungen zur Biologie des konservierten Blutes.

Von

H. Dyckerhoff, R. Marx und H. Bayerle.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Juli 1943.)

Die zunehmende Überzeugung vom Nutzen der Bluttransfusion, die technische Weiterentwicklung der Methode der indirekten Transfusion und der Wunsch für Klinik und Kriegsgebrauch stets griffbereites Transfusionsblut zu besitzen, stellten das Problem der Blutkonservierung in den Mittelpunkt des Interesses. Obwohl nun Blutkonserven im Felde — in größerem Umfang zuerst im Spanienkrieg — und auch im Krankenhausbetrieb¹ ihre ersten Bewährungsproben bestanden haben, ist das Suchen nach einer idealen Blutkonserve noch nicht zum Stillstand gekommen².

„Trotz dieser prinzipiellen Einsicht ist noch viel praktische Arbeit zu leisten, denn weder die Übertragungstechnik noch die Art der Behandlung des Blutes sind zu einheitlicher und allgemein anerkannter Form gereift. Das Problem, wie die Gerinnungsbildung des Blutes am besten und sichersten zu vermeiden ist, steht heute im Mittelpunkt.“

Da die Gerinnungshemmung so entscheidend ist, testet Marx die wichtigsten Substanzen am Kaninchen- und Menschenblut. Gerinnungshemmer, geordnet nach der von Marx geprüften Gerinnungskraft: Liquemin Roche, Heparin 318 Roche, Vetren Promonta, Neodymacetat, Na-citrat neutrale tribas und Na-thiosulfat.

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- **Lebenserwartung bei Hämophilie**
- Vitaminologisch-Ernährungsphysiolog. Untersuchungen
- Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, DHG, DTG
- Organisator von Symposien
- Patienten – Arzt - Beziehung

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“.
113. Band, 3. und 4. Heft, 1944, S. 462—475.

Springer-Verlag, Berlin W 9.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *M. Borst*] und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Reichsuniversität Straßburg [Direktor: Prof. Dr. *H. Dyckerhoff*].)

Zur Kenntnis der Hämophilie.

Von

R. Marx und H. Dyckerhoff.

(Eingegangen am 19. August 1943.)

Die Schwierigkeiten der Aufklärung der Ursachen der hämophilen Blutgerinnungsstörung und hämorrhagischen Diathese sind groß. Trotzdem hat die Bemühung zahlreicher Autoren um die Erhellung dieses Problems zu einer Reihe gesicherter Befunde geführt und die Fortschritte

Drei **V** der Hämophilie (R. Marx 1953):
Verbluten, **V**erkrüppeln, **V**erarmen

CLXXXIX.

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik München
(Direktor: Prof. Dr. K. BINGOLD).

**Über das relativ häufige Vorkommen von konstitutioneller
Thrombopathie v. Willebrand-Jürgens
in München und Umgebung.**

Von

R. MARX.

Ebenso wie wohl die Mehrzahl von Ihnen hielt ich bis vor wenigen Jahren die erbliche bzw. konstitutionelle Thrombopathie v. WILLEBRAND-JÜRGENS bzw. die „Pseudohämophilie“ für eine in unseren Breiten sehr seltene hämorrhagische Diathese.

Als ich aber vor 4 Jahren bei systematischer Untersuchung der Familie einer auffälligen Bluterin auf eine Thrombopathiesippe gestoßen war, widmete ich dieser dominanten Blutungsdiathese besondere Aufmerksamkeit und konnte durch freundliche Unterstützung einiger

Häufigste angeborene Blutungsneigung.

Lebenserwartung

Auszug aus **1849**
Beischrift
 des
 Deutschen
CHIRURGEN-VEREINS
 für
MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE,
 unter Mitwirkung
 der
Vereins-Mitglieder
 herausgegeben
 von
Dr. A. W. VARGES,
 Dr. d. Medicin, Chirurgie u. Geburtshilfe, Königl. Preuss. Medicinal-Assestor, Chirurg I. Cl.,
 Prakt. Arzt, Operateur u. Accoucheur, zweitem Hebammen-Lehrer an d. Königl. Dr. Hebammen-
 Lehr-Institut, Assistenz-Arzt am Goharhause u. Replent an d. med. chir. Lehranstalt zu Magde-
 burg, z. Z. Vorstand des Deutschen Chirurgen-Vereins.

Semper prorsum!

Dritter Band. 1849/50
 1503.

 **KONIGLICH UNIVERSITÄTS-BIBLIOTHEK BONN**

Magdeburg, 1849.
 Verlag von Emil Baensch.

Paris, A. Franck.
 Leyden, E. J. Brill.

Wien, Gerold u. Sohn.
 Upsala, L. W. Lundequist.

Hamburg, G. W. Niemeyer.

18. 8380

Prognose.

Die Prognose ist stets eine ungünstige. So lange das Wesen und die Ursachen der Krankheit nicht genauer als jetzt erkannt sind; so lange wir ferner die Mittel nicht kennen, die ohne Schwächung des natürlichen Tonus die Vitalität des Blutes herabstimmen: so lange wird auch die Heilung etwas Precaries bleiben. Die bisherigen Erfahrungen haben gelehrt, dass Bluter selten ein hohes Alter erreichen. Die beiden ältesten Bluter sind von Grandidier und Steinmetz aufgeführt; beide hatten das 70ste Jahr erreicht. Grandidier giebt das Sterblichkeitsverhältniss folgender Maassen an. Es starben von 52 Blutern

zwischen 50 u. 20 Jahren — 3.
 zwischen 20 u. 7 Jahren — 10.
 zwischen 7 u. 1 Jahre — 34.
 im ersten Lebensjahre — 5.

Summa 52.

Die gefährlichste Periode scheint demnach die zwischen dem 7ten und 1sten Lebensjahre zu sein.

Noch vor 50 Jahren wurde nur ein kleiner Prozentsatz der Bluter älter als 40 Jahre

244

Marx, Prognose der Hämophilien und soziale Probleme

Tab.2. Zur Prognose der *Lebensdauer* von Hämophilen (verschiedenen Schweregrades)

Zeitpunkt	Autor	Prozentsatz der 40 und mehr Jahre alten Personen (abgerundet)
1937	BIRCH (zit. nach HECHT) (schwere Hämophilie allein ?)	7%
1961	DEUTSCH a) schwere Fälle (42) b) mittlere und milde Fälle (60)	9% 16%
1965	AHLBERG Schwere, mittlere und milde Fälle zusammen (soweit vom Autor selbst untersucht) (157)	18%
1968	MARX a) schwere Fälle (92) – (1961–1968) b) mittlere und milde Fälle (68) (1961–1968)	10% 16%
	DEUTSCH – AHLBERG – MARX zusammen – alle Hämophilie-Typen – (419 casus)	13%
	Bayer. Bevölkerung zwischen 1961 und 1966 (Bayer. Stat. Landesamt)	36–38%

Marx, Prognose der Hämophilien und soziale Probleme, 1968

Transfusion

Leider ist die Transfusion selbst ein sehr gefährlicher Vorgang. Es gehört immer ein geübter Chirurg dazu, wenn nicht tödliche Gefahren befürchtet werden sollen. Wird ein kleines Blutgerinnsel oder ein wenig Luft mit dem Blute eingespritzt, so erfolgt der Tod sicher und sofort meist noch während der Operation. Auch können mit dem Blute eines fremden unbekanntem Menschen alle erdenklichen Krankheiten und Krankheitsanlagen mit eingespritzt werden, so daß schon das Suchen nach gutem Blut keine leichte Aufgabe ist, was auch der Hauptgrund war, warum man sich entschloß, dem Menschen Tierblut einzuspritzen und erst in den letzten Jahren wurden wieder viel Transfusionen mit dem Blut von Lämmern gemacht.

Johann Sculterus,
Amsterdam 1671.



Das von James Blundell (1790-1877) angegebene Verfahren der direkten Blutübertragung. Aus The Lancet 1829, S. 321.



Prof. Dr. I. M. Ritter von Nußbaum, Vom Fels zum Meer, 1880

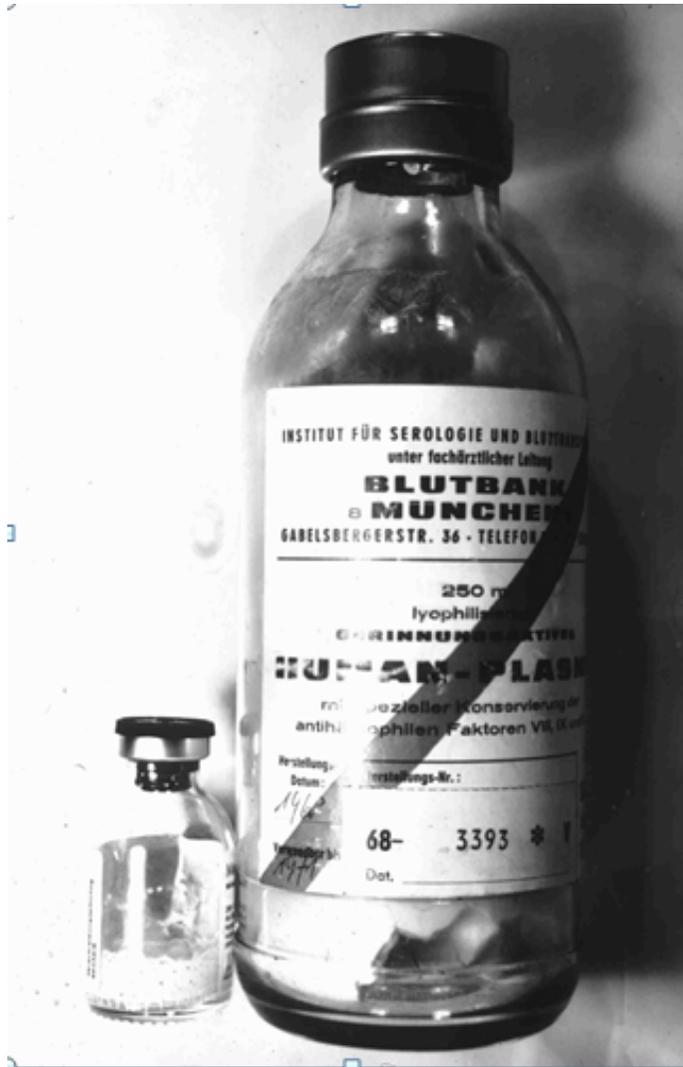
Das Blut ist die wichtigste Flüssigkeit in unserem Körper. Dasselbe belebt und ernährt alle Organe und Gewebe, das Gehirn und Rückenmark, die Lungen, die Leber, das Herz, die Nieren, die Haut, die Knochen und die Muskeln, mit einem Worte: unser ganzer Körper wird vom Blute ernährt und funktionsfähig gemacht.



Es gibt gar kein besseres und sicheres Blutstillungsmittel als das Loch, wo das Blut herausläuft, mit dem Finger oder mit der Hand zuzuhalten. Sollte es länger dauern, bis ärztliche Hilfe kommt, so können ja zwei oder drei Menschen einander ablösen. Es kommt selbst bei uns Chi-

rurgen vor, daß wir eine Blutung gar nicht anders stillen können, als durch Zuhalten mit den Fingern. Ich habe an Kröpfen schon Blutungen erlebt, wo ich und vier meiner Herren Assistenten über 72 Stunden (drei Tage und drei Nächte) im Zuhalten abwechselten und dadurch allein eine tödliche Blutung verhinderten.

Fortschritte der Hämophilietherapie 1953 - 2005



Industrielle Herstellung von Faktorenkonzentraten

Prophylaktische Therapie von Faktorkonzentraten bei Kindern und Jugendlichen

Entwicklung rekombinanter Faktorkonzentrate

- ➔ **Behandlung und Vermeidung von Blutungen**
- ➔ **Vermeidung von Infektionen (HBV, HCV, HIV)**
- ➔ **Weniger Behinderungen, Langzeitkomplikationen**
- ➔ **Steigerung der Lebensqualität**
- ➔ **Soziale Integration**

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- Lebenserwartung bei Hämophilie
- Vitaminologisch-Ernährungsphysiolog. Untersuchungen
- **Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten**
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, GTH
- Organisator von Symposien
- Patienten – Arzt - Beziehung

Von R. Marx während seiner Tätigkeit in der 1. Med. Univ. Klinik in München zwischen 1948 und 1981 entwickelte, mitentwickelte bzw. zuerst erprobte und systematisch geprüfte Therapeutika und Diagnostika.

- I) Thrombin, Farbwerke Hoechst, nur erprobt
Candur, Farbwerke Hoechst, nur kurz erprobt
Akrithrombin, Behringwerke, relativ kurzlebig
Velyn, Behringwerke, relativ kurzlebig
Acc 76 relativ kurzlebig
Frothrombinkonzentrat, Behringwerke mehr als 10 Jahre,
(1. Untersuchung dazu 1954)
Kybernin ^(R) (immer wieder vorgeschlagen) derzeit relativ häufig
angewendet, Behringwerke
- II) Eleparon, Luitpoldwerke 1956, München, 1. systematische Untersuchung
Thrombocid Bene Chemie, München Solln 1948, Name und Einführung und
erste Verwendung
- III) Aprotinin als Hämostyptikum (Bayer Leverkusen) noch in Nutzung 1988
Helicin (Bayer) / nicht eingeführt
- IV) Equines Suspensions Testkollagen als Diagnostikum, Hormonchemie,
München, noch in Verwendung (1988) .

Antikoagulantien und Faktorenkonzentrate

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
- Heparin, Heparinoide
- Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- Probleme: Verfügbarkeit ?
- Standardisierung ?
- Kosten ?

Wichtige durch R. Marx

erhobene Befunde auf dem Gebiet der Hämostaseologie:

- 1) Entdeckung der Wirkung des Bienengiftes auf die Blutgerinnung 1942
- 2) Erste Anwendung von Aethylenbisiminodiessigsäure auf die Blutkonservierung. 1941
- 3) Nachweis der Verkleinerung des Prothrombinmoleküls bei der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin 1942/43
- 4) Einführung des Terminus "Heparinoid" und des ersten praktisch -klinisch brauchbaren Heparinoids "Thrombocid". (Terminus von Marx) 1948
- 5) Einführung des 1. Dicumarinantidots "Acc 76". 1952
- 6) Beobachtung der Stabilisierungswirkung von Antihistaminica und Antiproteolytika auf Thrombinpräparate. 1960 1952
- 7) Steigerung der Thrombinwirkung im Blutmilieu durch Akridinverbindungen (Akriithrombin) 1950
- 8) Einführung des Begriffes "Hämostaseologie". 1953

Sonderabdruck aus
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin

58. Kongreß 1952

Verlag von J. F. Bergmann in München

CXV.

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. K. Bingold).

**Über die Bedeutung verminderten Acceleratorpotentials
der Thrombinogenese im Blut für das Entstehen von
Hämorrhagien.**

Von

R. Marx.

Mit 1 Textabbildung.

Untersuchungen zu gastrointestinalen Blutungen bei Lebererkrankungen:
Vermindertes Gerinnungspotential führte zur Anwendung Acc 76.

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- Lebenserwartung bei Hämophilie
- Vitaminologisch-Ernährungsphysiolog. Untersuchungen
- **Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten**
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- **Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C**
- Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, GTH
- Organisator von Symposien
- Patienten – Arzt - Beziehung

Antikoagulantien

Mit den in den letzten Jahren entwickelten und klinikreif gewordenen Antikoagulantien (Heparinen, Dicumarinderivaten, synthetischen Heparinoiden) sind heute Heilmittel in die Hand des Arztes gegeben, die nach den großen vergleichenden Untersuchungsreihen besonders der amerikanischen und schwedischen Kliniken die Sterblichkeit an den verschiedenen Erscheinungsformen der Thrombose und Embolie entscheidend zu vermindern und die Krankheitsdauer bei rechtzeitiger und richtiger Dosierung stark abzukürzen vermögen.

Entstehung des Heparinoids **Thrombocid**

1947 griff nun *W. Benend* (München) das Problem der Herstellung eines besser verträglichen und möglichst gerinnungsaktiven, heparinartigen Polysaccharidschwefelsäureesters mit anderer Methodik auf. Diese von *W. Benend* synthetisierten Präparate wurden von uns in vitro und in vivo untersucht und das am besten wirksame Produkt erstmals im Tierversuch eingehend auf seine Verträglichkeit und Wirkungen überprüft. Zur

Therapie der Gegenwart

Herausgegeben von Professor Dr. Fritz Munk, Berlin

Verlag von Urban & Schwarzenberg / Berlin und München

Sonderdruck aus Jahrgang 1950, Heft 2

Nachdruck verboten

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. K. Bingold)

Über das neue heparinähnliche Antithrombotikum Thrombocid*)

Von R. Marx

Einer der besten Kenner der Heparin-substanzen, Professor J. E. Jorpes in Stockholm, schreibt: „Was das Insulin für Diabetes bedeutet, bedeutet das Heparin für die Behandlung der Thrombose“ (1).

Dieser pointierte Satz, der noch vor dem Kriege wenig überzeugend geklungen hätte, zieht das Fazit aus den zahlreichen und erfolg-gekrönten experimentellen und klinischen Studien, insbesondere der schwedischen (2) und angloamerikanischen (3) Autoren, die sich vor-züglich in den letzten Jahren mit der Verwert-barkeit gerade von Heparinpräparaten (neben den Dicumarinen) bei Thrombosen und der Embolie befaßt haben.

Der Internist der Mayo-Klinik, E. V. Allen (4), berichtete 1947 über 292 Fälle von Embolie, die an der Mayo-Klinik mit einer kombinierten Heparintherapie behandelt worden waren. Davon starb 1 Patient an sek-undärer Embolie und Thrombose, während nach den früheren Erfahrungen 53 Todesfälle an weiteren Embolien und Thrombosen hätten erwartet werden müssen.

Aus solchen Ergebnissen erklärt sich, daß in den führenden Kliniken der westlichen Hemi-sphäre Heparinpräparate und Cumarinderivate mit ähnlicher Selbstverständlichkeit verordnet werden wie in unseren Kliniken Strophanthin und Digitalis.

Nachdem aber Heparin aus tierischen Or-ganen, besonders Rinderlebern, mit einer Aus-beute von maximal 60 mg/kg hergestellt wer-den muß, gehört es bislang zu den teuersten wertvollen Präparaten. So kostet z. B. das be-währte Schweizer Heparinpräparat Lique-min der Firma Hoffmann-la Roche noch immer etwa 200 DM pro g, also fast das etwa 40fache des der-zeitigen Streptomycin - Grammpreises. Als daher das Bauprinzip des Heparins aufge-klärt war und es sich als Schwefelsäureester eines polymeren Stoffes, des Mukoitins, er-wiesen hatte, lag es nahe, unter den Schwefel-säureestern hochmolekularer Verbindungen nach medizinisch brauchbaren Produkten von heparinoider Wirkung zu suchen. 1935 be-

gannen Bergström (5), 1936 Charga ff, Bancroft und Brown (6) in USA, im Kriege Karrer, Koenig und Usteri (7) in der Schweiz, Maurer und Vincke in Deutschland (8), Astrup (9) in Dänemark Studien zur Gewinnung klinisch anwendbarer Substanzen vom Typus der Polysaccharid-schwefelsäureester. Doch erwiesen sich bisher alle synthetischen Präparate als zu toxisch für die Humantherapie.

In Deutschland begannen nach dem Kriege Husemann und von Kaula (10) Arbeiten über Heparinersatzstoffe. Das von diesen Autoren synthetisierte Präparat eines Xylan-esters erschien zunächst klinisch sehr aussichtsreich. Indessen lassen die bisher veröffentlichten Verträglichkeitsprüfungen das Präparat noch nicht klinikreif erscheinen. Mit anderer, neuer Methodik stellte Dr. Benend, München-Solln, seit 1946 Polysaccharidschwefelsäure her. Wie sehr gerade bei den Heparinpräparaten der Sulfurierungsgrad, die Molekülgröße, die Reinheit und der feinere Modus der Fertigstellung die Wirksamkeit und Verträglichkeit in vivo nach den verschiedenen Richtungen hin beeinflussen kann, ist bekannt. R. Jürgens (11) hat mitgeteilt, daß es ihm gelungen ist, natürliche Heparinpräparate herzustellen, die bei voller Antithrombinwirksam-

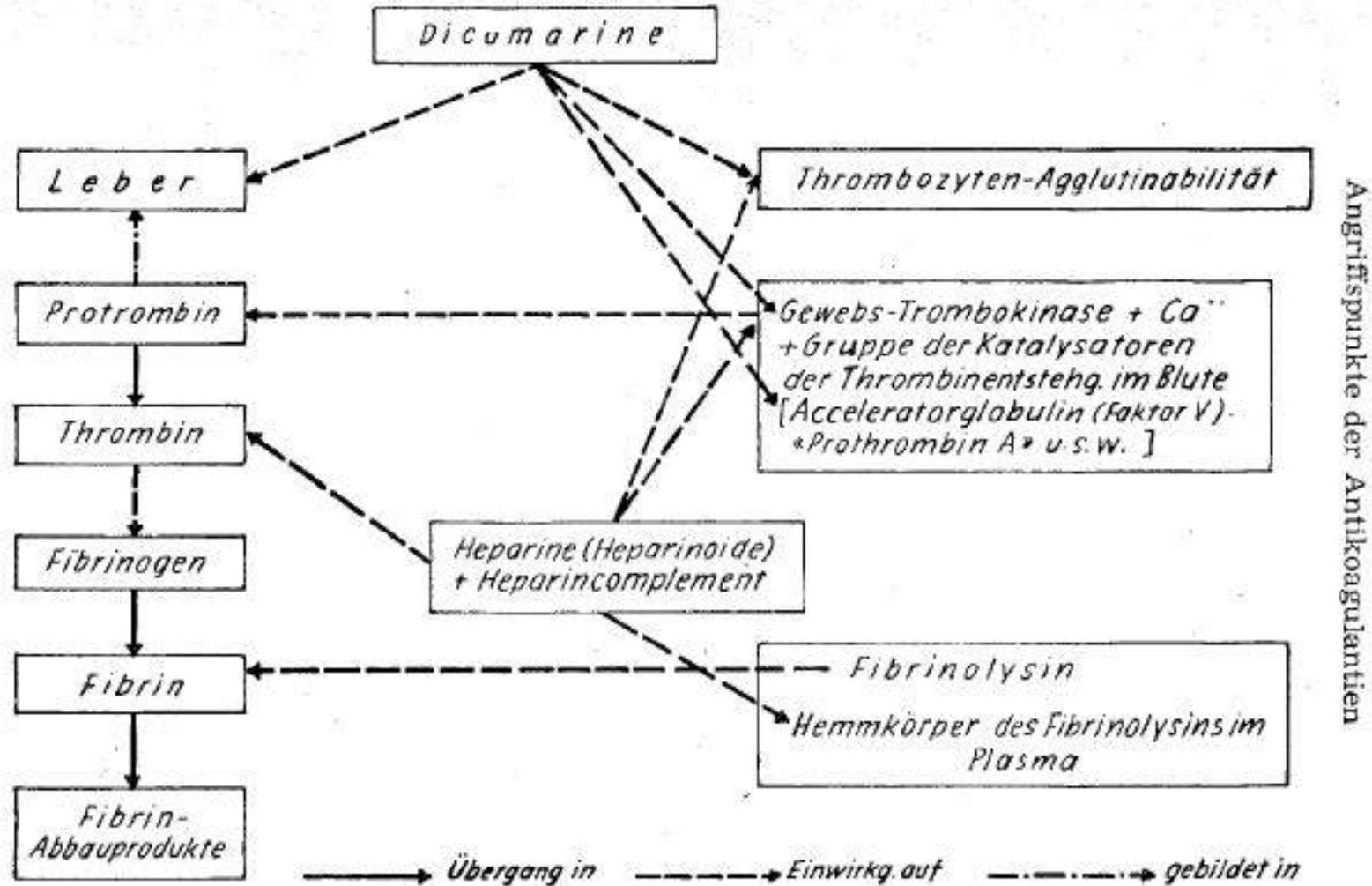
keit Thrombozytenagglutinationen herbeiführen können, während es gerade eine wertvolle Eigenschaft der für die Thrombose-therapie geeigneten Heparine ist, die Thrombozytenagglutination zu hemmen (12). Heparine können also sehr wirkdifferenz sein, und nicht anders dürfte es mit den Synthetica sogar der gleichen Gruppen sein.

Am Pathologischen Institut in München übernahm ich zusammen mit H. Bayerle die Durchtestung der Benendschen Präparate. Nachdem sich eine Fraktion als gut gerinnungshemmend und wenig toxisch erwiesen hatte, erhielt diese von mir den vorläufigen Namen „Thrombocid“ (**)

Unsere Grundversuche hatten folgendes ergeben (13): Thrombocid vermag in der Menge von rund 7 mg 100 ccm Nativmenschensblut in

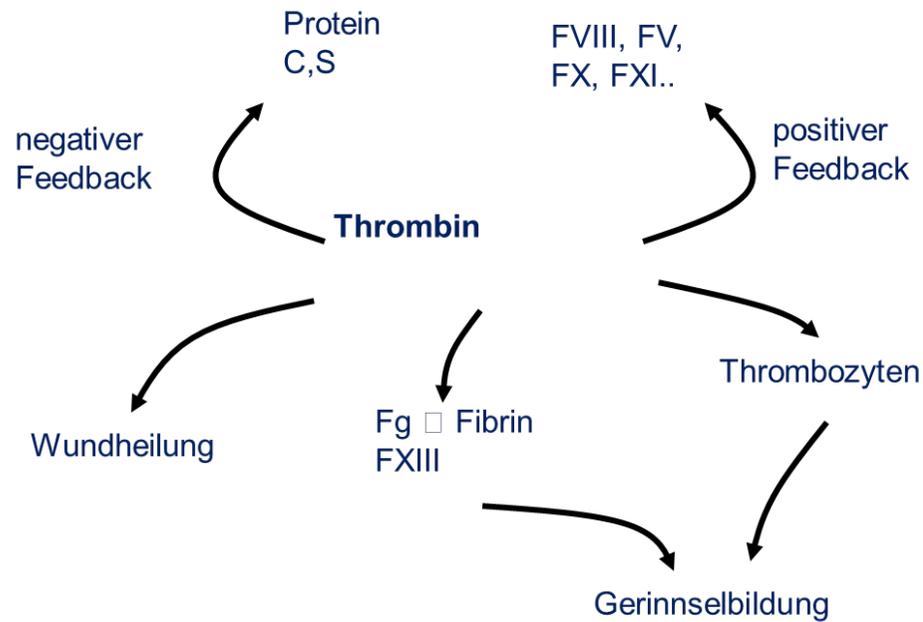
**) Hersteller: Dr. W. Benend KG., München-Solln, Diefenbachstr. 15.

Regulation der Blutgerinnung u. Hämostase

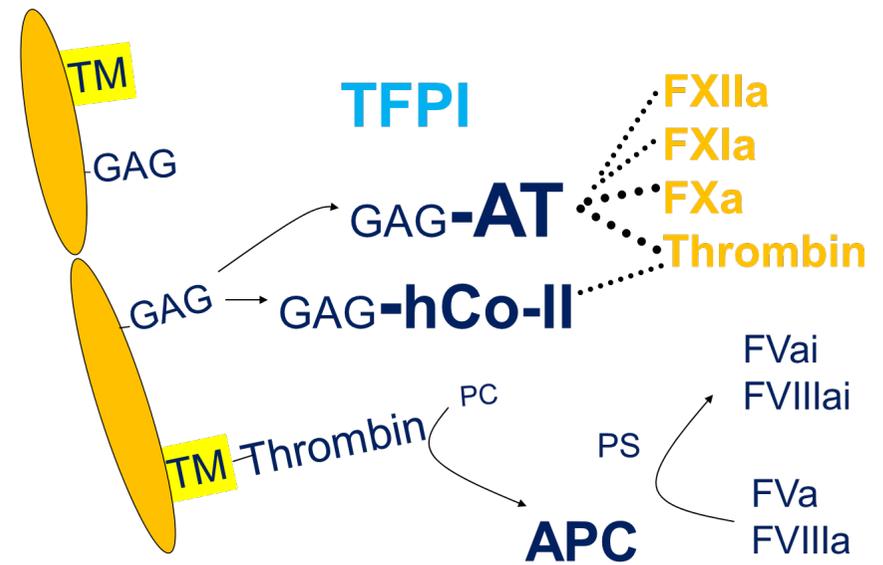


Thrombin – Anti-Thrombin

Thrombin



natürliche Inhibitoren



Erste Präsentation von **Thrombocid**

FREITAG, den 22. Juli 1949, Vormittagssitzung 9³⁰—13 Uhr

1. Eröffnungsansprache des Vorsitzenden
2. Herr Rehn, Freiburg Gegenwärtiger Stand der Behandlung u. Prophylaxe der chirurgischen Thromboembolie
3. Herr Marx, München Über Thrombocid
4. Herr Hagemann, Bad-Reichenhall Erfahrungen mit der Dicumarolbehandlung
Diskussion zu 1—4: Herr Naegeli, Tübingen
Herr May, München
Herr Hartenbach, München
Herr Schedel, München

Erste Präsentation von **Thrombocid**

26. Tagung

der

Bayerischen Chirurgen-Vereinigung

Die 26. Tagung der Bayerischen Chirurgen-Vereinigung findet am Freitag den 22. und Samstag den 23. Juli 1949 im Hörsaal der Chirurgischen Universitäts-Klinik München, Nußbaumstr. 20, statt. Mit Rücksicht auf die sehr zahlreich eingelaufenen Vortragsanmeldungen muß eine Programmänderung vorgenommen werden.

Der Vorsitzende für 1949

E. K. FREY

München, Nußbaumstraße 20

Publikation von **Thrombocid**

RUDOLF MARX und ANNELIESE VATH

Über experimentelle Untersuchungen mit einer synthetischen heparinartigen Substanz (Polysaccharidschwefelsäureester-Thrombocid) in Hinsicht auf deren Verwendbarkeit als Antikoagulans und Antithrombotikum

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München (Direktor: Prof. Dr. W. Hueck)

Ein synthetisches Polysaccharidschwefelsäureester-Präparat Thrombocid wird bezüglich seiner gerinnungshemmenden Wirkung *in vivo* und *in vitro* untersucht und Erfahrungen bezüglich seiner Toxizität im Tierversuch gesammelt.

Das Heparinoid Thrombocid kommt *in vitro* und bei Injektion *in vivo* der Wirkung guter Heparinpräparate nahe oder gleich, bei intravenöser Injektion ist es sogar etwas länger wirksam.

Im Tierversuch erweist sich die Substanz als gut verträglich, Organschäden und morphologische Blutveränderungen werden nicht beobachtet. Die Retraktion des Blutes findet sich länger gehemmt als die Blutgerinnbarkeit.

Orientierende Versuche ergeben gute Verträglichkeit des Präparates bei intravenöser Injektion beim Menschen, so daß die Substanz als Antithrombotikum geeignet erscheint.

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- Lebenserwartung bei Hämophilie
- Vitaminologisch-Ernährungsphysiolog. Untersuchungen
- Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- **Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, GTH**
- Organisator von Symposien
- Patienten – Arzt - Beziehung

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung

Zweck des Vereines

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung ist eine gemeinnützige Arbeitsgemeinschaft von Spezialisten, die auf dem Gebiet der Blutgerinnung tätig sind. Sie bezweckt eine Vertiefung der Forschung auf dem Gebiet der Blutgerinnung durch Austausch von Forschungsergebnissen und durch Pflege eines persönlichen Kontaktes ihrer Mitglieder in Form von Kolloquien (Symposien).

Gründung der DAB 1956

Niederschrift über die Bestellung des Vorstandes der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG)

Am 30. November 1956 fand in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg die Gründungsversammlung der Deutschen Hämophiliegesellschaft statt.

Als Vorstandsmitglieder wurden bestellt:

Senatspräsident Dr. jur., Dr. med. h. c. Hermann M i e s b a c h , München 8,
Äußere Prinzregentenstraße 67

Rechtsanwalt Heinz W o l l m e r i n g e r , München 13, Friedrichstraße 2
Privatdozent Dr. med. H. H a r t e r t , Oberarzt, Heidelberg

Professor Dr. med. J. J ü r g e n s , Frankfurt a. M.

Privatdozent Dr. med. R. M a r x , Oberarzt, München 23, Osterwaldstraße 16

Heidelberg, den 30. 11. 1956

§ 10

Als Zusatzorganisation zur DAB gründen Laien und die Mitglieder der DAB die Deutsche Hämophiliegesellschaft, durch die die Ziele der DAB unterstützt werden sollen.

Im einzelnen bezweckt diese Gesellschaft (DHG):

1. Optimale Kommunikation des Spezialschrifttums über Blutungskrankheiten: Förderung von Einzeldarstellungen, Monographien, Zusammenstellungen ad usum medicorum unter Voraussetzung der Zustimmung der DAB.
2. Förderung der sozialen Eingliederung der betroffenen Personen, vorwiegend durch gegenseitige Hilfeleistung.
3. Zugänglichmachung von Spezialtherapeutika, soweit solche entwickelt worden sind bzw. werden können, in besonders schweren Fällen nach Maßgabe der vorhandenen Mittel. Hilfe auch eventuell an Patienten im deutschsprachigen Gebiet außerhalb der Bundesrepublik.
4. Persönliche Spezialberatung der Patienten und ihrer Angehörigen im engen Kontakt mit Augenärzten, Orthopäden, Chirurgen und Frauenärzten in Speziallaboratorien bzw. Hämorrhagiker-Ambulanzen.
5. Kontakt mit Dienststellen des Staates und der großen Organisationen mit dem Hinweis auf die dringende Notwendigkeit der Entwicklung einer optimalen Therapie von Blutungskrankheiten, mit denen im Atomzeitalter bei Katastrophenfällen in höherem Umfange gerechnet werden muß und von denen ein Anteil bei entsprechender Entwicklung der Therapie gerettet werden kann. Diesbezügliche Zusammenarbeit mit Organisationen des Luftschutzes der Zivilbevölkerung.
6. Aufnahme des Kontaktes mit Wehrmachedienststellen zur Erarbeitung von Richtlinien über Wehrdienstbefreiung bei besonderen Blutungsleiden nach dem Stande des derzeitigen Wissens. Anerkennung von Speziallaboratorien mit Begutachtungsrecht im Kontakt mit der DAB.
7. Die DHG will sich bemühen bzw. durch ihre juristischen Vertreter dafür einreten, daß Patienten mit Blutungsleiden ähnlich den Diabetikern (für die dies bereits rechtlich erkämpft ist) für ihre Mehraufwendungen steuerlich gerechter als bisher behandelt werden.
8. Förderung der Spezialforschung in jeder Hinsicht durch Verbreitung der Einsicht in Notwendigkeit der Aufklärung der Art der Blutungseinzelleiden und durch Bereitstellung von Spenden nach Maßgabe der Möglichkeiten für die Weiterforschung. Solche Forschungsbeihilfen sollen direkt an ein Konto der DAB gegeben werden können oder themagebunden an ein Einzellaboratorium der DAB bzw. einen Einzelforscher.

- Förderung der sozialen Eingliederung
- Zugang zu Spezialtherapeutika
- Pers. Spezialberatung der Patienten (CCC)
- Richtlinien
- Finanzierung der Behandlung
- Förderung der Spezialforschung



HÄMOPHILIE-BLÄTTER

MITTEILUNGEN DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT

1967

BRENNENDE PROBLEME UND NAHZIELE DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT

von Prof. R. Marx, München

Meine sehr verehrten Damen und Herren!

Wer hier im Saale liebt nicht das Leben? Die Frühlingssonne, eine blühende Sommerwiese, ein Rosenbeet, ein Shakespeare-Stück oder eine Symphonie von Bruckner? Wer möchte verzichten auf einen Wein, sagen wir aus der Pfalz, oder auf ein bayerisches Bier? Wer aber das Leben liebt, wird es auch seinem von der Natur benachteiligten Bruder gönnen, wird ihm helfen wollen "damit es ihm wohl ergehe und er lange lebe auf Erden". Dabei ist "ihm" doppeldeutig gemeint.

Zu denen, welchen wir in dem derzeitigen Stadium der Entwicklung der Medizin vielfältig helfen können, gehören die "Bluter".

Marx 1967 ₂

Warum ist es nun so schwer, optimale Konzentrate an Gerinnungsfaktor VIII zu produzieren und in ausreichender Menge auf den Markt zu bringen?

1. Wegen der großen Empfindlichkeit des Proteins Faktor VIII, die seine präparative Reinigung bisher so sehr erschwert hat. Das antihämophile Globulin ist gewissermaßen "ein dünnwandiges, fein geschliffenes Glas unter lauter Zinnkrügen" (wobei unter Zinnkrügen die stabileren anderen Bluteiweißkörper zu verstehen sind).
2. Wegen dem relativ variablen Gehalt des normalen Menschenblutes an Faktor VIII. Normalmenschen haben zwischen 50 % und 150 % an Faktor VIII im Blut und gegenüber Tierblut, z.B. Schweine- oder Rinderblut, überhaupt einen relativ sehr niedrigen Faktor VIII-Titer, etwa 1/10 bis 1/20 des Titers von Schweineblut.
3. Wegen der geringen Lebensdauer des antihämophilen Globulins im menschlichen Organismus, die sich in einer geringen Halbwertszeit von 4 - 12 Stunden ausdrückt. Diese geringe Lebensdauer des Proteins "antihämophiles Globulin" in der Blutbahn erschwert die Aufrechterhaltung eines höheren Titers an Faktor VIII sehr und erfordert bei Verwendung von Human-Faktor-VIII-Präparaten eine täglich mehrfache Nachinjektion, um einen bestimmten Blutspiegel an Faktor VIII aufrechterhalten zu können.



HÄMOPHILIE-BLÄTTER

MITTEILUNGEN DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT

1967

Nach den Nahzielen noch einige Worte zu den Fernzielen. Die zunächst nur in den großen Umrissen zu erfassenden Fernziele können nur mit hohem Einsatz von vielen Wissenschaftlern allenfalls in jahrelanger Arbeit erreicht werden. Vielleicht ist es trotzdem gut, sie einmal zu formulieren:

1. Die Reindarstellung der Einzelfaktoren, deren Fehlen Coagulations- und Hämostase-Defekte bewirkt in einer Weise, daß eine Sequenzanalyse, eine immunologische und vielleicht sogar chemische Bestimmung möglich wird.
2. Die Synthese der Moleküle der Einzelfaktoren (analog dem allerdings viel kleineren Molekül Insulin).
3. Die Aufklärung der chemischen Wirkung der Reinfaktoren im Molekularbereich ("Molekularbiologie der Coagulationsfaktoren").
4. Systematisches Suchen nach chemischen Substituten der Reinfaktoren.
5. Systematische Suche nach peroral wirksamen und verträglichen chemischen Substituten der Reinfaktoren.

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- Lebenserwartung bei Hämophilie
- Vitaminologisch-Ernährungsphysiolog. Untersuchungen
- Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, DHG, DTG
- **Organisator von Symposien**
- **Patienten – Arzt - Beziehung**

04.09.-15.11.1939 und ab 15.11.1948 – 1980
Prof. Rudolf Marx in der Medizinischen Klinik



Rolf Legler

Menschenbilder

Klaus Ringwald der Porträtist





Von R. Marx während seiner Tätigkeit in der 1. Med. Univ. klinik in München zwischen 1948 und 1981 entwickelte, mitentwickelte bzw. zuerst erprobte und systematisch geprüfte Therapeutika und Diagnostika.

- I) Thrombin, Farbwerke Hoechst, nur erprobt
Candur, Farbwerke Hoechst, nur kurz erprobt
Akrithrombin, Behringwerke, relativ kurzlebig
Velyn, Behringwerke, relativ kurzlebig
Acc 76 relativ kurzlebig
Frothrombinkonzentrat, Behringwerke mehr als 10 Jahre,
(1. Untersuchung dazu 1954)
Kybernin ^(R) (immer wieder vorgeschlagen) derzeit relativ häufig
angewendet, Behringwerke
- II) Eleparon, Luitpoldwerke 1956, München, 1. systematische Untersuchung
Thrombocid Bene Chemie, München Solln 1948, Name und Einführung und
erste Verwendung
- III) Aprotinin als Hämostyptikum (Bayer Leverkusen) noch in Nutzung 1988
Helicin (Bayer) / nicht eingeführt
- IV) Equines Suspensions Testkollagen als Diagnostikum, Hormonchemie,
München, noch in Verwendung (1988) .

- 10) 1. Beobachtung der Antifibrinolysewirkung von Kallikreininhibitoren 1956
- 11) Beobachtung der additiven Wirkung von Kallikreininhibitor und Epsilonaminocapronsäure. 1961
- 12) 1. Beobachtung der superadditiven Wirkung von Thrombokinase verschiedener Provenienz 1940
- 13) Beschreibung einer Methode zur Erfassung der intracorporal entstandenen Fibrinpeptide (gleichzeitige Gerinnungs- und Fibrin(ogeno)lysestabilisierung) 1963
Verbesserte Fibrinogenbestimmung . 1960
- 14) 1. Beschreibung der Hemmwirkung der Thrombozyten bezüglich Fibrinolyse, 1952
- 15) 1. Beschreibung der Bedeutung der Erythrozyten für die Thrombozytenadhäsion. 1952
- 16) 1. Beschreibung der Störungen der Blutthrombokinasebildung durch verlangsamte Thrombozytenfaktor 3- Abgabe.

Publikation von **Thrombocid**

ÄRZTLICHE PRAXIS *Die Wochenzeitung des praktischen Arztes*

1. Jahrgang Nr. 11 vom 10. September 1949

Rudolf Marx

*Die Wirkungsart klinisch wichtiger
Antikoagulantien*

1939 → 1962

V O R T R Ä G E

von Professor Dr. med. H. M A R X .
München 23, Osterwaldstraße 16

- 1) Neuere Erkenntnisse betreffend Blutstillung und Blutstillungsmittel.
 Vortrag vor den Ärzten in Tutzing, Krankenhaus 1948
- 2) Die moderne Rheumatherapie unter besonderer Berücksichtigung der Balneotherapie.
 Sanatorium Moorbad Sickingen, Landstuhl (vor den Bahnärzten Süddeutschlands). 1950
- 3) Fibrinolyse und Menstruationszyklus.
 Europ. Hämatologenkongreß in Rom. 1952
- 4) Über Hypoacceleratorämien.
 Internisten-Kongreß, Wiesbaden. 1952
- 5) Über die Verwendung antithrombotischer Substanzen.
 Regensburg, Ärztlicher Fortbildungskongreß. 1952
- 6) Über ein neues Hämostyptikum ACG 76.
 (gemeinsam mit H.E. SCHULTZE), Internisten-Kongreß, Wiesbaden. 1953
- 7) Dauertherapie mit Antikoagulantien bei Mitralstenosen im Stadium thromboembolicum.
 Klinische Demonstration der I.Med.Klinik, München. 1953
- 8) Die Therapie des Myocardinfarkts und ihre Überwachung.
 Vortrag vor den Versorgungärzten Bayerns in Bayreuth. 1954

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER
ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

E. ABDERHALDEN-HALLE, G. v. BERGMANN-BERLIN, H. BOHNENKAMP-FREIBURG, TH. BRUGSCH-BERLIN, M. BÜRGER-LEIPZIG, E. ENDERLEN-STUTTGART, H. EPPINGER-WIEN, W. FREY-BERN, H. v. HABERER-KÖLN, H. E. HERING-KÖLN, W. KNIPPING-KÖLN, H. LÖHR-KIEL, W. NONNENBRUCH-FRANKFURT A. M., C. v. NOORDEN-WIEN, E. PAYR-LEIPZIG, H. REINWEINGIessen, F. SAUERBRUCH-BERLIN, F. SCHELLONG-PRAG, A. SCHITTENHELM-MÜNCHEN, E. SCHÜTZ-MÜNSTER I. WESTF., W. STEPP-MÜNCHEN, W. STRAUB-MÜNCHEN, F. TIEMANN-BONN, W. TRENDELENBURG-BERLIN, P. UHLENHUTH-FREIBURG I. BR., A. VANNOTTI-LAUSANNE, F. VOLHARD-FRANKFURT A. M., K. WEZLER-FRANKFURT A. M.

REDIGIERT VON

A. SCHITTENHELM W. TRENDELENBURG

Sonderdruck aus 108. Band, 4. Heft

H. Dyckerhoff und R. Marx:

Über die Art der Wirkung einiger blutstillender Substanzen.

Johannes Kretz:

Zur örtlichen Blutstillung typhöser Darmblutungen
mittels wundverklebender pflanzlicher Substanzen.



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1941

Marx 1940/1941

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
[Leiter: Geheimrat M. Borst].)

Über die Art der Wirkung einiger blutstillender Substanzen.

Von

H. Dyckerhoff und R. Marx.

(Eingegangen am 19. Oktober 1940.)

Die physiologisch-chemische Forschung der letzten Jahre hat uns die Kenntnis der biologischen und therapeutischen Wirkung wichtiger Naturstoffe vermittelt. Zuerst meist rein theoretische Feststellungen haben dem Arzt eine Fülle klinisch verwertbarer Anregungen gegeben und ermöglichen ihm bei vielen Erkrankungen auf Grund der Erkenntnis ihrer Ätiologie die Anwendung eines streng spezifischen und damit un-
gemein wirksamen Heilmittels. Für die moderne Hormon- und Vitamin-
therapie ist diese Entwicklung charakteristisch.

10)1. Beobachtung der Antifibrinolysewirkung von Kallikreininhibitoren *1956*

11) Beobachtung der additiven Wirkung von Kallikreininhibitor und Epsilonaminocapronsäure. *1961*

12)1. Beobachtung der superadditiven Wirkung von Thrombokinase verschiedener Provenienz *1940*

13) Beschreibung einer Methode zur Erfassung der intracorporal entstandenen Fibrinpeptide (gleichzeitige Gerinnungs- und Fibrin(ogen)lysestabilisierung) *1963*

Verbesserte Fibrinogenbestimmung . *1960*

14)1. Beschreibung der Hemmwirkung der Thrombozyten bezüglich Fibrinolyse, *1952*

15)1. Beschreibung der Bedeutung der Erythrozyten für die Thrombozytenadhäsion. *1958*

16)1. Beschreibung der Störungen der Blutthrombokinasebildung durch verlangsamte Thrombozytenfaktor 3- Abgabe.

~~17)xx~~

1955

Untersuchungen zur Fibrinolyse und primären Blutstillung.