

## Neuere Auffassungen über den Mechanismus der Blutgerinnung<sup>1</sup>

Von R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Basel<sup>2</sup>

Die Erforschung des Blutgerinnungsmechanismus hat in den letzten Jahren durch die Einführung verschiedener die Blutgerinnung hemmender oder fördernder Präparate in die Therapie einen starken Impuls erfahren. Dabei gelang die Entdeckung neuer Gerinnungsfaktoren, was wiederum Wesentliches zum Verständnis der Wirkungsweise dieser oft lebensrettenden Medikamente beigetragen hat.

Die Tatsache, dass sich die verschiedenen Forschergruppen bis heute bezüglich der Nomenklatur auf diesem Gebiet noch nicht einigen konnten und dass auch bezüglich der Deutung mancher Reaktionen noch fast unüberbrückbare Divergenzen bestehen, möchten wir auf die ganz besonderen Schwierigkeiten, denen man beim Arbeiten über die Blutgerinnung gegenübersteht, zurückführen.

Ein Versuch, die wichtigsten Tatsachen und Anschauungen über den Gerinnungsmechanismus schematisch vereinfacht zusammenzufassen, erscheint uns gerechtfertigt im Hinblick auf die rasch zunehmende Bedeutung dieser Forschungsrichtung, die sich zur Zeit vor allem auf die Behandlung von Thrombose und Embolie erstreckt.

### Historischer Rückblick

MALPIGHI<sup>3</sup>, der 1683 erstmals gewaschenes Blutgerinnsel mikroskopisch untersuchte, gilt als Entdecker des Fibrins. DENIS<sup>4</sup> gelang es 1859, durch Sättigung von Plasma mit Kochsalz die lösliche Form des Fibrins zu isolieren, die er *Plasmin*, später *Fibrinogen* nannte. BUCHANAN<sup>5</sup> erkannte die Anwesenheit eines

<sup>1</sup> 9. Mitteilung über Probleme der Blutgerinnung. - 8. Mitteilung siehe R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Die Medizinische 1954, 877.

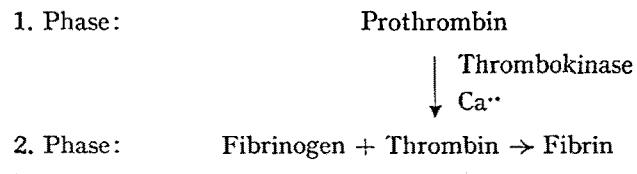
<sup>2</sup> Wissenschaftliche Laboratorien der Firma F. Hoffmann-La Roche & Cie, AG, Basel.

<sup>3</sup> M. MALPIGHI, *Exercitationes de structura viscerum, cum dissertatione de polypocordis* (Boston Medical Library, Frankfurt 1688), S. 194, zitiert aus: B. S. SALIBI, Surgery Gynecology 95, 105 (1952).

<sup>4</sup> P. S. DENIS, *Mémoire sur le sang considéré quand il est fluide, pendant qu'il se coagule, et lorsqu'il est coagulé* (Paris 1859), zitiert aus: B. S. SALIBI, Surgery Gynecology 95, 105 (1952).

<sup>5</sup> A. BUCHANAN, Lond. M. Gaz. 18, 50 (1836), zitiert nach B. S. SALIBI, Surgery Gynecology 95, 105 (1952).

gerinnungsfördernden Fermentes im frischen Serum, das sogenannte *Buchanan-Enzym*, welches später von SCHMIDT *Thrombin* genannt wurde. SCHMIDT<sup>1</sup> postulierte die Anwesenheit einer inaktiven Vorstufe des Thrombins im Blute, die er als *Prothrombin* bezeichnete. Dieser Forscher beschrieb auch die gerinnungsfördernde Wirkung von Gehirnextrakt, den er *Zymplastin* nannte, was dem heutigen *Thromboplastin* (Thrombokinase) entspricht. MORAWITZ<sup>2</sup>, der auch die Bedeutung des Calciumions richtig erfasste, stellte im Jahre 1905 das folgende, klassisch gewordene Gerinnungsschema auf.



In den folgenden 30 Jahren bemühte sich die Forschung im wesentlichen, den Gerinnungsvorgang als kolloid-chemisches Phänomen zu erklären. Im Jahre 1934 setzte die moderne Epoche der Gerinnungsforschung ein. Sie ist charakterisiert durch die Tatsache, dass sich theoretische Erkenntnisse mehr und mehr therapeutisch auswerten lassen. In diesem Sinne ist als wichtiger Markstein die sogenannte Prothrombinbestimmung nach QUICK<sup>3</sup> zu nennen, welche die Arbeiten über Dicumarol und Vitamin K in entscheidender Weise gefördert hat.

Das klassische Gerinnungsschema wurde zunächst durch OWREN<sup>4</sup> in dem Sinne erweitert, dass er den 4 bekannten Gerinnungsfaktoren - Fibrinogen (I), Prothrombin (II), Thromboplastin (III) und Ca<sup>++</sup> (IV) - den Faktor V anfügte. Dieser ist in seiner aktivierte Form, dem Faktor VI, für die Umwandlung von

<sup>1</sup> A. SCHMIDT, Zur Blutlehre (Leipzig 1892). Weitere Beiträge zur Blutlehre (Wiesbaden 1895).

<sup>2</sup> P. MORAWITZ, Ergeb. Physiol. 4, 307 (1905).

<sup>3</sup> A. J. QUICK, Amer. J. Med. Sci. 190, 501 (1935).

<sup>4</sup> P. OWREN, Acta Med. Scand. 194, 1 (1947).

Prothrombin in Thrombin erforderlich. In Fortsetzung der Owrenschen Numerierung bezeichnete KOLLER<sup>1</sup> einen weiteren, erst vor wenigen Jahren von verschiedenen Forschern<sup>2</sup> entdeckten Akzelerator der Prothrombinumwandlung als *Faktor VII*.

Die nähere Untersuchung der als Hämophilie bezeichneten hämorrhagischen Diathese zeigte, dass die Auffassung von BORDET und DELANGE<sup>3</sup>, wonach das Blutthromboplastin nur aus den Thrombocyten stamme, nicht ganz zutreffend ist. Wohl sind die Thrombocyten für die Bildung des Blutthromboplastins nötig; sie wirken jedoch nur in Verbindung mit weiteren Plasmafaktoren, dem antihämophilen Globulin = *Faktor VIII* und dem sogenannten Christmas-Faktor = *Faktor IX*. In neuester Zeit postuliert KOLLER<sup>4</sup> den *Faktor X*, der ebenfalls an der Bildung des Blutthromboplastins beteiligt sein soll.

Die neuere Forschung zeigt somit, dass das Morawitzsche Schema in zwei Punkten zu erweitern ist:

1. Die «klassische Prothrombinwirkung» ist nicht einem einheitlichen Faktor zuzuschreiben, sondern einem Komplex von 3 Faktoren, der neben dem eigentlichen Prothrombin noch die Faktoren V und VII umfasst, zwei Proteine, welche die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin beschleunigen.

2. Die Wirkung des Blutthromboplastins kommt ebenfalls durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren zustande, nämlich Plättchenfaktor 3 sowie den Plasmafaktoren VIII, IX und wahrscheinlich X.

Die heutige Auffassung über den Gerinnungsvorgang lässt sich in einfacher Weise in folgendem Schema zusammenfassen:

<sup>1</sup> F. KOLLER, A. LÖLIGER und F. DUCKERT, *Acta Haematol.* 6, 1 (1951).

<sup>2</sup> Literatur siehe R. BIGGS und R. G. MACFARLANE, *Human Blood Coagulation*, Blackwell Scientific Publications (Oxford 1953).

<sup>3</sup> J. BORDET und L. DELANGE, *Ann. Inst. Pasteur* 26, 655, 739 (1912).

<sup>4</sup> F. KOLLER, *Unser gegenwärtiges Wissen über die beschleunigenden Faktoren bei der Umwandlung des Prothrombins*, 4. Kongress der Europ. Hämatol. Ges. Amsterdam 1953, 8.-12. September.

### 1. Phase: Prothrombin (II)

Plättchenfaktor 3  
AHG (VIII)  
Christmas-Faktor (IX)  
Faktor X?

↓  
Thromboplastin (III)  
Ca<sup>++</sup> (IV)  
Faktor V → VI

### 2. Phase: Faktor VII

Fibrinogen (I) + Thrombin → Fibrin

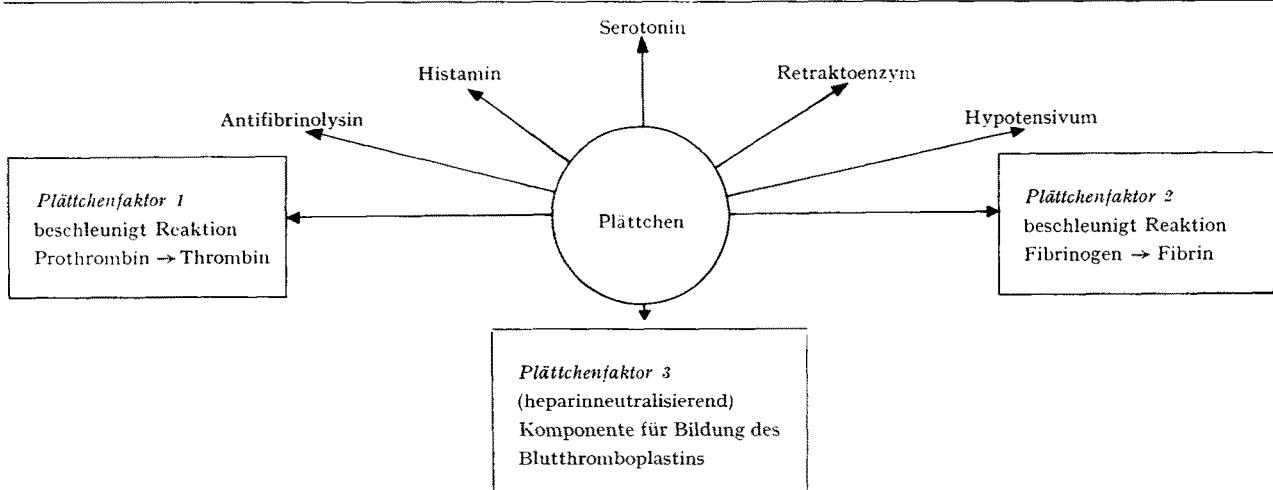
#### Neues Gerinnungsschema

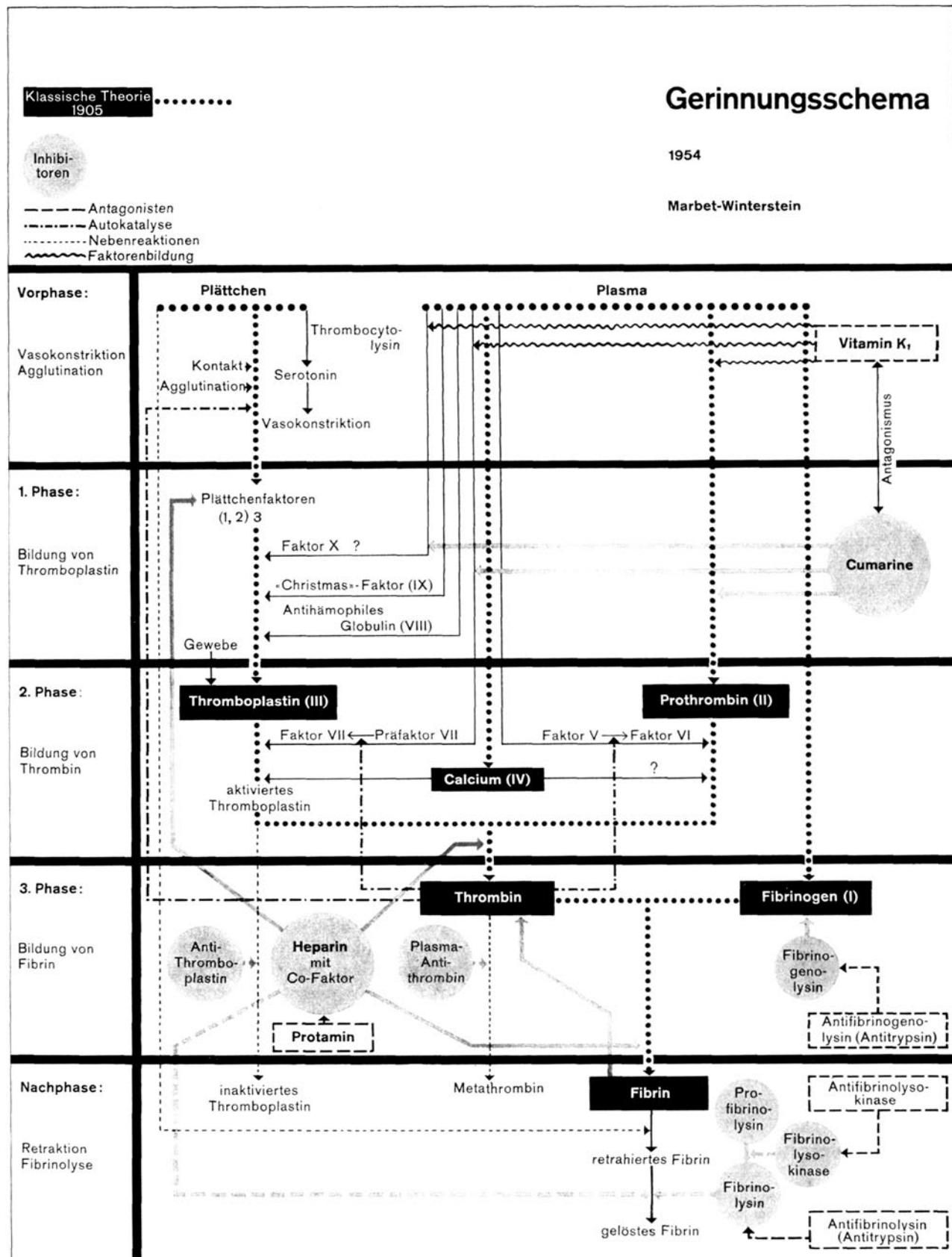
In dem von uns entwickelten Gerinnungsschema<sup>1</sup> haben wir die klassische Theorie durch starke Punktlinien und schwarze Felder besonders hervorgehoben. Um diese lassen sich nun zwanglos die Ergebnisse der neueren Forschung, das heißt die gerinnungsfördernden Faktoren V bis X, gruppieren. Ein physiologischer Mechanismus von derart vitaler Bedeutung wie die Blutgerinnung ist aber undenkbar ohne entsprechende Gegenregulation. Es sind dementsprechend neben den gerinnungsfördernden Faktoren auch die Inhibitoren in das Schema einzufügen. Um ihre grosse praktische Bedeutung zu unterstreichen, haben wir die gerinnungshemmenden Substanzen durch graue Kreise, deren Wirkung durch graue Striche hervorgehoben. Es kommt auf diese Weise zum Beispiel die polyvalente Wirkung des Heparins recht anschaulich zum Ausdruck.

Das starre Schema erlaubt es nicht, die von uns<sup>2</sup> schon früher als bedeutsam unterstrichene dynamische Seite des Problems zu veranschaulichen. Die besonders wichtige autokatalytische Wirkung des Thrombins

<sup>1</sup> Erste Fassung siehe A. WINTERSTEIN, *Bruxelles-Médical* 31, 69 (1951).

<sup>2</sup> A. WINTERSTEIN, *Bruxelles-Médical* 30, 66 (1950).





Interessenten stellen wir das obenstehende Schema gerne im Dreifarbendruck zur Verfügung

haben wir jedoch berücksichtigt und durch - - - - - kennzeichnet.

Bezüglich der Aufteilung des Gerinnungsprozesses in verschiedene Phasen halten wir uns an das vor 5 Jahren entwickelte Schema; das heisst, wir erweitern das klassische Schema durch die Hauptphase der Thromboplastinbildung und fügen zudem eine Vorphase (Plättchenwirkung) und eine Nachphase (Fibrinabbau) an (Seite 275).

#### Vorphase: Vasokonstriktion und Agglutination

BIZZOZERO<sup>1</sup> hat als erster die einzigartige Bedeutung der Plättchen im physiologischen Geschehen der Hämostase und für die Pathogenese der Thrombose erkannt. Sie greifen regulierend in praktisch alle Phasen der Gerinnung ein. Dank ihren besonderen physikalisch-chemischen Qualitäten und ihrer Agglutinationsfähigkeit erscheinen sie zunächst als das geeignete Blutelement für den direkten Wundverschluss. Die Plättchen enthalten aber zudem Wirkstoffe, die wichtigste physiologische Aufgaben zu erfüllen haben.

Die komplexe Funktion der Plättchen ergibt sich in Ergänzung zum Schema aus der Übersicht Seite 274.

Die verschiedenen in der Übersicht angeführten Stoffe kommen erst nach einer Alteration der Plättchen zur Wirkung, das heisst nach Agglutination oder Kontakt mit gewissen Oberflächen.

Nach BRINKHOUS<sup>2</sup> findet bei diesem Kontakt eine Aktivierung des sogenannten *Thrombocytolysis* statt, welches die Plättchenhülle zerstört. Über die Natur dieses Wirkstoffes ist nichts Näheres bekannt. Wir halten es für denkbar, dass Histamin oder eine histaminähnliche Verbindung bei der Alteration der Plättchen eine Rolle spielt. Aus den durch elektronenmikroskopische Aufnahmen gut gestützten Versuchen von JÜRGENS und BRAUNSTEINER<sup>3</sup> geht hervor, dass Histamin tatsächlich Plättchenagglutination auslöst. Das aus einem einzigen Plättchen austretende Histamin könnte im Sinne einer Kettenreaktion die Zerstörung einer grossen Zahl weiterer Plättchen herbeiführen.

Beim Zerfall der Plättchen wird *Serotonin* (5-Oxytryptamin), ein hochaktiver *Vasokonstriktor*, frei<sup>4</sup>, welcher durch Verengerung verletzter Gefäße die austretende Blutmenge verkleinert. M. B. ZUCKER<sup>5</sup> und H. D. ZUCKER<sup>6</sup> haben gezeigt, dass die Gefässkontraktion schon 15 sek nach der Läsion auftritt und nach 1 min eine Lumenverengerung bis zu 80% bewirkt. Durch

diesen Effekt wird auch eine Verstopfung verhältnismässig grosser Gefäße durch agglutinierte Plättchen ermöglicht.

Der Feststellung von STEFANINI<sup>1</sup>, wonach diesem Mechanismus für eine erste Phase der Hämostase eine ganz besondere Bedeutung zukommt, möchten wir uneingeschränkt beistimmen. Eine ungenügende Kontraktibilität der Gefäße scheint auch bei der von WILLEBRAND-JÜRGENS<sup>2</sup> beschriebenen konstitutionellen Thrombopathie («Pseudohaemophilie») eine Rolle zu spielen.

Ein weiterer Plättchenfaktor, das *Retraktoenzym*, wird neuerdings von FONIO<sup>8</sup> beschrieben. Es soll die Retraktion des Blutgerinnsels bewerkstelligen.

Dem aus den Plättchen entstammenden *Antifibrinolysin* kommt offenbar die Aufgabe zu, das am Wundverschluss beteiligte Fibrin *in loco* vor dem Abbau zu schützen.

Gemäss den Untersuchungen von CREVELD<sup>4</sup>, JÜRGENS<sup>5</sup>, SEEVERS<sup>6</sup> und STEFANINI<sup>1</sup> enthalten die Plättchen 3 gerinnungsaktive Substanzen:

- Plättchenfaktor 1* beschleunigt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (möglicherweise identisch mit Faktor V).
- Plättchenfaktor 2* verstärkt die Thrombinwirkung.
- Plättchenfaktor 3* stellt einen thromboplastinbildenden Faktor dar, der mit Faktor VIII, IX und X reagierend das Blutthromboplastin liefert. Er besitzt auch heparinneutralisierende Wirkung<sup>7</sup>.

Dem Mangel an verschiedenen Plättchenfaktoren entsprechen verschiedene hämorrhagische Diathesen, die sich gerinnungsphysiologisch mit den entsprechenden Plättchendefekten in Einklang bringen lassen. Siehe hierzu STEFANINI<sup>1</sup>.

#### 1. Phase: Bildung von Thromboplastin

Noch vor wenigen Jahren nahm man an, dass die Thrombokinase von MORAWITZ<sup>8</sup> bzw. das NOLFSche Thromboplastin<sup>9</sup> eine chemisch recht gut definierbare Verbindung darstelle, bestehend aus einem Phosphatidanteil und einem Eiweisskörper. Die neuere Auffassung lehrt nun, dass dies wohl für das sogenannte Gewebs-thromboplastin (Extrakte aus Hirn, Plazenta, Lunge usw.), nicht aber für das sogenannte Blutthromboplastin zutrifft.

<sup>1</sup> M. STEFANINI, Bull. New York Acad. Med. 30, 239 (1954).

<sup>2</sup> E. A. WILLEBRAND und R. JÜRGENS, Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 453 (1933).

<sup>3</sup> A. FONIO, Proc. int. Congr. int. Soc. Hemat. 3, 523 (1950).

<sup>4</sup> S. CREVELD und M. M. P. PAULSEN, Lancet 262, 23 (1952).

<sup>5</sup> R. JÜRGENS, *Die Blutplättchen und ihre Bedeutung für Blutungsneigung und Thrombinbildung*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58. Kongress 1952.

<sup>6</sup> A. G. WARE, J. L. FAHEY und W. H. SEEVERS, Amer. J. Physiol. 154, 140 (1948).

<sup>7</sup> Die weitere Untersuchung des Plättchenfaktors 3 dürfte wohl noch zu Modifikationen der jetzigen Auffassung führen.

<sup>8</sup> P. MORAWITZ, Ergebn. Physiol. 4, 307 (1905).

<sup>9</sup> P. NOLF, Arch. internat. Physiol. (Liège) 6, 1 (1908).

<sup>1</sup> J. BIZZOZERO, Arch. path. Anat. 90, 261 (1882).

<sup>2</sup> K. M. BRINKHOUS, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 117 (1947).

<sup>3</sup> R. JÜRGENS und H. BRAUNSTEINER, Schweiz. med. Wschr. 80, 1388 (1950).

<sup>4</sup> M. M. RAPPORT, J. Biol. Chem. 180, 961 (1949). Siehe auch: J. T. CORREL, L. F. LYTN, S. LONG und J. C. VANDENPOEL, Amer. J. Physiol. 169, 537 (1952).

<sup>5</sup> M. B. ZUCKER, Amer. J. Physiol. 148, 275 (1947).

<sup>6</sup> H. D. ZUCKER, Blood 4, 631 (1949).

Letzteres stellt vielmehr das Reaktionsprodukt aus Plättchenfaktor 3 mit antihämophilem Globulin und Christmas-Faktor dar. Nach Auffassung von KOLLER<sup>1</sup> ist für die Bildung des Blutthromboplastins noch Faktor X<sup>2</sup> erforderlich.

Über den Mechanismus der Blutthromboplastinbildung dürfte der in neuester Zeit eingeführte «Thromboplastin-Generation-Test» (BIGGS<sup>3</sup>, DUCKERT<sup>4</sup>) weiteren Aufschluss bringen.

Das *Antihämophile Globulin* (AHG) = Faktor VIII ist ein sehr labiler Plasmaeiweißkörper, dessen Fehlen die als Hämophilie A<sup>5</sup> bezeichnete hämorrhagische Diathese charakterisiert. Faktor VIII befindet sich neben Fibrinogen in der Fraktion I nach COHN. Bei der Gerinnung verschwindet das AHG praktisch vollständig, wird also im Serum nicht mehr gefunden. Da das AHG beim Lagern des Blutes inaktiviert wird, sind Blutkonserven für die Behandlung der Hämophilie-A-Kranken unbrauchbar.

Der von BIGGS und MACFARLANE beschriebene Christmas-Faktor<sup>6</sup> = Faktor IX (wahrscheinlich identisch mit dem PTC = Plasma-Thromboplastin-Component<sup>7</sup>), dessen Fehlen die sogenannte Hämophilie B oder «Christmas disease» charakterisiert, ist viel stabiler. Man findet ihn nach der Gerinnung im Serum und auch im gelagerten Plasma. Die Hämophilie B kann somit mit Konservenblut behandelt werden.

Erst durch die Differenzierung der früher als Einheit angesehenen Hämophilie in *Hämophilie A* und *Hämophilie B* ist es möglich geworden, dem Hämophilen wirksamer zu helfen. Wir verstehen jetzt, warum in so vielen Hämophiliefällen die AHG-haltige Cohnsche Fraktion I vollkommen unwirksam war, warum anderseits Konservenblut, das AHG-frei ist, dennoch die Hämostase zu fördern vermochte.

Über *Faktor X* ist noch wenig bekannt. Nach KOLLER sinkt er im Verlauf der Cumarinbehandlung ab, er normalisiert sich beim Absetzen des Medikamentes etwas langsamer als Faktor VII und Prothrombin. Möglicherweise ist Faktor X identisch mit dem PTA-Faktor von ROSENTHAL.

BIGGS<sup>3</sup> betrachtet das Reaktionsprodukt aus Plättchenfaktor 3 und den Faktoren VIII und IX und X als äquivalent dem Gewebsthromboplastin.

<sup>1</sup> F. KOLLER, *Unser gegenwärtiges Wissen über die beschleunigenden Faktoren bei der Umwandlung des Prothrombins*, 4. Kongress der Europ. Hämatol. Ges. Amsterdam 1953, 8.-12. September.

<sup>2</sup> Faktor X (zehn) von KOLLER ist nicht zu verwechseln mit dem Albumin X (chi), dem sogenannten Heparin-Co-Faktor von QUICK.

<sup>3</sup> R. BIGGS, *Versuche über die Aktivität von Thromboplastin*, 4. Kongr. Europ. Hämatol. Ges. Amsterdam 1953, 8.-12. September.

<sup>4</sup> F. DUCKERT, M. MATTER und P. FLÜCKIGER, *Untersuchungen mit einer Modifikation des Thromboplastin-Generation-Tests*, 4. Kongr. Europ. Hämatol. Ges. Amsterdam 1953, 8.-12. Sept.

<sup>5</sup> Zur Nomenklatur siehe: J. B. GRAHAM und K. M. BRINKHous, *Brit. Med. J.* 1953, 97.

<sup>6</sup> Der erste von den Autoren untersuchte Patient hieß CHRISTMAS.

<sup>7</sup> R. BIGGS, A. S. DOUGLAS, R. G. MACFARLANE u.a., *Brit. Med. J.* 1952, 1378.

<sup>8</sup> I. SCHULMANN und C. H. SMITH, *Blood* 7, 794 (1952).

Das *Gewebsthromboplastin* ist nach den Untersuchungen von FEISLY<sup>1</sup>, von CHARGAFF<sup>2</sup> u.a. ein Lipoprotein. STUDER<sup>3</sup> konnte in unseren Laboratorien zeigen, dass es sich durch Behandeln mit Äther in 2 inaktive Komponenten, eine Eiweiss- und eine Lipoidfraktion, aufspalten lässt, die zusammengefügt wieder volle Wirksamkeit zeigen. Auch beim Vereinigen der Lipoidfraktion mit Trypsinpräparaten beobachteten wir das Auftreten sehr stark thromboplastisch wirkender Substanzen. Zu beachten ist, dass die Thromboplastinpräparate der verschiedenen Tierarten gegenüber Blut der eigenen Gattung meist eine viel stärkere Aktivität aufweisen als gegenüber Blut anderer Tierarten. Wie wir an anderem Orte ausführlich darlegen werden, lässt sich die Artspezifität durch Einsatz von Faktor VII weitgehend aufheben. Siehe hiezu auch MANN und HURN<sup>4</sup>.

## 2. Phase: Bildung von Thrombin

Die inaktive Vorstufe des Thrombins, das *Prothrombin*, ist erst in den letzten Jahren, vor allem von SEEVERS und Mitarbeitern<sup>5</sup>, näher charakterisiert worden. Es stellt ein wasserlösliches schwefelhaltiges Glucoprotein dar, das sich in der COHNSchen Globulinfraktion III-2 findet. Im Vergleich zu anderen Gerinnungsfaktoren erweist sich das Prothrombin als recht stabil, es verändert sich beim Lagern von Blut nur wenig. In gefrorenem Plasma hält es sich praktisch unbegrenzt. Mit verschiedenen Adsorptionsmitteln, wie Bariumsulfat, Calciumphosphat oder durch Seitzfiltration, kann es aus Plasma entfernt werden.

Für die *Prothrombinumwandlung* ist die Anwesenheit von *Calciumionen* nötig. Die Gerinnung kann durch Entfernung des Blutcalciums mit Amberlit oder durch calciumbindende Mittel, wie Natriumcitrat oder Natriumoxalat, verhindert werden.

Neben Thromboplastin und Calciumionen sind für die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin noch die Faktoren V und VII erforderlich.

Die Existenz von *Faktor V*, häufig auch als *Proaccelerin* bezeichnet, wurde zuerst von NOLF<sup>6</sup> (Thrombogen) angenommen und später von verschiedenen Forschern bewiesen (QUICK<sup>7</sup> - labiler Faktor; OWREN<sup>8</sup> - Faktor V bzw. Proaccelerin; WARE und SEEVERS<sup>9</sup> - Ac-Globulin; FANTL und NANCE<sup>10</sup> - Prothrombin-

<sup>1</sup> R. FEISLY, *Helv. med. Acta* 12, 215 (1945).

<sup>2</sup> E. CHARGAFF, A. BENDICH und S. S. COHEN, *J. Biol. Chem.* 156, 161 (1944).

<sup>3</sup> A. STUDER, *Festschrift E. C. Borell*, Basel, 1946, S. 229.

<sup>4</sup> F. D. MANN und M. H. HURN, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, N.Y. 79, 19 (1952).

<sup>5</sup> W. H. SEEVERS, E. C. LOOMIS und J. M. VANDENBELT, *Arch. Biochem.* 6, 85 (1945).

<sup>6</sup> P. NOLF, *Arch. internat. Physiol. (Liège)* 6, 1 (1908).

<sup>7</sup> J. A. QUICK, *Amer. J. Physiol.* 140, 212 (1943).

<sup>8</sup> P. OWREN, *Acta Med. Scand.* 194, 1 (1947).

<sup>9</sup> A. G. WARE und W. H. SEEVERS, *J. Biol. Chem.* 172, 699 (1948).

<sup>10</sup> P. FANTL und M. H. NANCE, *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 26, 207 (1948).

accelerator). Nach den Untersuchungen dieser Autoren stellt Faktor V ein in Wasser lösliches Globulin dar, dessen Aktivität schon bei Zimmertemperatur rasch abnimmt und das beim Erhitzen auf 56° in kurzer Zeit vollständig inaktiviert wird. Wir haben im Oxalatblut schon wenige Stunden nach der Blutentnahme eine Abnahme der Faktor-V-Aktivität feststellen können<sup>1</sup>, die eine derartige Verlängerung der Thromboplastinzeit nach QUICK bewirkte, dass sie bei der Kontrolle der Cumarintherapie zu Fehlschlüssen geführt hätte.

Faktor-V-freies Plasma, das den gleichen Gerinnungsdefekt aufweist, wie er bei kongenitalem Faktor-V-Mangel (Owrensche Krankheit, Parahämophilie) beobachtet wird, erhält man in einfacher Weise durch mehrtagiges Lagern von menschlichem Oxalatplasma bei tiefer Temperatur. Im Gegensatz zu Prothrombin und Faktor VII wird Faktor V von Bariumsulfat usw. nicht adsorbiert.

Durch Spuren Thrombin wird Faktor V aktiviert, wobei er in den anscheinend noch labileren *Faktor VI* (Akzelerin) übergeht. Dieser lässt sich schon 30 min nach der Gerinnung in menschlichem Serum nicht mehr nachweisen.

Obwohl die Existenz von *Faktor VII* schon 1912 durch die Untersuchungen von BORDET und DELANGE<sup>2</sup> wahrscheinlich gemacht worden war, wurde er lange Zeit übersehen bzw. mit Prothrombin verwechselt. QUICK<sup>3</sup> ist auch heute noch der Meinung, dass alle dem Faktor VII zugeschriebenen Eigenschaften besser durch die Annahme einer «inaktiven» Vorstufe des Prothrombins, von ihm *Prothrombinogen* genannt, erklärt werden können. Die Quicksche Auffassung ist jedoch nicht mehr haltbar. Sie würde bedeuten, dass die Verkürzung der Thromboplastinzeit um 2-3 sek, wie man sie beim Stehenlassen von Zitratplasma beobachten kann, auf einer Umwandlung des Prothrombinogens in Prothrombin beruht. Demgegenüber konnten wir zeigen<sup>4</sup>, dass Zusatz von Prothrombin zu menschlichem Normalplasma keine Verkürzung der Thromboplastinzeit, Zusatz von Faktor VII oder von aktiviertem Faktor V jedoch eine solche um 3 sek bewirkt. *Bei der Lagerung von Zitratplasma tritt nach unseren Befunden keine Prothrombinvermehrung, sondern eine Aktivierung der Akzeleratoren auf.* Dass Faktor VII nicht etwa eine Vorstufe des Prothrombins darstellt, konnten wir auch mittels der Zweistufenmethode zur Prothrombinbestimmung nachweisen, wo Zusatz von Faktor VII zu menschlichem Normalplasma zwar eine Verkürzung der Umwandlungszeit, aber keine Vermehrung der Thrombinmenge bewirkt.

Die nähere Untersuchung von Faktor VII verdanken wir folgenden Autoren: OWEN und BOLLMANN<sup>5</sup> – Pro-

thrombin-Conversion-Accelerator; OWREN<sup>1</sup> – Proconvertin; ALEXANDER *et al.*<sup>2</sup> – Serum-Prothrombin-Conversion-Accelerator-SPCA; JACOX<sup>3</sup> – Serumaccelerator; MANN<sup>4</sup> – Co-thromboplastin; KOLLER *et al.*<sup>5</sup> – Faktor VII; STEFANINI<sup>6</sup> – Stable Component.

Im Gegensatz zu Faktor V findet sich Faktor VII auch im gelagerten Serum, das eine vorzügliche Faktor-VII-Quelle darstellt. Bemerkenswerterweise ist die Faktor-VII-Aktivität im Serum meist höher als im Plasma. Man nimmt deshalb an (OWREN<sup>7</sup>, ALEXANDER und Mitarbeiter<sup>8</sup>), dass Faktor VII im Plasma in einer weniger aktiven Vorstufe, dem *Präfaktor VII*, vorliegt. Letzterer soll durch Einwirkung von Thrombin aktiviert werden (STEFANINI<sup>9</sup>). Faktor VII ist im Vergleich zu anderen Plasmafaktoren sehr stabil, er kann ohne wesentlichen Aktivitätsverlust während 30 min auf 50° erhitzt werden. Mit Bariumsulfat usw. wird er aus Serum oder Plasma entfernt.

In den Blutgerinnungsmechanismus greift Faktor VII in der Weise ein, dass er mit Thromboplastin in Gegenwart von Calciumionen einen aktivierten Thromboplastinkomplex (möglicherweise identisch mit dem *Convertin* von OWREN<sup>7</sup>) bildet, der dann zusammen mit Faktor VI die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin bewirkt. Nach FLYNN und COON<sup>10</sup> lässt sich dieser Komplex isolieren.

Einblick in den Ablauf dieses Aktivierungsprozesses liefern unsere Untersuchungen<sup>11</sup> über die Beeinflussung der Thromboplastinzeit von menschlichem Normalplasma. Durch kurzes Stehenlassen von Faktor VII mit Gewebsthromboplastin und Chlorcalcium sowie durch Aktivieren von Faktor V mit Spuren von Thrombin bereiteten wir ein Gemisch der aktivierten Akzeleratoren, welches menschliches Normalplasma in 3½ sek zum Gerinnen brachte. Es handelte sich hierbei um die kürzeste bis jetzt beobachtete Thromboplastinzeit.

Der *autokatalytischen Bildung des Thrombins* kommt im Gerinnungsgeschehen eine hervorragende Bedeutung zu. Eine rasche und wirksame Hämostase ist nur möglich durch eine plötzliche Anhäufung von Thrombin an der Läsionsstelle. Diese Anhäufung tritt als Folge von einigen Kettenreaktionen ein, die durch

<sup>1</sup> P. A. OWREN, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3, 168 (1951). Siehe hierzu auch: P. A. OWREN, *The Action of Dicumarol and Phenylindandione on Prothrombin, Proconvertin and Proaccelerin*, International Society of Hematology: 3. Internat. Congr., Cambridge 1950, S. 475 (Grune & Stratton, N.Y.).

<sup>2</sup> B. ALEXANDER, A. DE VRIES, R. GOLDSTEIN und G. LANDWEHR, Science 109, 545 (1949).

<sup>3</sup> R. F. JACOX, J. Clin. Invest. 28, 492 (1949).

<sup>4</sup> F. D. MANN, Amer. J. Clin. Path. 19, 861 (1949).

<sup>5</sup> F. KOLLER, A. LÖLIGER und F. DUCKERT, Acta Haematol. 6, 1 (1951).

<sup>6</sup> M. STEFANINI, Amer. J. Med. 14, 64 (1953).

<sup>7</sup> P. A. OWREN, Rev. d'Hémat. 7, 147 (1952).

<sup>8</sup> B. ALEXANDER, R. GOLDSTEIN, G. LANDWEHR und C. D. COOK, J. Clin. Invest. 30, 596 (1951). Siehe auch: R. BIGGS und R. G. MACFARLANE, Blackwell Scientific Publications (Oxford, 1953).

<sup>9</sup> M. STEFANINI, Bull. New York Acad. Med. 30, 239 (1954).

<sup>10</sup> J. E. FLYNN und R. W. COON, Fed. Proc. 12, 387 (1953).

<sup>11</sup> R. MARBET, R. STRÄSSLE und A. WINTERSTEIN, Helv. physiol. Acta 11, C65 (1953).

<sup>1</sup> R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Helv. physiol. Acta 11, 81 (1953).

<sup>2</sup> J. BORDET und L. DELANGE, Ann. Inst. Pasteur 26, 655, 739 (1912).

<sup>3</sup> A. J. QUICK, Lancet 264, 1307 (1953).

<sup>4</sup> R. MARBET, R. STRÄSSLE und A. WINTERSTEIN, Helv. physiol. Acta 11, C65 (1953).

<sup>5</sup> C. A. OWEN und J. L. BOLLMANN, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N.Y. 67, 231 (1948).

Spuren von Thrombin ausgelöst werden. Näher studiert ist die durch Thrombin bewirkte Lysis der Plättchen (Zusatz von 50 Einheiten Thrombin zu 1 cm<sup>3</sup> einer Plättchensuspension bewirkt einen Abfall der Plättchenzahl von 270000 auf 7000 je mm<sup>3</sup>) sowie die Aktivierung von Faktor V zu Faktor VI; wahrscheinlich wird auch Präfaktor VII auf diesem Wege zu Faktor VII aktiviert (STEFANINI)<sup>1</sup>.

Das bei der Umwandlung von Prothrombin entstehende *Thrombin* ist ein Albumin<sup>2</sup>, welches beim Erhitzen auf 40–60° verhältnismässig rasch zerstört wird. SEEGERS<sup>3</sup> erhielt ein besonders reines Thrombinpräparat durch autokatalytische Umwandlung von Prothrombin mittels 25% Natriumcitrat.

Die Thrombinaktivität wird heute meist in NIH-Einheiten (National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA.) angegeben. 1 NIH-Einheit entspricht derjenigen Menge Thrombin, welche 1 cm<sup>3</sup> einer standardisierten Fibrinogenlösung in 15 sek bei 28° zum Gerinnen bringt. Der Begriff «standardisierte Fibrinogenlösung» ist nicht scharf umrisSEN, so dass exakte Einstellung auf NIH auch heute noch gewisse Schwierigkeiten bietet<sup>4</sup>.

### 3. Phase: Bildung von Fibrin

Bei der Umwandlung des *Fibrinogens* in Fibrin handelt es sich um einen fermentativen Prozess. 1 Teil Thrombin vermag 100000 Teile Fibrinogen zur Gerinnung zu bringen. Calcium ist dabei nicht nötig, doch beschleunigt es die Reaktion. Fibrinogen ist ein Globulin (COHNSche Fraktion 1–2) mit einem Molekulargewicht von rund 400000. Beim Erhitzen auf 50° koaguliert Fibrinogen. Auch bei Zimmertemperatur sind seine Lösungen nur begrenzt haltbar. Wir haben festgestellt, dass gealterte, scheinbar intakte Fibrinogenlösungen wesentlich mehr Thrombin zur Gerinnung benötigten als frisch bereitete Lösungen.

Der Mechanismus der Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung ist noch nicht endgültig abgeklärt. LYONS<sup>5</sup> nimmt an, dass die SH-Gruppen des Fibrinogens durch Thrombin zu S-S-Bindungen oxydiert werden, wodurch eine Art Polymerisation eintritt. Nach MORRISON<sup>6</sup> handelt es sich bei der Fibrinogen → Fibrin-Umwandlung um eine molekulare Umgruppierung, wobei sich das Fibrin in einem dreidimensionalen Polymerisationsprozess bilden soll. LORAND<sup>7</sup> glaubt, dass sich das Fibrin durch Abspaltung eines niedrig-

molekularen Peptides, des sogenannten Fibrinopeptides, aus dem Fibrinogen bildet. Eine Beurteilung der verschiedenen Auffassungen ist zur Zeit dadurch erschwert, dass es offenbar noch nicht gelungen ist, ganz reines, von antihämophilem Globulin freies Fibrinogen zu gewinnen. Die Anwesenheit von AHG könnte sich bei den Versuchen von LORAND ganz besonders störend auswirken.

### Nachphase: Retraktion und Fibrinolyse

Lässt man Blut gerinnen, so bildet das entstandene Fibrin ein voluminöses Netzwerk, welches die gesamte Blutflüssigkeit in einen zusammenhängenden Kuchen verwandelt. Beim Stehen des Gerinnsels kontrahiert sich der Blutkuchen allmählich, wobei Serum ausgesprest wird. Dieser Vorgang wird als *Retraktion* bezeichnet. Sie dient physiologischerweise der Verfestigung des Gerinnsels. Das Temperatuoptimum für die Retraktion liegt bei 40°, sie wird stark gefördert durch die Blutplättchen (Retraktoenzym siehe oben). Thrombocytenfreies Plasma zeigte keine Retraktion. Die bei Thrombocytopathien und Thrombocytopenien verminderte Retraktion lässt sich quantitativ im Thrombelastographen nach HARTERT<sup>2</sup> messen und damit auch diagnostisch auswerten. Die Intensität der Retraktion wird auch durch die ursprünglich vorhandene Fibrinogenmenge, den Hämatokritwert sowie die Menge des während der Gerinnung vorhandenen Thrombins beeinflusst.

Die zweite Stufe in der Nachgerinnungsphase besteht in der Auflösung des retrahierten Fibrins durch Fibrinolyse. Da Fibrinolysin Gerinnungsfaktoren aus dem Gerinnungssystem eliminiert, betrachten wir diesen Vorgang zweckmässig gemeinsam mit den Inhibitoren der Gerinnung.

### Inhibitoren der Blutgerinnung

Von den verschiedenen Inhibitoren der Blutgerinnung kommt dem Heparin und den Cumarinen therapeutisch für die Thrombosebehandlung eine ganz besondere Bedeutung zu. Für die Aufrechterhaltung des dynamischen Gleichgewichtes zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Impulsen scheinen das Plasmaantithrombin, Antithromboplastin sowie Fibrinolysin eine besonders wichtige Rolle zu spielen.

*Heparin*<sup>8</sup>. Heparin wurde 1916 von MCLEAN<sup>9</sup> in der Leber entdeckt. Um die Aufklärung der Konstitution hat sich JORPES<sup>5</sup> besonders verdient gemacht. Seinen

<sup>1</sup> M. STEFANINI, Bull. New York Acad. Med. 30, 239 (1954).  
<sup>2</sup> T. ASTRUP und S. DARLING, Acta Physiol. Scand. 2, 22 (1941).  
<sup>3</sup> W. H. SEEGERS, R. I. MCCANGHRY und J. L. FAHEY, Blood 6, 421 (1950).  
<sup>4</sup> R. BIGGS und R. G. MACFARLANE, *Human Blood Coagulation*, Blackwell Scientific Publications (Oxford 1953).  
<sup>5</sup> R. N. LYONS, Australian J. exp. Biol. Med. Sci. 23, 131 (1945).  
<sup>6</sup> P. R. MORRISON und C. L. SCUDDE, Amer. J. Physiol. 170, 147 (1952). Siehe auch: J. D. FERRY und P. R. MORRISON, J. Amer. Chem. Soc. 69, 388 (1947).  
<sup>7</sup> K. LORAND, *Biophysical and Biochemical Studies of the Clotting of Blood*. Thesis for the degree of D. Ph. Leeds University, 1951.

<sup>8</sup> R. G. MACFARLANE, *The Normal Haemostatic Mechanism and its Failure in the Haemorrhagic States*, Thesis for the degree of doctor of medicine in the Univ. of London, 1938. Zitiert nach R. BIGGS und R. G. MACFARLANE, *Human Blood Coagulation*, Blackwell Scientific Publications (Oxford 1953).  
<sup>9</sup> H. HARTERT, Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 402 (1952).  
<sup>10</sup> Zusammenfassende Darstellung siehe A. WINTERSTEIN, *Héparine et héparinoïdes*, Bull. Inst. nat. Genevois 1954, 111–126.

<sup>11</sup> J. MACLEAN, Amer. J. Physiol. 41, 250 (1916).  
<sup>12</sup> J. E. JORPES und S. BERGSTROM, J. Biol. Chem. 118, 447 (1937).

Untersuchungen sowie denjenigen von WOLFROM<sup>1</sup> gemäss stellt Heparin einen Mucoitinpolyschweifelsäureester dar, aufgebaut aus Glucosamin, Glucuronsäure und Schwefelsäure. Die Aminogruppe ist im Gegensatz zur nahe verwandten Chondroitinschweifelsäure nicht acetyliert, sondern sulfiert. Die Zuckerreste sind  $\alpha$ -glucosidisch miteinander verknüpft ( $\alpha$ -Heparin)<sup>2</sup>. Das Molekulargewicht beträgt rund 12000. In den Abfällen der Heparinfabrikation fanden wir<sup>3</sup> das sogenannte  $\beta$ -Heparin, welches als Aminozuckerkomponente Galactosamin enthält, acetyliert ist und  $\beta$ -glucosidische Bindungen aufweist. Aus Lebern und Lungen verschiedener Tierarten haben wir eine grössere Anzahl von Heparinen isoliert, die Aktivitäten zwischen 16 IE./mg und 280 IE./mg besitzen. Das internationale Standardpräparat des Heparins weist 130 IE. je mg auf.

Heparin als solches wirkt nicht gerinnungshemmend, erst in Vereinigung mit dem sogenannten *Co-Faktor* des Plasmas (Albumin X) gewinnt es seine Eigenschaften als polyvalentes Anticoagulans. Es hemmt sowohl die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin als auch diejenige von Fibrinogen in Fibrin. Durch Einwirkung auf den Plättchenfaktor 3 verzögert es die Bildung des Blutthromboplastins. Die gerinnungshemmende Wirkung ist stark abhängig von der Plättchenzahl, offenbar wegen der heparinneutralisierenden Wirkung von Plättchenfaktor 3. Unsere Befunde<sup>4</sup>, wonach Heparin im gealterten menschlichen Citratplasma eine geringere gerinnungshemmende Wirkung entfaltet als in frischem, lassen sich durch einen Plättchenzerfall erklären, bei welchem die heparinneutralisierende Substanz ins Plasma abgegeben wird.

Die fördernde Wirkung des Heparins auf die Fibrinolyse kommt wahrscheinlich durch eine Auflockierung des Fibringerinnsels zustande.

Mit *Protamin* liefert Heparin eine schwerlösliche Verbindung, die keine gerinnungshemmende Aktivität aufweist.

*Cumarine*<sup>5</sup>. Die gerinnungshemmende Wirkung der Cumarine wurde 1941 von LINK und Mitarbeitern<sup>6</sup> entdeckt, als sie nachweisen konnten, dass die als «sweet clover disease» beschriebene hämorrhagische Diathese des Rindes dem *Dicumarol* zuzuschreiben ist. Das Dicumarol war bereits 1903 von ANSCHÜTZ<sup>7</sup> synthetisiert worden. In der Folge wurden weitere Präparate vom Dicumaroltypus synthetisch dargestellt, welche für die Thrombosebehandlung bezüglich Wirk-

<sup>1</sup> M. L. WOLFROM, R. MONTGOMERY, J. V. LARABINOS und P. RATHGEB, J. Amer. Chem. Soc. 72, 5796 (1950).

<sup>2</sup> R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Exper. 8, 41 (1952).

<sup>3</sup> R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Helv. chim. Acta 34, 2311 (1951).

<sup>4</sup> R. MARBET und A. WINTERSTEIN, Praxis 42, 61 (1953).

<sup>5</sup> Wir verstehen darunter alle Verbindungen, welche Dicumarolwirkung besitzen.

<sup>6</sup> M. A. STAHMANN, C. F. HUEBNER und K. P. LINK, J. Biol. Chem. 138, 513 (1941).

<sup>7</sup> R. ANSCHÜTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 463 (1903).

samkeit und Verträglichkeit besser geeignet schienen<sup>1</sup>.

Im Gegensatz zu Heparin, welches nur die Reaktionsfähigkeit der Gerinnungsfaktoren herabsetzt, wirken die Cumarine durch Verminderung der Konzentration von Prothrombin und Faktor VII, eventuell auch von Faktor X. Diese Faktoren entstehen in der Leber unter der Mitwirkung von Vitamin K. Durch Verabreichung von Cumarinen wird Vitamin K aus einem Fermentkomplex verdrängt, wodurch die Produktion von Prothrombin und Faktor VII zum Stillstand kommt. Die Reaktion ist reversibel, das heisst, durch Zufuhr von Vitamin K<sub>1</sub> lässt sich das wirksame Vitamin K<sub>1</sub>-Holoferment wieder restituieren.

*Antithrombine*. Nach SEEGER und Mitarbeitern<sup>2</sup> enthält Plasma 4 Faktoren, die Thrombin inaktivieren:

1. *Antithrombin I* ist identisch mit Fibrin, das Thrombin durch Adsorption inaktiviert. Nach unseren Beobachtungen vermag Fibrin tatsächlich Thrombin zu fixieren, und zwar 2 NIH-Einheiten je mg.

2. *Antithrombin II* stellt den Plasma-Cofaktor dar, ohne den Heparin keine gerinnungshemmende Wirkung entfalten kann.

3. *Antithrombin III* inaktiviert Thrombin durch Bildung des sogenannten Metathrombins. Wir haben festgestellt, dass 1 cm<sup>3</sup> Rinderplasma in 10 min über 3000 NIH-Thrombineinheiten zu inaktivieren vermag.

4. *Antithrombin IV* greift nach SEEGER in die Prothrombinumwandlung ein.

Unter pathologischen Bedingungen können noch weitere Antithrombineffekte auftreten, zum Beispiel bei multiplem Myelom, Leberdysfunktion, Makroglobulinämien, Hyperglobulinämien. Hier kommt es zu Verschiebungen bei den Plasmaproteinen, insbesondere zur Globulinvermehrung. Wahrscheinlich werden Gerinnungsfaktoren durch Adsorption an Globuline inaktiviert<sup>3</sup>.

*Antithromboplastin*. Gemäss den Untersuchungen von LANCHANTIN und WARE<sup>4</sup> enthalten Plasma und Serum auch einen *Thromboplastininhibitor*, welcher Gewebs-thromboplastin bei Gegenwart von Calciumionen zu neutralisieren vermag. In einigen Versuchen konnten wir zeigen, dass 1 Teil Serum im Verlauf von 8 Stunden 1 Teil Thromboplastinlösung (Handelsform) zu inaktivieren vermag.

Nach TOCANTINS<sup>5</sup> tritt unter pathologischen Bedingungen ein spezifischer Inhibitor des Plasmathromboplastins auf, welcher Lipoidnatur besitzt und die eigentliche Ursache der Hämophilie darstellen soll.

*Fibrinolyse*. Die Tatsache, dass sich intravasal geronnenes Blut wieder verflüssigen kann, führte

<sup>1</sup> Siehe hiezu: R. JÜRGENS, Schwz. Med. Wschr. 83, 471 (1953).

<sup>2</sup> W. H. SEEGER, J. F. JOHNSON und C. FELL, Amer. J. Physiol. 176, 97 (1954).

<sup>3</sup> M. STEFANINI, Bull. New York Acad. Med. 30, 271 (1954).

<sup>4</sup> G. F. LANCHANTIN und A. G. WARE, J. Clin. Invest. 32, 381 (1953).

<sup>5</sup> L. M. TOCANTINS Amer. J. Physiol. 39, 265 (1943).

NOLF<sup>1</sup> schon 1908 zur Vermutung, dass der Organismus über fibrinolytische Fermente verfüge. Dank den Untersuchungen verschiedener Forscher, wie ASTRUP<sup>2</sup>, FERGUSON<sup>3</sup> u.a., wissen wir heute, dass die fibrinolytische Wirkung des Blutes durch Umwandlung einer inaktiven Vorstufe = Profibrinolysin (Plasminogen, Prolysin) in ein wirksames Ferment = *Fibrinolysin* (Plasmin, Lysin) zustande kommt.

Die Aktivierung des Profibrinolysins erfolgt durch die *Fibrinolysokinase*. Unter normalen physiologischen Bedingungen ist die Fibrinolysokinase durch die *Anti-Fibrinolysokinase* in ihrer Wirkung gehemmt.

Die Wirkung des *Fibrinolysins* entspricht im wesentlichen derjenigen eines proteolytischen Fermentes. Es ist nicht spezifisch auf das Fibrin eingestellt, sondern vermag auch Fibrinogen zu zerstören. Es kann daher auch als *Fibrinogenolysin* angesprochen werden. Beim pathologischen Zustand der Afibrinogenämie, die durch das Vorhandensein grosser Mengen fibrinolytischen Fermentes gekennzeichnet ist, beobachtet man gelegentlich auch eine Verminderung der anderen Gerinnungsfaktoren<sup>4</sup>.

Die Wirkung des Fibrinolysins wird durch den entsprechenden Inhibitor, das *Antifibrinolysin*, neutralisiert. Für therapeutische Zwecke ist ein *Trypsin-Inhibitor* aus Sojabohnen vorgeschlagen worden. Nach

<sup>1</sup> P. NOLF, Arch. Internat. de Physiol. 19, 395 (1908).

<sup>2</sup> T. ASTRUP, Acta Haematol. 7, 271 (1952).

<sup>3</sup> J. H. LEWIS und J. H. FERGUSON, Revue d'Hématol. 7, 6 (1952).

<sup>4</sup> N. R. SHULMAN, J. clin. Invest. 32, 604 (1953).

den Befunden von STEFANINI<sup>1</sup> sind ACTH und Cortison von grossem therapeutischem Wert bei der Bekämpfung fibrinolytischer Krisen. Letztere sind in neuester Zeit eingehender studiert worden. Sie treten vor allem nach vorzeitiger Placentaablösung<sup>2</sup>, nach Eingriffen im Thoraxgebiet<sup>3</sup> sowie bei Prostatacarcinom<sup>4</sup> auf. Weiteres intensives Studium des gesamten Fibrinolyseproblems drängt sich auf, da uns zur Zeit noch sichere therapeutische Mittel fehlen, um die häufig tödlich verlaufenden Afibrinogenämien zu bekämpfen.

### Summary

The most important facts and conceptions regarding the mechanism of blood coagulation, supplemented by our own as yet unpublished findings, are represented in a schematically simplified Table. The process of coagulation is subdivided into five phases, i.e. the pre-phase (vasoconstriction, agglutination), the first principal phase (formation of thromboplastin), the second principal phase (formation of thrombin), the third principal phase (formation of fibrin), as well as a post-phase (retraction, fibrinolysis). In this new scheme, recently discovered clotting factors and the various inhibitors could easily be incorporated into the classical picture of Morawitz. The scheme is explained briefly.

<sup>1</sup> M. STEFANINI und B. R. GENDEL, Clin. Res. Proc. 1, 5 (1953).

<sup>2</sup> O. KAESER, Revue d'Hématol. 7, 55 (1952).

<sup>3</sup> O. D. RATNOFF, J. Clin. Invest. 31, 521 (1952).

<sup>4</sup> H. J. TAGNON, W. F. WHITMORE und N. R. SHULMAN, Cancer 5, 9 (1952). Siehe auch: H. J. TAGNON, P. SCHULMAN u.a., J. clin. Invest. 31, 666 (1952).