Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Das menschliche Fibrinogen

Autor: Lüscher, E.F.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307479

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 612.124:612.398.132:547.962.4

Blutspendedienst des Schweizerischen Roten Kreuzes
Theodor-Kocher-Institut der Universität Bern

Das menschliche Fibrinogen

Von E. F. Lüscher

Bei der Gerinnung des Blutes bildet sich aus dem gelösten Fibrinogen das unlösliche, faserige Fibrin. Dieser Vorgang ist dermaßen auffällig, daß wohl mit Recht vermutet werden kann, daß das Fibrinogen als erstes funktionsmäßig definiertes Plasmaprotein erkannt worden ist. Zwar stellt das Fibrinogen, mengenmäßig betrachtet, mit 3–4 g/l im menschlichen Plasma nur eine bescheidene Fraktion dar; dagegen hat seine relative Schwerlöslichkeit schon bald eine weitgehende Anreicherung gestattet, so daß a priori vermutet werden könnte, daß es heute zu den bestbekannten Proteinen des Blutes zu zählen sei. Tatsächlich sind jedoch genauere Kenntnisse über physikalisch-chemische Eigenschaften und insbesondere über die Struktur des Fibrinogens erst in den letzten Jahren erworben worden, und es mag als besonders charakteristisch gelten, daß heute noch diskutiert wird, ob im Plasma nur ein, oder aber mehrere, wenn auch ähnliche «Fibrinogene» vorkommen.

In bezug auf die biologische Bedeutung des Fibrinogens herrscht ebenfalls noch eine recht unklare Situation. Zwar ist die Rolle des Fibrinogens beim Blutgerinnungsprozeß nach wie vor unbestritten, jedoch haben sich in letzter Zeit völlig neue Aspekte im Hinblick auf die Beziehungen des Fibrinogens zu den Gefäßwänden und über seine Rolle bei der Blutstillung ergeben. Dieses altbekannte Protein wartet folglich immer noch mit neuen Überraschungen und Problemen auf, welche zu ihrer Lösung weiterhin der vereinigten Anstrengungen von Medizinern und Biochemikern bedürfen.

Die Isolierung des Fibrinogens

Die ersten erfolgreichen Isolierungsversuche des Fibrinogens lassen sich zurückführen auf die klassisch gewordenen Arbeiten von *Hammarsten* [21], der zuerst die Ausfällung des Fibrinogens durch Halbsättigung mit NaCl beschrieb. Seither sind mehrfach weitere Salzfällungsverfahren, allerdings meist unter Verwendung von Ammonsulfat, beschrieben worden [1, 35, 40]. Erschwerend wirkt sich bei all diesen Methoden die zum Entfernen des Salzüberschusses notwendige Dialyse aus, und dies mag

vor allem erklären, wieso die Alkoholfraktionierung nach *Cohn* u. Mitarb. auch für die Fibrinogengewinnung bald zur Methode der Wahl wurde. Das Fibrinogen wird hier aus Plasma mit 8% Äthanol bei −3° und einem pH von 7,2 in der Fraktion I ausgefällt [12, 43]. Die Gerinnbarkeit der so erhaltenen Fraktion beträgt ungefähr 60%; sie kann durch weitere Fällungen bis gegen 100% gesteigert werden [38, 39]. Die Erfahrung hat gezeigt, daß auch hochgereinigten Fibrinogenpräparaten oft hartnäckig gewisse Spurenproteine, die für das Verhalten und die Beständigkeit der Präparate entscheidend sein können, anhaften. Es betrifft dies vor allem Prothrombin und Plasminogen. Im Hinblick auf die wirksame Entfernung dieser Begleitstoffe ist von *Blombäck* und *Blombäck* [5] eine ebenfalls an das Cohnsche Alkoholverfahren angelehnte Trennmethode entwickelt worden, die zu Präparaten führt, die eine sehr hohe Gerinnbarkeit aufweisen und die frei von Prothrombin sind; dagegen enthalten auch diese Präparate immer noch geringe Mengen Plasminogen. Von hoher praktischer Bedeutung im Hinblick auf die therapeutische Verwendung von Fibrinogenpräparaten sind die vereinfachten Alkoholfraktionierverfahren von *Strässle* und *Winterstein* [57] sowie von *Nitschmann*, *Kistler* und *Joss* [42], die wegen ihrer Anwendbarkeit auf kleine Plasmamengen besonders im Hinblick auf die Übertragung des Hepatitisvirus nützlich erscheinen. Schließlich sei erwähnt, daß *Kekwick* [25] mittels Äthylätherfraktionierung hochgereinigte Fibrinogenpräparate gewinnt. Neuerdings haben *Nitschmann* und *Rickli* [44] ein Verfahren der Plasmafraktionierung entwickelt, bei dem in einer ersten Fraktion das Fibrinogen mit Hilfe von Polyphosphaten ausgefällt wird.

Neben den für die Fraktionierung im größeren Maßstab geeigneten Fällungsverfahren kommt den Adsorptionsverfahren vorläufig mehr wissenschaftliche Bedeutung zu. Fullererde oder $Al(OH)_3$ [64] sowie Bentonit [56] sind als Adsorbentien vorgeschlagen worden, die bei geeigneter Handhabung Fibrinogen selektiv zu binden vermögen. In zunehmendem Maße wird in neuester Zeit auch die Chromatographie in den Dienst der Auftrennung der fibrinogenhaltigen Proteinfraktionen gestellt. Während Cellulose selbst [9] als Adsorptionsmittel ungeeignet ist, lassen sich mit Ionenaustauschercellulosen oder mit Calciumphosphatkolonnen befriedigende Trenneffekte erzielen [19, 60, 61].

Die Löslichkeit des Fibrinogenmoleküls wird bei tiefen Temperaturen erheblich erniedrigt gefunden. *Ware* u. Mitarb. [65] haben auf dieser Tatsache basierend ein Isolierungsverfahren vorgeschlagen, das hochgereinigtes Fibrinogen herzustellen gestattet; die Ausbeuten sind jedoch bei menschlichem Plasma geringer als bei Rinder- oder Schweineplasma.

Bei allen Fraktionierungsprozeduren ist der Tatsache Rechnung zu

tragen, daß das Fibrinogen ein sehr labiles Eiweiß darstellt, das leicht spontan denaturiert und bei der geringsten Möglichkeit einer Aktivierung des Gerinnungssystems irreversibel verändert wird.

Eigenschaften des Fibrinogens

Die Labilität des Fibrinogenmoleküls spiegelt sich wider in den widersprechenden physikochemischen Daten, die sich in der Literatur vorfinden. Während *Holmberg* [23] im Jahre 1944 noch ein Molekulargewicht von 700 000 fand, hat dieser Wert seither mehrfache und erstaunliche Änderungen erfahren [s. dazu 50], um sich schließlich auf einen Wert von 330 000–340 000 zu stabilisieren.

Die wichtigsten Konstanten für humanes Fibrinogen sind nachstehend zusammengestellt.

Sedimentationskonstante ($S_{20,w}$)	7,63	[11]
Diffusionskonstante ($cm^2/sec \cdot 10^7$)	1.97	[11]
Viskositätszahl	0,25	[45]
Partielles spezifisches Volumen	0,723	[36]
Rotationsdiffusionskonstante $\Theta_{20} sec^{-1}$	35 000	[13]
Molekulargewicht (UZ, Diff.)	341 000	[11]
Molekulargewicht Lichtstreuung	330 000	[15]
Isoelektrischer Punkt	5,5	[2]
Elektrophoretische Beweglichkeit (pH 7,0, $\Gamma/_2 = 0{,}1$) ($cm^2/sec/Volt \cdot 10^{-5}$)	2,1	[68]
Dimensionen des Moleküls	700 ± 38 Å	[2]
Länge in getrocknetem Zustand	475 ± 25 Å	[20]
Dicke in getrocknetem Zustand	50 – 70 Å	[20]

In sehr verdünnten Fibrinogenlösungen finden sich Anzeichen für eine Dissoziation des Moleküls in Untereinheiten von ungefähr dem halben Molekulargewicht [2]. Diese Vorstellung des Moleküls als einem aus zwei funktionellen Einheiten aufgebauten Gebilde wird gestützt durch die Beobachtung, daß bei Thrombineinwirkung zwei identische Paare von Peptiden abgespalten werden [28]. Hinsichtlich der Form des Fibrinogenmoleküls sind neuerdings von *Hall* und *Slater* sehr konkrete Vorstellungen entwickelt worden [20]. Nach diesen Autoren besteht das Molekül aus drei hantelförmig verknüpften Kugeln. Die dünnen Zwischenglieder sollen Durchmesser von 0,8–1,5 mμ, die Kugeln von 5–7 mμ aufweisen. Eine solche Struktur könnte zwanglos die schon lange bekannte periodische Querstreifung elektronenoptischer Fibrinpräparate erklären.

Nur unvollständige Angaben stehen heute noch zur Verfügung in bezug auf den chemischen Aufbau des humanen Fibrinogens [8]. Ungleich

vollständiger sind die Werte für Rinderfibrinogen, dessen Aminosäurezusammensetzung bekannt ist. Fibrinogen enthält zudem ca. 2,5% Kohlenhydrate, darunter 1% Hexosen, 0,9% Acetylhexosamin und 0,6% Acetylneuraminsäure [50]. Dieser Kohlenhydratanteil des Fibrinogenmoleküls ist für das Verhalten bei der Gerinnung vorläufig ohne direkte erkennbare Bedeutung; er bleibt auch nach Angriff durch das Thrombin am Molekül verankert.

Nach den Angaben von *Carter* [10] enthält Fibrinogen keine freien SH-Gruppen; daß solche Gruppen jedoch vorübergehend unter dem Einfluß des «fibrinstabilisierenden Faktors» [29–31] im Laufe der Fibringerinnung gebildet werden können und so die Fibrinteilchen durch S—S-Brücken verknüpfen, ist sehr wahrscheinlich: die Fibrinstabilisierung wird durch SH-Gruppen blockierende Reagentien verunmöglicht.

Metallionen und Fibrinogen: Wenn Fibrinogenlösungen mit EDTA (Komplexon) versetzt werden, so wird eine eindeutige Labilisierung des Moleküls auch nach Wegdialysieren des Komplexbildners feststellbar: Fibrinogen denaturiert normalerweise bei 56°, unter den vorhin erwähnten Bedingungen dagegen schon bei 47° [63]. Die Anwesenheit von EDTA übt darüber hinaus einen beachtlichen Einfluß auf die Fibrinbildung unter Thrombineinwirkung aus: Es resultiert eine durch Erwärmung (bis 40°) verstärkte Verlängerung der Thrombinzeit, die bei Calciumzugabe reversibel ist [18]. Diese Beobachtungen weisen auf die Möglichkeit hin, daß Metallionen für die Stabilität des Fibrinogenmoleküls von Bedeutung sein könnten. An Rinderfibrinogen ist andererseits gefunden worden, daß besonders Cu^{++}, Zn^{++} und Sn^{++}-Ionen die Aggregatbildung in Fibrinogenlösungen auch bei völliger Ausschaltung der Gerinnungs- und Fibrinolysesysteme auszulösen vermögen [50].

Fibrinpeptide: Die Wirkung des Thrombins auf das Fibrinogenmolekül besteht in der selektiven Abspaltung von zwei Peptidfragmenten [2]. Diese Fragmente – als Fibrinpeptide A und B bezeichnet – sowie auch der Mechanismus ihrer Freisetzung sind in neuester Zeit eingehend untersucht worden [4, 16, 27, 28, 54]. Es ergeben sich für diese Spaltstücke folgende Aminosäuresequenzen:

Peptid A (M = 1890) Glu – asp – gly – ser – asp – pro – pro – ser – gly – asp – phe – leu – thr – glu – gly – gly – gly – val – arg

Peptid B (M = 2460) (NH_2) (Asp$_4$ – glu$_3$ – pro$_2$ – thr – gly – tyr – phe – arg – lys) – val – gly – leu – gly – ala – arg

SO_4 partiell geklärt

Gespalten werden in beiden Fällen Arg-gly-Bindungen, und zwar nur vier pro Molekül [6]. Bemerkenswert ist der im Peptid B vorkommende, mit Schwefelsäure veresterte Tyrosinrest.

Peptid B soll gefäßaktiv sein [28], jedoch ist diese Aktivität wahrscheinlich zu schwach, um von physiologischer Bedeutung zu sein [66]. Durch die Abspaltung beider Peptide werden 10 Wasserstoffbindungen pro Molekül frei, die für die «Polymerisation» der Fibrinmonomeren zur Faser verantwortlich zu machen sind [49].

Komplexbildungen des Fibrinogens

Mit einer Reihe von hochmolekularen Stoffen geht Fibrinogen die Bildung unlöslicher Komplexe ein. Derartige Substanzen sind unter andern: Heparin [17], Protamin [67], Dextransulfat [48] und Dextran [51]. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dieser Fähigkeit des Fibrinogens, sich an andere organische Moleküle anzulagern, eine beträchtliche physiologische Bedeutung zukommen könnte. So scheinen z. B. die Blutplättchen normalerweise mit einem Fibrinogenfilm bedeckt zu sein [47, 62], der vielleicht für ihre Funktion bei der Blutstillung und der Thrombose von großer Bedeutung ist [33].

Gibt es mehrere «Fibrinogene»?

Mehrfach sind unter verschiedenen Bezeichnungen Fibrinogenanaloge im Plasma postuliert worden, denen zudem meist eine ganz bestimmte Funktion oder Bedeutung zugeschrieben wurde, so z. B. Fibrinogen B [34], «Contractinogen» [37], Kryofibrinogen [26] oder eine «fibrinogen-like substance», die sich durch ihre Fällbarkeit mit Heparin auszeichnen soll [55, 58]. Schließlich berichtete *Brada* [7] über Versuche, in deren Verlauf ihm die chromatographische Auftrennung der Fibrinogenfraktion in mehrere Komponenten gelungen sei. Wir konnten uns davon überzeugen [19], daß durch Chromatographie nur *eine* gerinnbare Fraktion aus sorgfältig zubereiteter Cohn-Fraktion I erhalten wird und daß das so erhaltene hochgereinigte Fibrinogen bei geeigneten Bedingungen ebenfalls unlösliche Komplexe mit Heparin zu bilden vermag [17]. Der Nachweis signifikanter Mengen von Fibrinogenanalogen im Plasma ist daher unseres Erachtens nicht erbracht. Dagegen kann kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß in geringen Mengen Fibrinogenkomplexe im Kreislauf vorliegen können; über deren Bedeutung herrscht noch Unklarheit. Eine derartige Substanz dürfte das «cold insoluble globulin» sein, das nach *Edsall* u. Mitarb. [14] ein nicht mehr gerinnbares Dimeres des Fibrinogens sein könnte. Auf die Möglichkeit, daß bei pathologischen

Zuständen Fibrinogen-(oder Fibrin- ?)bruchstücke auftauchen können, denen zum Teil spezifische Hemmwirkungen auf das Gerinnungssystem zugeschrieben werden, ist mehrfach hingewiesen worden [41, 53, 59].

Vorkommen und Bedeutung des Fibrinogens

Nach *Hammond* und *Verel* [22] verfügt der erwachsene Mensch über ca. 50 g Fibrinogen; davon sind 42 g extravasculär eingelagert. Die Halbwertzeit des Fibrinogens wird von denselben Autoren mit 5,1 (4,1–6,0) Tagen angegeben. Der Umsatz des Fibrinogens, auch ohne eine akute Beanspruchung des Gerinnungssystems, ist demzufolge sehr erheblich. Neben dem plasmatisch gelösten Fibrinogen läßt sich dieses Protein auch in den Blutplättchen nachweisen [24, 32, 47, 52]. Bezogen auf den Gesamteiweißgehalt der Plättchen beträgt seine Menge ca. 4%. Bei Afibrinogenämie fehlt das Fibrinogen auch in den Thrombocyten [46]. Im normalen Urin wird in kleinen Mengen regelmäßig neben andern Plasmaproteinen auch Fibrinogen ausgeschieden [3].

Jede Beurteilung der Bedeutung des Fibrinogens muß in erster Linie der Beobachtung Rechnung tragen, daß die Afibrinogenämie eine bemerkenswert milde Erkrankung ist. Es ist sicher verfrüht, daraus auf die relative Unwichtigkeit des Fibrinogens und damit auch der Fibrinbildung zu schließen. Es scheint uns ungleich wahrscheinlicher, daß geringe und geringste Mengen von Fibrinogen, wahrscheinlich lokalisiert auf den Blutplättchen und als endo-endothelialer Belag an der Gefäßwand, noch eine absolut lebenswichtige Funktion ausüben. Es ist zu hoffen, daß die Anwendung der heute verfügbaren, verfeinerten immunologischen Nachweismethoden die Möglichkeit eines direkten Nachweises dieser Funktion gestatten wird.

Zusammenfassung

Seiner Umwandlung in das ungelöste Fibrin wegen ist das Fibrinogen schon lange bekannt, und auf Grund seiner Schwerlöslichkeit ist es auch bald angereichert worden, jedoch haben seine Assoziations- und Komplexbildungstendenz die Isolierung wirklich reiner Präparate lange Zeit erschwert.

Ein kurzer Überblick über die gebräuchlichen Isolierungsverfahren zur Herstellung therapeutisch verwendbarer und hochgereinigter Fibrinogenpräparate wird gegeben. Physikalisch-chemische Daten sowie die heutigen Vorstellungen über den räumlichen Bau des Moleküls werden erwähnt. Fibrinogen ist ein Glykoprotein; für das menschliche Fibrinogen fehlen heute noch genaue analytische Daten. Aufgeklärt ist dagegen

die Aminosäurenzusammensetzung der bei Thrombineinwirkung freiwerdenden Fibrinpeptide.

Die Beziehungen des Fibrinogens zu gewissen Metallionen sowie seine Komplexbildungstendenz mit anderen Makromolekülen werden kurz diskutiert.

Neben dem Blutplasma sind auch die Blutplättchen eine Quelle von Fibrinogen. Sein Vorkommen auf der Oberfläche der Plättchen einerseits und seine Beziehungen zu den Gefäßwänden andererseits sind wahrscheinlich von erheblicher physiologischer Bedeutung.

Résumé

Grâce à sa transformation en fibrine insoluble, le fibrinogène est connu depuis longtemps et sa faible solubilité a permis très tôt d'en obtenir des solutions concentrées. Cependant, la tendance prononcée de cette substance à l'association et à la formation de complexe en a rendu difficile l'obtention de préparations vraiment pures.

L'auteur passe brièvement en revue différentes méthodes usuelles d'isolement pour la préparation de fibrinogène pur ou de fractions plasmatiques riches en fibrinogène utilisables en thérapeutique. Il décrit ensuite les caractéristiques physicochimiques du fibrinogène ainsi que les conceptions actuelles quant à la structure de sa molécule. Le fibrinogène est une glycoprotéine. Les données analytiques exactes du fibrinogène humain manquent encore. On connaît toutefois la composition en acides aminés des fibrinopeptides libérés par l'action de la thrombine.

Puis, l'auteur fait une courte discussion sur le comportement du fibrinogène vis-à-vis de certains ions métalliques ainsi que sur sa tendance à former des complexes avec d'autres macromolécules.

Outre le plasma sanguin, les plaquettes sont aussi une source de fibrinogène. La présence de ce dernier à la surface des thrombocytes et ses rapports avec les parois vasculaires jouent probablement un rôle de première importance en physiologie.

Riassunto

Il fibrinogeno, per il fatto della sua trasformazione in fibrina insoluta, è già noto da molto tempo, e, grazie alla sua poca solubilità, è stato presto possibile ottenerlo in forma arricchita. Tuttavia la sua tendenza alla formazione di associazioni e quella di formare complessi hanno per lungo tempo reso difficile l'isolamento di preparati veramente puri.

Si fa una breve rassegna dei procedimenti d'isolamento in uso onde ottenere preparati di fibrinogeno da poter usare in terapia ed altamente

purificati. Vengono citati dati fisicochimici, come pure le concezioni attuali circa la struttura spaziale della molecola. Il fibrinogeno è una glicoproteina; per il fibrinogeno umano non si hanno ancora oggi dati analitici precisi. Per contro è chiarita la composizione degli aminoacidi contenuti nei peptidi della fibrina che vengono liberati sotto l'azione della trombina.

Si discutono brevemente i rapporti del fibrinogeno con alcuni ioni metallici, e la sua tendenza alla formazione di complessi con altre macromolecole.

Oltrechè il plasma sanguigno, anche i trombociti sono una fonte di fibrinogeno. Il fatto che esso sia presente alla superficie dei trombociti da un lato, e i suoi rapporti con le pareti vascolari dall'altro, rivestono probabilmente una grande importanza fisiologica.

Summary

Fibrinogen has long been known because of its transformation into insoluble fibrin, and on account of its poor solubility it is easily separated from other plasma proteins, but its tendency for association and for formation of complexes has long made its isolation as a pure preparation very difficult.

A short survey is given of the methods used for the production of therapeutically useful, as well as for the isolation of highly purified, fibrinogen preparations. Physicochemical data are given and the present-day ideas of its molecular structure are mentioned. Fibrinogen is a glycoprotein; for human fibrinogen the exact analytical data are lacking. On the other hand, we know the amino acid composition of the fibrin peptides, arising from the action of thrombin on fibrinogen.

The relationship of fibrinogen to certain metal ions, and its tendency to form complexes with other macromolecules, are briefly discussed.

Apart from blood plasma, also the blood platelets are a source of fibrinogen. Its occurrence on the surface of the platelets, on the one side, and its relation to the vessel walls, on the other side, are probably of considerable physiological significance.

1. *Badgy D.:* Acta physiol. Acad. Sci. hung. **2,** 18 (1949). – 2. *Bailey K.* and *Bettelheim F. R.:* Brit. med. Bull. **11,** 50 (1955). – 3. *Berggård I.:* Nature (Lond.) **187,** 776 (1960). – 4. *Bettelheim F. R.:* Biochim. biophys. Acta **19,** 121 (1956). – 5. *Blombäck B.* und *Blombäck M.:* Ark. Kemi **10,** 415 (1956). – 6. *Blombäck B.* und *Yamashina I.:* Acta chem. scand. **11,** 194 (1957). – 7. *Brada Z.:* Naturwissenschaften **44,** 561 (1957). – 8. *Brand E.:* Ann. N.Y. Acad. Sci. **47,** 187 (1946). – 9. *Brandenberger H.:* Helv. chim. Acta **30,** 97 (1954). – 10. *Carter J. R.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **91,** 406 (1956). – 11. *Caspary E. A.* and *Kekwick R. A.:* Biochem. J. **56,** XXXV (1954). – 12. *Cohn E. J., Strong L. E., Hughes W. L., Mulford D. J., Ashworth J. N., Melin M.* and

Taylor H. L.: J. Amer. chem. Soc. **68,** 459 (1946). – 13. *Edsall J. T., Foster J. F.* and *Scheinberg H.:* J. Amer. chem. Soc. **69,** 2731 (1947). – 14. *Edsall J. T., Gilbert G. A.,* and *Scheraga H. A.:* J. Amer. chem. Soc. **77,** 157 (1955). – 15. *Ferry J. D.:* Physiol. Rev. **34,** 753 (1954). – 16. *Gladner J. A., Folk J. E., Laki K.* and *Carroll W. R.:* J. biol. Chem. **234,** 62 (1959). – 17. *Godal H. C.:* Scand. J. clin. Lab. Invest. **12,** 56 (1960). – 18. *Godal H. C.:* The effect of EDTA on human fibrinogen and its significance for the coagulation of fibrinogen with thrombin. Oslo University Press, 1960. – 19. *Godal H. C.,* und *Lüscher E. F.:* Scand. J. clin. Lab. Invest. **12,** 47 (1960). – 20. *Hall C. E.,* and *Slater H. S.:* J. biophys. biochem. Cytol. **5,** 11 (1959). – 21. *Hammarsten O.:* Pflüg. Arch. ges. Physiol. **19,** 563 (1879); **22,** 431 (1880); Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **22,** 333 (1896). – 22. *Hammond J. D. S.* and *Verel D.:* Brit. J. Haemat. **5,** 431 (1959). – 23. *Holmberg C. G.:* Ark. Kemi, Mineral., Geol. **17** A, 28 (1944). – 24. *Johnson S. A., Monto R. W.* and *Caldwell J.:* J. appl. Physiol. **13,** 406 (1958). – 25. *Kekwick R. A., Record B. R.* and *Mackay M. E.:* Nature (Lond.) **157,** 629 (1946). – 26. *Korst D.* und *Kratochvil C.:* Blood **10,** 945 (1955). – 27. *Laki K., Gladner J. A., Folk J. E.* und *Kominz D. R.:* Thromb. Diath. haem. **2,** 205 (1958). – 28. *Laki K., Gladner J. A.* and *Folk J. E.:* Nature (Lond.) **187,** 758 (1960). – 29. *Laki K.* and *Lorand L.:* Science **108,** 280 (1948). – 30. *Loewy A. G.* and *Edsall J. T.:* J. biol. Chem. **211,** 829 (1954). – 31. *Lorand L.:* Physiol. Rev. **34,** 742 (1954). – 32. *Lüscher E. F.:* Proc. 4th Int. Congr. Biochem., Wien 1958. Pergamon Press, London 1960. – 33. *Lüscher E. F.:* Actes 3e Symp. de la Fondation V. Baldacci. Omnia Medica, Pisa (im Druck). – 34. *Lyons B.:* Nature (Lond.) **155,** 633 (1945). – 35. *McLean J.:* Bull. Johns Hopk. Hosp. **31,** 453 (1920). – 36. *McMeekin T. L.* and *Marshall K.:* Science **116,** 142 (1952). – 37. *Morrison I. R.:* Amer. J. med. Sci. **211,** 325 (1946). – 38. *Morrison P. R., Edsall J. T.* and *Miller S. G.:* J. Amer. chem. Soc. **70,** 3103 (1948). – 39. *Morrison P. R., Shulman L.* and *Blatt W. F.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **78,** 653 (1951). – 40. *Nanninga L.:* Arch. néerl. Physiol. **28,** 241 (1946). – 41. *Niewiarowsky S., Latallo Z.* et *Stachurska J.:* Rev. Hématol. **14,** 118 (1959). – 42. *Nitschmann H., Kistler P.* und *Joss A.:* Vox Sang. (Basel) **2,** 100 (1957). – 43. *Nitschmann H., Kistler P.* und *Lergier W.:* Helv. chim. Acta **37,** 866 (1954). – 44. *Nitschmann H., Rickli E.* und *Kistler P.:* Helv. chim. Acta **42,** 2198 (1959). – 45. *Oncley J. L., Scatchard G.* and *Brown A.:* J. physiol. Chem. **51,** 184 (1947). – 46. *Salmon J., Verstraete M.* et *Bounameaux Y.:* Arch. int. Physiol. **65,** 632 (1957). – 47. *Salmon J.* et *Bounameaux Y.:* Thromb. Diath. haem. **2,** 93 (1958). – 48. *Sasaki S.* and *Noguchi H.:* J. gen. Physiol. **43,** 1 (1959). – 49. *Scheraga H. A.:* zit. nach *Laki* u. Mitarb. [28]. – 50. *Schultze H. E., Schönenberger M.* und *Schwick G.:* Medizin u. Chemie **6,** 451 (1958). – 51. *Scott J. S.:* Brit. med. J. **1955**/II, 290. – 52. *Seligmann M. M.* et *Tréfouël M. J.:* C. R. Acad. Sci. (Paris) **244,** 2192 (1957). – 53. *Sharp A. A., Howie B., Biggs R.* and *Methuen D. T.:* Lancet **1958**/II, 1309. – 54. *Sjoquist J.:* Acta chem. scand. **13,** 1727 (1959). – 55. *Smith R. F.* and *von Korff R. W.:* J. clin. Invest. **36,** 596 (1957). – 56. *Soulier J. P.:* Rev. Hématol. **14,** 26 (1959); Rev. franç. Et. clin. biol. **4,** 153 (1959). – 57. *Strässle R.* und *Winterstein A.:* Blut **2,** 42 (1956). – 58. *Thomas L., Smith R. T.* and *von Korff R. W.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **86,** 813 (1954). – 59. *Triantaphyllopoulos D. C.:* Amer. J. Physiol. **197,** 575 (1959). – 60. *Van Creveld S., Veder H. A.* und *Pascha C. N.:* Thromb. Diath. haem. **4,** 211 (1960). – 61. *Van Creveld S., Veder H. A., Pascha C. N.* und *Kroeze W. F.:* Thromb. Diath. haem. **3,** 572 (1959). – 62. *Vasquez J. J.* and *Lewis J. H.:* Blood **16,** 968 (1960). – 63. *Voss D.:* Persönliche Mitteilung. – 64. *Wagner R. H., Richardson B. A.,* and *Brinkhous K. M.:* Thromb. Diath. haem. **1,** 1 (1957). – 65. *Ware A. G., Guest M. M.* and *Seegers W. H.:* Arch. Biochem. **13,** 231 (1947). – 66. *Wilbrandt W.:* Persönliche Mitteilung. – 67. *Witte S.* und *Dirnberger P.:* Klin. Wschr. **30,** 997 (1952). – 68. *Wuhrmann F.* und *Wunderly Ch.:* Die Plasmaeiweißkörper. Benno Schwabe, Basel 1947.

Prof. Dr. F. F. Lüscher, Theodor-Kocher-Institut, Freiestraße 1, Bern.