

155. Über die Kinetik der Blutgerinnung II¹⁾

von Richard G. Legler.

(4. VI. 43.)

V. Gesetze der Profibrinbildung und Flockung.

(Isolierte 2. Phase der Blutgerinnung).

Nach *Apitz*²⁾ entsteht in der 2. Phase der Blutgerinnung aus dem Fibrinogen unter Thrombineinwirkung das Fibrin nicht unmittelbar, sondern auf dem Wege über eine lösliche Zwischenstufe, für welche er die Bezeichnung „Profibrin“ einfuhrte (s. auch Gerinnungsschema³⁾). Er zeigte, dass sich die 2. Phase der Blutgerinnung in mehrere Teilvorgänge gliedert: 1. Bildung, 2. Reifung, 3. Flockung des Profibrins, und fand nur Bildung und Reifung seien direkte Thrombinwirkungen, die Flockung jedoch sei ein physikalisch-chemischer Vorgang, der auch in Abwesenheit von Thrombin stattfindet und dessen zeitlicher Verlauf von der Menge des jeweils überschüssigen Profibrins bestimmt werde.

„Nun ist aber die Flockung überschüssigen Fibrins nicht etwa ein momentan verlaufender Vorgang, sondern kann wenige Sekunden, Minuten oder gar Tage dauern. Diese grossen Schwankungen werden sich auch im Gerinnungsvorgang äussern können und die Gerinnungszeit massgeblich beeinflussen. Die Aufklärung ihrer Ursachen gehört also zur vollständigen Klärung der zeitlichen Verhältnisse des Gerinnungsverlaufes.“ (*Apitz*, S. 570.)

In dieser Arbeit wurden folgende Beziehungen experimentell untersucht:

1. Abhängigkeit der Flockungszeit vom Profibringehalt.
2. Abhängigkeit der Flockungszeit von der Dauer der Thrombinwirkung.
3. Abhängigkeit der Flockungszeit von der Neutralsalzkonzentration (Elektrolytflockung).

Der Autor sah — wie er ausdrücklich bemerkt — von einer mathematischen Formulierung ab, da für seine Zwecke das qualitative Erkennen der Gesetzmässigkeit genügte. Bei näherer Untersuchung der Versuchsergebnisse fanden wir, dass für alle drei obigen Beziehungen empirische Gleichungen gelten, welche mit den experimentell gefundenen Zahlen sehr gut im Einklang stehen.

¹⁾ I. Teil, *Helv.* **26**, 1512 (1943).

²⁾ *Apitz*, *K.*, *Z. exptl. Med.* **101**, 552 (1937).

³⁾ *Helv.* **26**, 1512 (1943).

1. Die Beziehung Flockungszeit/Profibringehalt.

Aus einer Profibrinlösung (Fibrinogenlösung in 0,8-n. NaCl, welche mit Thrombin versetzt wurde), die nach Versetzen mit einem gerinnungshemmenden Mittel stabilisiert wurde, stellte *Apitz* Profibrinverdünnungsreihen mit 0,8-n. NaCl-Lösung her. Versetzte er dann die so erhaltenen Verdünnungen mit starker 4,2-n. NaCl-Lösung, so trat bei ruhigem Stehen eine Opaleszenz auf, die zu einem fast unmerklichen Erstarren hinleitete.

„Wird aber das Gemisch vom Erscheinen der Opaleszenz ab in kurzen Intervallen rasch bewegt, so erscheinen in einem recht scharf definierten Punkt der Trübungszunahme deutliche Eiweissflocken.“

„Die Geschwindigkeit ihres Auftretens (Flockungszeit) steht in Beziehung zum Profibringehalt“. In seiner Abbildung 3 gibt *Apitz* das Versuchsergebnis wieder. Dieser Abbildung sind die Daten entnommen, welche Fig. 24, Gerade A ergeben.

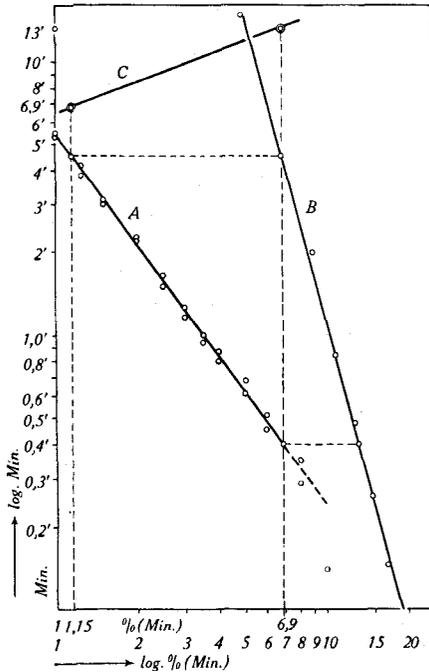


Fig. 24.

- Gerade A:* Die Beziehung zwischen Flockungszeit und Profibringehalt.
 Abszisse: Profibringehalt in % des Ausgangsgemisches.
 Ordinate: Flockungszeit in Minuten. (Versuchsdaten: *Apitz*, Abb. 3.)
- Gerade B:* Die Beziehung zwischen Flockungszeit und Thrombinwirkungs-
 dauer.
 Abszisse: Dauer der Thrombinwirkung in Minuten.
 Ordinate: Flockungszeit in Minuten vom Moment der Probeentnahme an
 gerechnet. (Versuchsdaten: *Apitz*, Abb. 4.)
- Gerade C:* Die Beziehung zwischen Dauer der Thrombinwirkung und gebil-
 deter Profibrinmenge.
 Abszisse: Gebildete Profibrinmenge in %.
 Ordinate: Dauer der Thrombinwirkung in Minuten.
 Bei Gültigkeit von Gleichung IX (Gerade A) und Gleichung X (Gerade B)
 resultiert diese Beziehung, gemäss Gleichung XII. (Aus den Versuchsdaten
 von *Apitz*, Abb. 3 und 4 von uns berechnet.)

Auf der Abszisse ist der Profibringehalt (c_{pf}) in % der Ausgangslösung, auf der Ordinate die Flockungszeit (F.Z.) in Minuten eingetragen (letztere ist die Zeitspanne, welche vom Zufügen der Kochsalzlösung bis zum Auftreten der ersten Flocken vergeht). Wie ersichtlich, besteht eine Beziehung zwischen Flockungszeit und Profibrinkonzentration gemäss der folgenden Gleichung

$$F.Z. = k \cdot c_{pf}^{-a} \dots \dots \dots X$$

Innerhalb der Flockungszeit von 10 Sekunden bis zu 10 Minuten, bei welchen nach *Apitz* die Bestimmungen mit hinreichender Genauigkeit erfolgen können, finden wir, dass alle Punkte auf der Geraden A liegen. Daraus geht die gute Übereinstimmung der Gleichung mit den experimentellen Werten hervor.

2. Die Abhängigkeit der Flockungszeit von der Dauer der Thrombineinwirkung.

Wie unter 1. gezeigt wurde, hängt die Flockungszeit von der Totalmenge des Profibrins ab (falls Kochsalzkonzentrationen von über 2,5-n. angewendet werden), welches durch Thrombineinwirkung auf Fibrinogen gebildet wird. Auf nachstehende Art konnte *Apitz* einen Einblick in die Thrombinwirkung gewinnen:

Apitz stellte eine Fibrinogenlösung her, welche er mit Thrombin versetzte. In verschiedenen Zeitabständen nach dem Thrombinzusatz entnahm er dem Gemisch Proben, welchen er ein gerinnungshemmendes Mittel (Hirudin) beifügte und bewirkte nun die Flockung, entweder durch Verdünnen mit destilliertem Wasser oder mit starken Kochsalzlösungen (s. unter 3. Elektrolytflockung).

„Die Flockungszeit ist dann der Zeitraum zwischen der Entnahme der Probe aus der Lösung und der eingetretenen Flockung.“

Das in seiner Abbildung 4, S. 575 gegebene Beispiel des Kurvenverlaufes sei typisch für zahlreiche ähnlich angelegte Bestimmungen, die stets zu gleichen Ergebnissen führten, wobei es auf die Kurvengestalt keinen wesentlichen Einfluss habe, ob die Flockung durch Verdünnung mit destilliertem Wasser oder mit Kochsalzlösung durchgeführt worden sei.

Eine Überprüfung dieser Daten ergab eine Beziehung zwischen Flockungszeit und der Dauer der Thrombinwirkung (t_{tw}) gemäss folgender empirischer Gesetzmässigkeit (s. Fig. 24, Gerade B):

$$F.Z. = k \cdot t_{tw}^{-a} \dots \dots \dots XI$$

Apitz verweist auf die auffällige Ähnlichkeit mit den Profibrinverdünnungskurven. Dies ist aus Fig. 24 gut zu ersehen. Wir können dadurch nun zeigen, dass nicht nur Ähnlichkeit besteht, sondern dass beide Beziehungen tatsächlich formell derselben Gesetzmässigkeit gehorchen. (Diesbezüglich siehe unter: Die Beziehung zwischen Dauer der Thrombinwirkung und gebildeter Fibrinmenge. Vgl. auch: Die Beziehung zwischen Dauer der Wirkung und der gebildeten Thrombinmenge.)

3. Die Abhängigkeit der Flockungszeit vom Salzgehalt. (Elektrolytflockung.)

Apitz untersuchte auch den Einfluss, den die Neutralsalzkonzentration auf die F.Z. hat, indem er die F.Z. bei gleichbleibendem Profibrin- und wechselndem Salzgehalt mass. Er erhält folgende Ergebnisse (Versuch 11, S. 572):

Konz. der Salzlösung:	2,5-n.	2,25-n.	2,0-n.	1,75-n.	1,5-n.
Flockungszeit:	sofortig	6''	12''	40''	150''

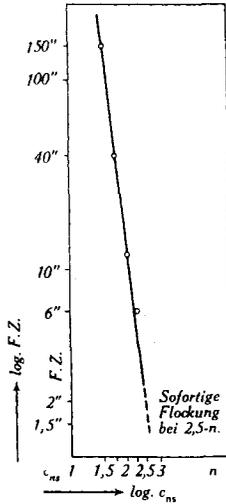


Fig. 25.

Die Beziehung zwischen Flockungszeit und der Neutralsalzkonzentration.
(Versuchsdaten: *Apitz*.)

Wie Fig. 25 beweist, gehorcht auch diese Beziehung über den dargestellten Bereich einer empirischen Gesetzmässigkeit gemäss der Gleichung:

$$F.Z. = k \cdot c_{ns}^{-a} \dots \dots \dots XII$$

(c_{ns} = Neutralsalzkonzentration).

Apitz unternahm diesen Versuch, da er vermutete, dass die F.Z. nicht von der anwesenden Gesamtmenge des Profibrins bestimmt werde, sondern nur von dessen überschüssigem, im jeweiligen Salzgehalt unlöslichen Anteil — mit wachsender Salzkonzentration wächst der überschüssige Profibrinanteil —, so dass wie bei zunehmendem Profibringehalt (nach Gleichung IX) eine Verkürzung der F.Z. eintritt. Mit anderen Worten: Es wird durch Variieren der Salzkonzentration die F.Z. in ähnlichem Sinne beeinflusst, wie dies beim Variieren der Profibrinkonzentration der Fall ist. Bei hohen Salzkonzentrationen wird aber die Gesamtmenge des Profibrins ausgeflockt.

VI. Die Beziehung zwischen Dauer der Thrombinwirkung und gebildeter Fibrinmenge.

*Wöhlisch*¹⁾ erwähnt unter allen Schwierigkeiten, die sich einer erfolgreichen Klärung dieses Problems in den Weg stellen, vor allem

¹⁾ Ergebnisse Physiol. **43**, 329ff (1940).

die, es sei bei Untersuchungen über die Reaktionskinetik der Gerinnung des Fibrinogens unter dem Einfluss einer konstanten Thrombinmenge nicht ohne weiteres möglich, die funktionelle Beziehung zwischen der umgesetzten Substratmenge und der Zeit zu ermitteln, also festzustellen, welche Fibrinmenge in jedem Augenblick nach Beginn der Reaktion entstanden ist.

„Alle älteren reaktionskinetischen Untersuchungen über die Thrombinwirkung bzw. die Blutgerinnung überhaupt begnügen sich denn auch damit, lediglich einen einzigen, mehr oder weniger scharf definierten Zeitpunkt im Gerinnungsverlauf zu erfassen, ohne über die gebildete Fibrinmenge irgendwelche Aussagen zu machen.“ (*Wöhlisch*¹.)

Wöhlisch sowie andere Autoren versuchten aus der Änderung des von der gerinnenden Lösung ausgehenden *Tyndall*-Lichtes Schlüsse auf die Reaktionsordnung der Thrombinwirkung zu ziehen. Ersterer bezweifelte jedoch sehr, ob es statthaft sei, die dabei entstehenden Trübungs- und Durchlässigkeitskurven zur Entscheidung derartiger Fragen heranzuziehen. *Wöhlisch* bemerkt weiterhin:

„Das einwandfreieste Verfahren zur zeitlichen Verfolgung der Thrombinwirkung dürfte in einem möglichst genauen analytischen Erfassen des Verlaufs der Profibrinbildung im Sinne von *Hammarsten*²) und *Apitz* bestehen.“

Apitz bestimmte nämlich anschliessend an die unter 2, S. 1675 erwähnten Untersuchungen die Menge des gebildeten Profibrins analytisch durch Bestimmung des Stickstoffgehaltes der Flockungen. Er erhielt dabei eine Kurve mit ansteigender Steilheit, also anscheinend „autokatalytisch“, betont jedoch ausdrücklich, dass diese Kurve kein genaues Bild der Profibrinbildung gebe³).

Die Schwierigkeit liegt vor allem in der quantitativen genauen Erfassung des gebildeten Profibrins. Nach Kenntnis der unter 1. und 2. erwähnten gesetzmässigen Beziehungen (S. 1675) glauben wir jedoch, dass auf folgendem, völlig verschiedenem Prinzip diese Verhältnisse untersucht werden könnten:

Die Flockungszeit steht einerseits in Beziehung zur Dauer der Thrombinwirkung (Gleichung XI), hängt andererseits aber auch von der Konzentration an Profibrin ab (Gleichung X). Es muss somit möglich sein, die Menge des gebildeten Profibrins aus der Flockungszeit der nach verschiedenen Zeitintervallen entnommenen Proben zu ermitteln. Diese Versuche müssen lediglich in beiden Fällen unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Wir denken uns folgendes Vorgehen:

Es wird die Verdünnungsgerade A (Fig. 24) ermittelt und mit der Thrombinwirkungsgeraden B (Fig. 24) (welche unter gleichen Versuchsbedingungen entstanden ist) verglichen (wobei ausdrücklich bemerkt sei, dass diese Beispiele nicht unter identischen Versuchsbedingungen entstanden sind). Am einfachsten geschieht die Auswertung graphisch, wie dies in Fig. 24, Gerade C, gezeigt wird: Nach 6,8 Minuten Thrombineinwirkung ist die F.Z. 4,5 Minuten (Gerade B).

¹) Ergebnisse Physiol. **43**, 329 ff (1940).

²) *Pflüger's Arch.* **19**, 563 (1879), zitiert nach *Wöhlisch*.

³) Vgl. *Wöhlisch*, Ergebnisse Physiol. **43**, 331—332 (1940), sowie *Apitz*, loc. cit.

Gerade A zeigt, dass bei dieser F.Z. das Gerinnungsgemisch 1,5% Profibrin enthielt. Nach 13 Minuten Thrombineinwirkung flockt die Lösung in 0,4 Minuten, woraus, wie oben, ein Profibringehalt von 6,9% ermittelt werden kann. Dadurch ist es nun möglich, die Beziehung Thrombinwirkungsdauer/Profibrinbildung graphisch darzustellen. Diese muss für den Bereich, in dem die Gleichungen X und XI gelten, im logarithmischen Koordinatensystem ebenfalls eine Gerade ergeben, deren Gleichung lautet:

$$\log t_{tw} = \log k + a \cdot \log c_{pf}$$

Die den obigen Zahlen entsprechende Gerade ist in Fig. 24, Gerade C, eingezeichnet. Es darf daraus auf eine Abhängigkeit zwischen Thrombinwirkungsdauer und gebildetem Profibrin (bzw. Fibrin) geschlossen werden, welche durch die Gleichung

$$t_{tw} = k \cdot c_{pf}^a \quad \dots \dots \dots \text{XIII}$$

ausgedrückt werden kann.

Die mathematische Ableitung obiger Gleichung gibt einen bessern Einblick in die Verhältnisse:

Die Konstanten k und a der Gleichungen:

$$\text{F.Z.} = k' \cdot c_{pf}^{-a'} \quad \dots \dots \dots \text{X}$$

und

$$\text{F.Z.} = k'' \cdot t_{tw}^{-a''} \quad \dots \dots \dots \text{XI}$$

werden unter gleichen Versuchsbedingungen ermittelt. Bei gleichen F.Z. enthalten also beide Gerinnungsgemische gleich viel Profibrin, sodass gesetzt werden darf:

$$k'' \cdot t_{tw}^{-a''} = k' \cdot c_{pf}^{-a'}$$

oder

$$t_{tw}^{+a''} = \frac{k'}{k''} \cdot c_{pf}^{+a'}$$

oder

$$t_{tw} = \left[\frac{k'}{k''} \right]^{\frac{1}{a''}} \cdot c_{pf}^{\frac{a'}{a''}} \quad \dots \dots \dots \text{XIIIa}$$

Die Gesetzmässigkeit nach Gleichung XIII kann auch durch Versuchsdaten von *Mellanby* gestützt werden. Diese Versuche sind zwar nicht in der Absicht unternommen worden, um die Frage der Reaktionsordnung der Gerinnung zu erklären und wohl deshalb in dieser Hinsicht unbeachtet geblieben; sie ergeben aber eine schöne Bestätigung des obigen Befundes.

*Mellanby*¹⁾ untersuchte den Einfluss, den verschieden starke Calcium-Ionenkonzentrationen sowie verschieden hohe Temperaturen auf den Gerinnungsverlauf der I. und II. Phase der Blutgerinnung haben.

¹⁾ *Mellanby, J., J. Physiol.* **38**, 28, 441 (1909); **51**, 396 (1917).

Mellanby verwendete zu seinen Gerinnungsversuchen eine prothrombin- und thrombokinasenhaltige Fibrinogenlösung (Pferde-Oxalatplasma), an welcher:

- a) der Einfluss verschiedener Calcium-Ionenkonzentrationen auf die Gerinnung untersucht wurde: Zu einer Fibrinogenlösung in 0,5-proz. NaCl wurde bei einer Versuchstemperatur von 19° Calciumchlorid zugegeben. Nachdem die Gerinnung begonnen hatte (offenbar handelt es sich im folgenden also eigentlich um eine „Nachgerinnung“), wurden in bestimmten Zeitintervallen Proben der klaren, von Gerinnungsklümpchen freien, offenbar profibrinhaltigen, Flüssigkeit entnommen und in nicht näher beschriebener Weise die Menge „fester Substanz“ festgestellt und daraus das nach diesen Zeitabständen gebildete Fibrin berechnet. *Mellanby* konnte anhand dieser Versuchsergebnisse zeigen, dass bei der Calciumchlorid-Konzentration von 1:1000 die Fibrinbildung schneller erfolgt als bei den geringeren Konzentrationen von 1:2500, 1:5000 und 1:10000 (s. Fig. 26).

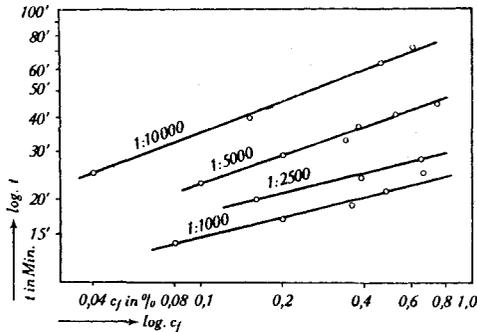


Fig. 26.

Die Beziehung zwischen Dauer der Thrombinwirkung und der gebildeten Fibrinmenge.

Mellanby-Oxalat-fibrinogen (Thrombokinas- und Prothrombinhaltig, in 0,5-proz. NaCl-lösung). Die Gerinnung wurde durch Recalcifizieren mit verschieden starken CaCl₂-lösungen ausgelöst. (1:1000, 1:2500, 1:5000, 1:10000.) Temperatur 19° C.
(Versuchsdaten: *Mellanby*¹⁾).

- b) Zur Ermittlung des Einflusses, den die Temperatur auf die Fibrinbildung hat, wurden von *Mellanby* ähnliche Versuche unternommen, d. h. die Calciumchlorid-Konzentration wurde konstant gehalten (1:2500), aber die Versuchsreihen wurden bei Temperaturen von 12°, 18°, 25° und 32° C durchgeführt.

Zu seinen graphisch aufgezeichneten Versuchsergebnissen bemerkte *Mellanby*,

„the curves are of a regular form but have no characteristic equation from which the temperature coefficient can be deduced“

(siehe jedoch weiter unten: „Die Temperaturabhängigkeit des Temperaturkoeffizienten der Blutgerinnung“).

Aus *Mellanby*'s graphischen Darstellungen geht klar hervor, dass die Fibrinbildung mit zunehmender Geschwindigkeit — also anscheinend autokatalytisch — erfolgt. In Fig. 26 und 27 sind die Versuchsdaten im logarithmischen Koordinatennetz eingetragen. Wir

¹⁾ J. Physiol. 38, 36—37 (1909).

sehen daraus, dass sowohl in Fall a) wie in Fall b) tatsächlich eine der Gleichung XIII analoge Gleichung XIV

$$t = k \cdot c_f^a \dots \dots \dots \text{XIV}$$

(t = Dauer der Wirkung (I. und II. Phase der Blutgerinnung);
c_f = Menge gebildetes Fibrin; k und a = Konstante.)

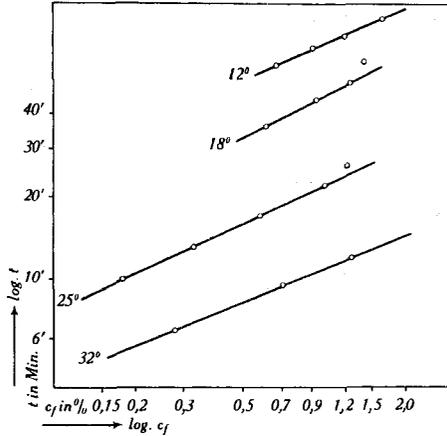


Fig. 27.

Die Beziehung zwischen der Dauer der Thrombinwirkung und der gebildeten Fibrinmenge.

Gleiche Versuchsbedingungen wie bei Versuch in Fig. 26, jedoch bei konstanter CaCl₂-Konzentration, aber verschiedenen Temperaturen. (CaCl₂-Konzentration: 1:2500; Temperaturen der einzelnen Versuchsreihen: 12°, 18°, 25°, 32°.)
(Versuchsdaten: *Mellanby*¹⁾.)

der richtige Ausdruck des herrschenden Gesetzes der Fibrinbildung in Abhängigkeit von der Zeit, die I. und II. Phase der Gerinnung umfassend, ist²⁾. Auch hier gelten somit analoge Gesetze sowohl für die I. und II. kumulierte als auch für die II. isolierte Phase der Blutgerinnung.

Abschliessend ist zu bemerken, dass diese Befunde nicht in Widerspruch stehen mit den erwähnten — durch nephelometrische Untersuchungen erhaltenen — Ergebnissen. So ist die auf letztere Weise festgestellte „Latenzzeit“ offenbar nur der anfänglich sehr geringen Reaktionsgeschwindigkeit zuzuschreiben, welche ja auch durch die Potenzgleichung ausgedrückt wird. Ein autokatalytischer Charakter der Kurven wurde auch in den *Tyndall*-Lichtuntersuchungen festgestellt.

¹⁾ J. Physiol. **38**, 40—41 (1909).

²⁾ Aus den Fig. 26 und 27 ist auch die Abhängigkeit der Konstanten k von der Ca-Ionenkonzentration bzw. von der Temperatur ersichtlich. Bei Erhöhung dieser beiden Faktoren (bis zur optimalen Grenze) nimmt k stark ab. Die Abhängigkeit von a ist nur aus Fig. 26 eindeutig zu erkennen: a nimmt ebenfalls, aber in viel geringerem Masse mit zunehmender Ca-Ionenkonzentration ab.

Die Gleichungen XIII und XIV gelten natürlich nicht über den ganzen Zeitbereich der Reaktion. Auch die *Tyndall*-Lichtkurven zeigen ja einen S-förmigen Verlauf, also ein Abklingen der Reaktion gegen das Ende. Diese wird durch die nach längerer Einwirkungszeit eingetretene Abnahme der Substratkonzentration (Fibrinogen) oder/ und durch hemmende Reaktionsprodukte (Thrombinadsorption des Fibrins!) verursacht. Aus den von uns erwähnten Versuchsdaten ist dies jedoch noch nicht ersichtlich. Wir glauben deshalb, dass die obigen Gleichungen über einen erheblichen Bereich ein guter Ausdruck sind für die Zeit-Umsatzabhängigkeit.

VII. Gesetzmässigkeiten der Thrombinbildung.

1. Die Beziehung zwischen Dauer der Wirkung und Thrombingerinnungszeit.

*Mellanby*¹⁾ wandte folgende Methode an, um die Gerinnungsaktivität seiner gerinnungsbeschleunigenden Schlangengifte zu untersuchen:

Eine prothrombinhaltige Fibrinogenlösung (Gerade C) bzw. Prothrombinlösungen (die Geraden A und B) wurden durch das Gift der australischen Viper (Gerade A) zum Gerinnen gebracht; darnach wurde das gebildete Fibrin entfernt. Proben (0,1 cm³) der zurückbleibenden Lösung²⁾ wurden hierauf nach verschiedenen Zeitintervallen (Abszisse) auf ihre „Gerinnungsaktivität“ untersucht, indem diese Lösungen zu jeweiligen 1 cm³ Fibrinogenlösung (1% Kochsalzhaltig) + 0,9 cm³ Wasser gegeben und die Gerinnungszeit dieses Gemisches gemessen wurde (Ordinate).

Wir fanden für diese Beziehung die folgende Gesetzmässigkeit (Fig. 28):

$$t_t = k \cdot t^{-a} \dots \dots \dots \text{XV}$$

(t = Dauer der Wirkung). Bemerkenswert ist die Analogie mit Gleichung XI. Auch hier besteht nun die Möglichkeit, aus Gleichung XV zurückzuschliessen auf die Menge des gebildeten Thrombins, da nach Gleichung IX die t_t — beim Konstanthalten der übrigen Faktoren — eine Funktion der Thrombinkonzentration ist.

2. Die Zeitabhängigkeit der Thrombinbildung.

Aus dem Gesagten folgt:

Falls

$$t'_t = k' \cdot t^{-a'} \dots \dots \dots \text{XV}$$

und

$$t''_t = k'' \cdot c_t^{-a''} \dots \dots \dots \text{IX}$$

¹⁾ J. Physiol. 38, 441 (1909).

²⁾ Diese Lösungen enthalten sowohl Prothrombin wie Kinase, aber sehr wenig Ca⁺⁺. Die Umwandlung in Thrombin ist dementsprechend langsam. Die Menge des gebildeten Thrombins wird aus seiner „Gerinnungsaktivität“ bestimmt.

bekannt sind, darf man — bei Konstanz der übrigen Versuchsbedingungen und wenn

$$t'_t = t''_t$$

ist, setzen:

$$k' \cdot t^{-a'} = k'' \cdot c_t^{-a''}$$

oder vereinfacht (wie bei den Gleichungen XIIIa, XIII):

$$t = k \cdot c_t^{\frac{a'}{a''}} \dots \dots \dots \text{XVI}$$

woraus sich ein Verlauf der Thrombinbildung ergibt, welcher derselben Gesetzmässigkeit gehorcht wie die Fibrinbildung. *Mellanby*¹⁾ untersuchte in seiner späteren Arbeit (1917) selbst die Thrombinbildungsgeschwindigkeit und fand ebenfalls, „dass die Thrombinbildung mit zunehmender Geschwindigkeit erfolgt“ (S. 399). Es sei allerdings erwähnt, dass die Resultate dieser Beobachtungsreihen nicht im Einklang mit Gleichung XVI stehen. Dies ist aber sowohl durch Fehler bei der Umrechnung in „Thrombineinheiten“ (da *Mellanby* Gleichung IX nicht bekannt war) wie auch durch Fehler zu erklären, welche durch die Weiterbildung des Thrombins auch nach der Zugabe zur Fibrinogenlösung entstehen, da bei kurzen Gerinnungszeiten experimentiert wurde und dadurch eine Verzerrung der Resultate entsteht.

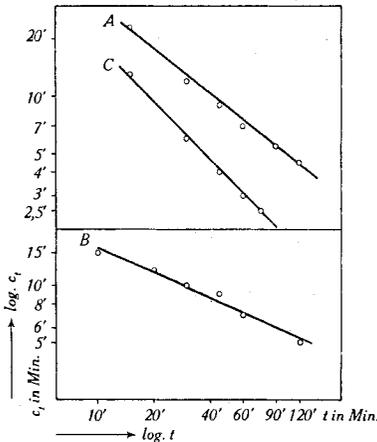


Fig. 28.

Die Beziehung zwischen Dauer der Wirkung und der Gerinnungszeit.
Gerade B: Thrombokinase: Gift der australischen Viper. Substrat: Prothrombinlösung.
Gerade A: Thrombokinase: Gift der indischen Viper. Substrat: Prothrombinlösung.
Gerade C: Thrombokinase: Gift der australischen Viper. Substrat: prothrombinhaltige Fibrinogenlösung.
 (Versuchsdaten: *Mellanby*²⁾).

¹⁾ J. Physiol. **51**, 396 (1917).
²⁾ J. Physiol. **38**, 458—59 (1909).

*Astrup*¹⁾ sowie *Wöhlisch*²⁾ haben ebenfalls die Frage der Thrombinbildung, ersterer besonders in Hinsicht auf ihren autokatalytischen Verlauf, untersucht, jedoch keine Gesetzmässigkeit für ihre experimentellen Werte angegeben. Gleichung XVI zeigt, dass $a' > a''$ sein muss, damit der Verlauf autokatalytisch ist.

VIII. Der Einfluss der Temperatur auf die Gerinnungszeit.

Wie allgemein gefunden wurde, hat die Temperatur einen sehr grossen Einfluss auf die Gerinnungszeit. Bis zu einer optimalen Temperatur von ca. 35—40° tritt mit steigender Temperatur eine starke Verkürzung ein, dies besonders im Temperaturintervall von 1—20°, über der optimalen Temperatur tritt jedoch eine Verlängerung ein. Diese Verhältnisse wurden durch den doppelten Effekt erklärt, den eine Temperaturerhöhung auf den Vorgang der Blutgerinnung hat: Einerseits wird, wie bei jeder chemischen Reaktion, mit steigender Temperatur deren Geschwindigkeit erhöht — andererseits tritt jedoch bei steigender Temperatur eine gerinnungsverlängernde Nebenreaktion in Erscheinung, welche ihre Ursache hauptsächlich in der Inaktivierung der gerinnungsbeschleunigenden Substanzen (hauptsächlich also des Thrombins) hat.

Diese Verhältnisse sind sowohl bei der Gerinnung des Gesamtblutes (*Bürker*³⁾, *Addis*⁴⁾ u. a.) als auch beim Gerinnungsablauf der kumulierten I. und II. Phase, aber auch für die isolierte II. Phase, festgestellt worden.

Eine Ausnahme bilden nach *Wöhlisch* anscheinend einzig die Befunde von *Retzger*⁵⁾ (einem Schüler *Howell's*), *Stromberg*⁶⁾, *Landsberg*⁷⁾ (letzterer jedoch nur für den Fall, in dem $MgSO_4$ -Plasma als Substrat verwendet wurde) und *Bleibtreu*⁸⁾. Die Autoren fanden, dass ein Gerinnungszeitminimum schon bei 18—24° erreicht werde.

*Howell*⁹⁾ (1914) berichtete jedoch die *Retzger's*chen Resultate und stellte wie eingangs erwähnt ein Temperaturoptimum erst bei 37° fest. *Wöhlisch*¹⁰⁾ gibt für die davon abweichenden Befunde der übrigen Autoren eine Erklärung, indem er zeigte, dass unterhalb einer Substratkonzentration von 0,05% der Temperatureinfluss schwindet.

Nach *Wöhlisch* enthalten die von den obigen Autoren verwendeten Magnesiumsulfat-Plasma solche geringe Fibrinogen-Konzentrationen. Im Folgenden wird von diesen Spezialfällen abgesehen und nur die experimentellen Ergebnisse derjenigen Gerinnungs-

¹⁾ *Enzymologia* **9**, 337 (1940).

²⁾ *Ergebnisse Physiol.* **43**, 174 (1940).

³⁾ *Bürker, K., Pflüger's Arch.* **149**, 325 (1902).

⁴⁾ *Quart. J. exptl. Physiol.* **1**, 305 (1908), *Quart. J. Med.* **2**, 149 (1909), zitiert nach *Retzger*;

⁵⁾ *Am. J. Physiol.* **24**, 406 (1909).

⁶⁾ *Bioch. Z.* **37**, 177 (1911).

⁷⁾ *Landsberg, M., Bioch. Z.* **50**, 245 (1913).

⁸⁾ *Pflüger's Arch.* **213**, 642 (1926).

⁹⁾ *Howell, W. H., Am. J. Physiol.* **36**, 1 (1914).

¹⁰⁾ *Ergebnisse Physiol.* **43**, 325ff. (1940).

versuche, die Beziehung zwischen Gerinnungszeit und Temperatur (t^0) betreffend, untersucht, deren Temperaturoptimum bei 37^0 liegt.

1. Das Zeitgesetz.

Eine Durchsicht der Literatur ergab, dass ausser der Feststellung über den fördernden Einfluss der Temperatur auf die spezielle Gerinnung einzig das Verhalten des Temperaturkoeffizienten bei steigender Temperatur näher untersucht worden ist. *Landsberg*¹⁾ u. a. stellten diesbezüglich fest, dieser sei bis zu 10^0 ca. 2,5, nehme also ähnliche Werte wie bei chemischen Reaktionen an, um dann bei weiterer Erhöhung der Temperatur abzusinken, wobei er bei $37^0 = \text{Null}$ werde (s. auch unter: Die Temperaturabhängigkeit des Temperaturkoeffizienten).

Einzig *v. Dungern* und *Nelz*²⁾ zeigten 1936, dass für die Blutgerinnung des Gesamtblutes (nach *Bürker's*³⁾ Methode bestimmt) eine gesetzmässige Abhängigkeit der G.Z. von der Temperatur besteht, welche gleicher Art ist wie *Grimmer* und *Krüger*⁴⁾ sie für die Milchgerinnung feststellten:

$$\log (y_1 - a) - \log (y_2 - a) = c (x_2 - x_1)$$

(worin x die Temperatur, y die Gerinnungszeit nach *Bürker*, a die unbekannte minimale Gerinnungszeit, der die Kurve zustrebt und die sie bei einer zunächst unbekanntem Optimaltemperatur erreicht, und c ein Proportionalitätsfaktor ist).

Es besteht somit eine logarithmische Abhängigkeit der *Bürker's*-schen Blutgerinnungszeit von der Temperatur.

Unsere Untersuchungen wurden durch die von *Koller*⁵⁾ veröffentlichten, die Beziehung zwischen Prothrombinzeit (t_p) und Temperatur betreffenden Versuchsdaten veranlasst. Wir fanden, dass für die I. und II. kumulierte Phase folgende einfache Gesetzmässigkeit gilt:

$$t_p = k \cdot (t^0)^{-a} \dots \dots \dots \text{XVII}$$

(t^0) = Temperatur in 0 Celsius in den Grenzen $+4^0$ bis ca. $+35^0$.

Weiter konnten wir feststellen, dass eine analoge Gleichung auch auf die isolierte II. Phase der Blutgerinnung anwendbar ist:

$$t_t = k \cdot (t^0)^{-a} \dots \dots \dots \text{XVIII}$$

Die Gültigkeit von Gleichung XVII bzw. XVIII bestätigende Versuchsdaten.

Fig. 29 zeigt die von *Mellanby*⁶⁾ schon 1909 unternommenen Versuche. Hier sind die Temperaturintervalle zwar noch etwas gross,

1) *Bioch. Z.* **50**, 245 (1913).
2) *v. Dungern*, *Erhr. M.*, und *Nelz*, *G.*, *Z. Biol.* **97**, 283 (1936).
3) *Pflüger's Arch.* **149**, 325 (1902).
4) *Grimmer*, *W.*, und *Krüger*, *M.*, *Milchwirtschaftl. Forschg.* **2**, 457 (1925), zitiert nach *v. Dungern* und *Nelz*.
5) *Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung*, G. Thieme, Leipzig 1941.
6) *J. Physiol.* **38**, 28 (1909).

der untersuchte Temperaturbereich hat jedoch einen recht erheblichen Umfang. (Es handelt sich hier um eine die I. und II. kumulierte Gerinnungsphase umfassende Gerinnung, da das *Mellanby*-Fibrinogen — wie *Schmitz*¹⁾ zeigte — Prothrombin enthält).

Fig. 30 zeigt die Gültigkeit von Gleichung XVIII für diejenigen Versuchsdaten von *Landsberg*²⁾, bei welchen Fibrinogen als Substrat verwendet wurde.

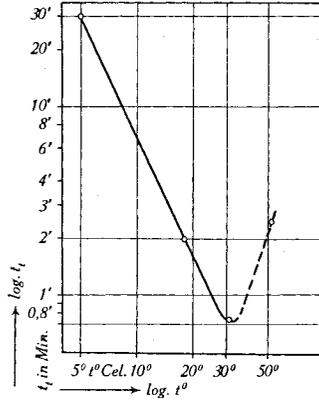


Fig. 29.

Die Beziehung zwischen Gerinnungszeit und Temperatur.

Eine bestimmte konstante Thrombinmenge wurde zu einer bestimmten konstanten Fibrinogenmenge (in 0,75% NaCl) bei verschiedenen konstanten Versuchstemperaturen gegeben. Ausgezogene Gerade: Gerinnungszeitverkürzung bei zunehmender Temperatur bis ca. 30°. Gestrichelte Linie: Gerinnungszeitverlängerung bei weiterer Erhöhung der Reaktionstemperatur. Bei 60° trat keine Gerinnung mehr ein.

(Versuchsdaten: *Mellanby*³⁾).

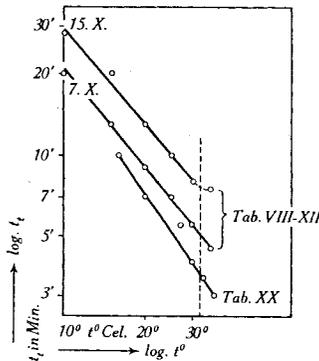


Fig. 30.

Die Beziehung zwischen Gerinnungszeit und Temperature
Fibrinogen + Thrombinlösung. (II. Phase der Blutgerinnung.)

Daten: *Landsberg*⁴⁾.

¹⁾ Z. physiol. Ch. **222**, 155 (1933).

³⁾ J. Physiol. **38**, 44 (1909).

²⁾ Bioch. Z. **50**, 245 (1913).

⁴⁾ Bioch. Z. **50**, 255—56, 268 (1913).

Diese Verhältnisse sind auch aus unserer Fig. 31, welche aus Fig. 4 von *Landsberg* entstanden ist, ersichtlich. Die Kurven II und IV, welche aus Fibrinogenlösung mit Thrombin bzw. mit aktiviertem Serum bestehende Gerinnungsgemische darstellen, entsprechen Gleichung XVIII, während bei einem Magnesiumsulfat-Plasma-Substrat dies nicht der Fall ist (Kurve III). Kurve V zeigt, dass auch eine chemische Reaktion, deren Temperaturkoeffizient $Q_{10} = 2$ ist, selbstverständlich nicht den Gleichungen XVII und XVIII entspricht; denn aus diesen letzteren ist ja ersichtlich, dass der Temperaturkoeffizient mit steigender Temperatur absinkt.

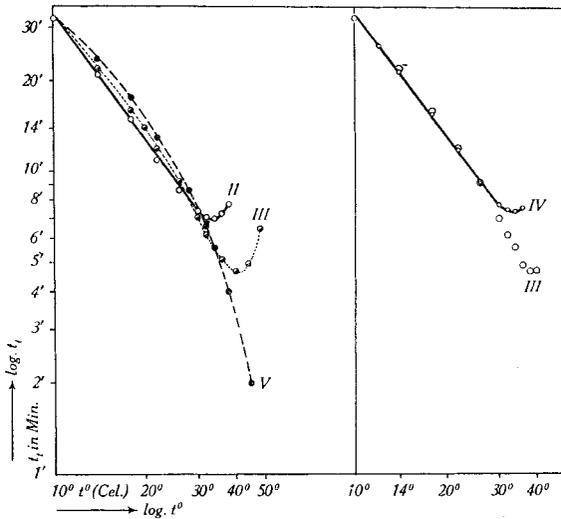


Fig. 31.

Die Beziehung zwischen Gerinnungszeit und Temperatur.

Die Temperaturversuche von *Landsberg* im logarithmischen Koordinatennetz dargestellt:

Kurve II = Fibrinogenlösung + Thrombin.

Kurve III = $MgSO_4$ -Plasma + natives Serum.

Kurve IV = Fibrinogenlösung + aktiviertes Serum.

Kurve V = Chemische, nicht enzymatische Reaktion.

Es ist aus dieser Darstellung gut ersichtlich, wie nur bei Verwendung von Fibrinogen als Substrat (Kurven II und IV) Gleichung XVIII erfüllt ist. (Daten aus der graphischen Darstellung Fig. 4 von *Landsberg*.)

Fig. 32 zeigt die Versuchsergebnisse von *Kugelmass*¹⁾, welche über den weiten Temperaturbereich von 4°—35° ebenfalls Gleichung XVIII bestätigen. (Bei 4° ist zwar anscheinend die Übereinstimmung nicht so gut wie bei den übrigen Temperaturen, da jedoch hier der Temperaturkoeffizient schon recht bedeutend ist, wirkt sich ein möglicher kleiner Temperaturfehler von 0,6° C sehr stark im Resultat aus.)

¹⁾ Arch. intern. Physiol. **21**, 139 (1923).

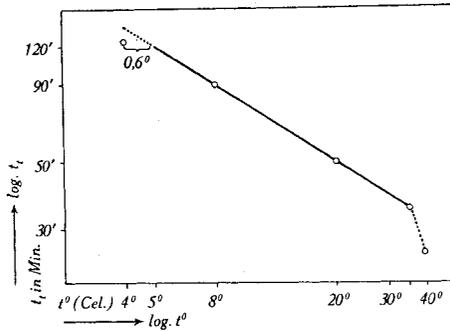


Fig. 32.

Die Beziehung zwischen Gerinnungszeit und Temperatur.
 Gerinnungsgemisch: Oxalatplasma (1 cm³), auf 1 cm³ sehr schwache Thrombinlösung einwirkend. Die Übereinstimmung mit Gleichung XVIII ist sehr gut.
 (Bei 4° dürfte die Abweichung durch einen Temperaturfehler von - 0,6° verursacht sein.)
 (Versuchsdaten: *Kugelmass.*)

Fig. 33, Gerade II, zeigt schliesslich die schon vorhin erwähnten Daten von *Koller*, welche die I. und II. Gerinnungsphase umfassen und eine weitere Bestätigung von Gleichung XVII bilden.

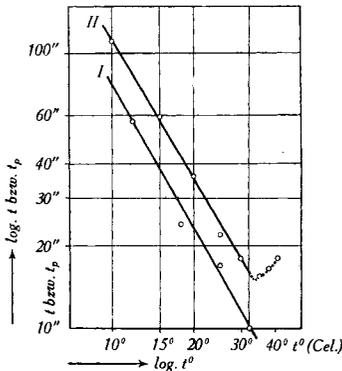


Fig. 33.

Gerade I: Die Beziehung zwischen der Temperatur und der Menge des gebildeten Fibrins. (Kumulierte I. und II. Phase.)
 Abszisse: Temperatur in Grad Celsius. Ordinate: Zeit in Minuten, welche zur Bildung von 0,8% Fibrin nötig ist. Gerinnungsgemisch: Pferde-Oxalatplasma, durch eine konstante Thrombokinase- und CaCl₂-Menge aktiviert.
 Versuchsdaten: *Mellanby*¹⁾.

Gerade II: Die Beziehung zwischen Temperatur und Prothrombingerinnungszeit. (Kumulierte I. und II. Phase der Gerinnung.) Abszisse: Temperatur in Grad Celsius. Ordinate: Gerinnungszeit nach *Quick*.
 Versuchsdaten: *Koller*²⁾.

¹⁾ J. Physiol. **38**, 41 (1909).

²⁾ Das Vitamin K und seine klinische Bedeutung, S. 39.

Aus diesen experimentellen Daten geht hervor, dass die Gültigkeit der Gleichungen bis einige Grad (3—4°) unterhalb der Optimaltemperatur besteht. Etwas willkürlich mag die Fixierung des Nullpunktes der Temperaturmessung auf 0° C erscheinen. Dies steht jedoch nicht in Widerspruch zu den experimentellen Befunden; denn wie *Landsberg* bemerkt, kommt es bei 0° C zu keiner richtigen Gerinnung mehr. Somit ist bei dieser Temperatur die Gerinnungszeit = ∞, wodurch gemäss Gleichung XVII bzw. XVIII $t^0 = 0$ sein muss.

2. Die Beziehung zwischen Wirkungszeit und Temperatur bei konstanter Menge des gebildeten Fibrins.

Eine weitere, bemerkenswerte Bestätigung der Temperaturabhängigkeitsgleichung ergibt sich aus folgendem:

Aus Gleichung XVII geht hervor, wie mit steigender Temperatur die Gerinnungszeit verkürzt wird, da bei höheren Temperaturen die zur Gerinnung erforderliche (Pro-)Fibrinkonzentration schneller erreicht wird. Es wird allgemein angenommen, dass den verschiedenen Gerinnungszeitpunkten eines bestimmten Gerinnungsgemisches ein jeweils gleich grosser Umsatz entspricht:

$$t_p = k' \cdot (t^0)^{-a'} \quad c'_{pf} = \text{const.}' \quad \dots \dots \dots \text{XVII}$$

Stimmt diese Annahme, dann muss offenbar in einem andern Zeitpunkt des Gerinnungsvorganges (t = Dauer der Wirkung) eine analoge Gleichung gelten:

$$t = k'' \cdot (t^1)^{-a''} \quad c''_{pf} = \text{const.}'' \quad \dots \dots \dots \text{XIX}$$

Es kann gezeigt werden, dass tatsächlich die obige gesetzmässige Abhängigkeit der Reaktionszeit von der Temperatur, bei Bildung einer konstanten (Pro-)Fibrinmenge besteht. *Mellanby*¹⁾ bestimmte nach wieviel Zeit bei verschiedenen Temperaturen 0,8% Fibrin gebildet worden war. Seine Versuchsdaten folgen Gleichung XIX wie unsere Fig. 33, Gerade I, beweist.

3. Die Temperaturabhängigkeit des Temperaturkoeffizienten der Blutgerinnung.

Es wurde mehrfach untersucht, welche Werte der Temperaturkoeffizient

$$Q_{10} = \frac{K_{(t+10)}}{K_{(t)}}$$

annehme bzw. ob die R.G.T.-Regel erfüllt sei (s. z. B. *Landsberg*). Zur Berechnung von Q_{10} wurde gesetzt:

$$Q_{10} = \frac{t_{(t)} \text{ bei } t^0}{t_{(t)} \text{ bei } (t^0+10)}$$

¹⁾ J. Physiol. 38, 41 (1909).

Bekanntlich ist auch für chemische Reaktionen der Temperaturquotient keine Konstante, sondern er nimmt mit steigender Temperatur ab. Die R.G.T.-Regel ist dadurch nur innerhalb eines bestimmten Temperaturintervalls anwendbar. Aus dem folgenden ist ersichtlich, wie bei Gültigkeit der Gleichungen XVII und XVIII von einer Konstanz des Temperaturkoeffizienten bei der Blutgerinnung nicht mehr gesprochen werden kann; denn wenn

$$t_t \text{ oder } t_p = k \cdot (t^0)^{-a} = \frac{1}{K_{(t^0)}}$$

und

$$t_t \text{ oder } t_p = k \cdot (t^0 + 10)^{-a} = \frac{1}{K_{(t^0 + 10)}}$$

so ist

$$Q_{10} = \frac{K_{(t+10)}}{K_{(t)}} = \frac{k \cdot (t^0)^{-a}}{k \cdot (t^0 + 10)^{-a}}$$

oder

$$Q_{10} = \left[\frac{t^0 + 10}{t^0} \right]^a \dots \dots \dots \text{XX}$$

(t^0 = Temperatur gemessen in Grad Celsius innerhalb des Temperaturintervalls von ca. $+4^{\circ}$ bis ca. $+32^{\circ}$ – 35°).

Aus dieser Gleichung geht die grosse Temperaturabhängigkeit des Temperaturkoeffizienten hervor, die noch viel bedeutender ist als bei chemischen Reaktionen.

Aus den Daten von *Mellanby* finden wir z. B.

$Q_{10} = 10$	(im Temperaturintervall	5° bis 15°)
$Q_{10} = 4,75$	(,,	,, 15° ,, 25°)
$Q_{10} = 2,4$	(,,	,, 20° ,, 30°)

Dementsprechend ist die R.G.T.-Regel bei der Blutgerinnung nicht (oder nur innerhalb eines sehr engen Temperaturbereiches) anwendbar.

Schlussfolgerungen.

Es soll abschliessend an zwei Beispielen kurz gezeigt werden, wie die erwähnten Gesetzmässigkeiten sowohl in praktischer als auch theoretischer Hinsicht angewandt werden können:

a) Welche Abhängigkeit zeigt die Gerinnungszeit (G.Z.) vom gleichzeitigen Variieren mehrere Gerinnungsfaktoren?

Die Kenntnis dieser Beziehungen ist z. B. für die Prothrombinbestimmung nach der Methode von *Dam* und *Glavind*¹⁾ wichtig. (Vgl. Diss. *R. Legler*²⁾, wo noch weitere Anwendungen erwähnt sind.)

¹⁾ *Dam, H.*, und *Glavind, J.*, Acta med. Scand. **96**, 108 (1938).

²⁾ *Legler, R. G.*, Diss. Univ. Zürich, im Druck.

Setzt sich ein Gerinnungsgemisch beispielsweise aus Prothrombin, Thrombokinase und schon gebildetem Thrombin zusammen, ist die G.Z. eine Funktion dieser drei Faktoren.

$$G.Z. = f(c_p) \cdot f(c_t) \cdot f(c_k)$$

Die Abhängigkeit geht aus den Gleichungen II, VII und IX hervor, sodass gesetzt werden kann:

$$G.Z. = k' \cdot c_p^{-a'} \cdot k'' \cdot c_k^{-a''} \cdot k''' \cdot c_t^{-a'''}$$

oder

$$G.Z. = k \cdot c_p^{-a'} \cdot c_k^{-a''} \cdot c_t^{-a'''} \dots \dots \dots \text{XXI}$$

Wird nur ein Faktor variiert, geht die obige Gleichung in eine der bekannten Gleichungen über, indem die übrigen Faktoren zu Konstanten werden.

b) In der Fermentchemie wird oft die Beziehung zwischen Enzymmenge und der in einer gegebenen Zeit umgesetzten Substratmenge untersucht. Für diese wichtige Beziehung ist in manchen Fällen die *Schütz'sche* Regel anwendbar. Die in einer gegebenen Zeit umgesetzte Substratmenge [x] ist der Wurzel aus der Enzymmenge c proportional. *Astrup*¹⁾ machte (1938) darauf aufmerksam, wie bei der Blutgerinnung die *Schütz'sche* Regel fehlerhaft angewandt wurde, indem man den bei der Blutgerinnung schwierig zu bestimmenden Umsetzungsgrad einfach durch die reziproke Gerinnungszeit 1/G.Z. ersetzte. Dies sei jedoch nicht zulässig, da die Zeitabhängigkeit ja nicht im voraus bekannt sei (S. 120).

Anhand der gefundenen Gleichungen ist es nun möglich, eine Gleichung für die Beziehung zwischen der umgesetzten Substratmenge c_{pf} bzw. c_f (im folgenden wird c_{pf} und c_f durch [x] ersetzt) und der Thrombinkonzentration zu geben, und zwar sowohl für eine festgelegte Zeit, als auch als Funktion der Zeit t:

Aus Gleichung XIII oder XIV geht die Beziehung zwischen der Zeit t_{tw} bzw. t und der umgesetzten Substratmenge hervor:

$$t = k' \cdot [x]^{a'}$$

Diese Gleichung kann erweitert werden:

$$t = k' \cdot [x]^{a'} \cdot f(c_t)$$

Die Abhängigkeit der Gerinnungszeit von der Thrombinkonzentration bei konstanter umgesetzter Substratmenge ist auch bekannt (Gleichung IX), sodass gesetzt werden darf:

$$t = k' \cdot [x]^{a'} \cdot k'' \cdot c_t^{-a''}$$

oder

$$[x] = k \cdot t^{\frac{1}{a'}} \cdot c_t^{\frac{a''}{a'}} \dots \dots \dots \text{XXII}$$

¹⁾ *Astrup, P., Enzymologia 5, 119 (1938).*

Wir sehen aus dieser Gleichung, dass nur wenn $a' = 2$ und $a'' = 1$ ist, die erweiterte *Schütz'sche* Regel

$$[x] = k \sqrt{t \cdot c_t}$$

(c = Enzymconcentration)
zutrifft.

Ist die Reaktionszeit konstant, so geht Gleichung XXII über in

$$c_t^{a''} = k \cdot [x]^{a'}$$

oder

$$c_t = \text{konst.} \cdot [x]^{\frac{a'}{a''}} \dots \dots \dots \text{XXIII}$$

Daraus ist ersichtlich, dass nur wenn $a'/a'' = 0,5$ ist, die gewöhnliche *Schütz'sche* Regel für die Blutgerinnung gilt.

Zusammenstellung der Gesetzmässigkeiten ^{1) 2)}.

II	S. 1517:	$t_p = k \cdot c_p^{-a}$	} Kapitel:	
IV	„ 1527:	$k' = k \cdot v^a$		I.
VI	„ 1534:	$c_{pp} = 100 \cdot \left[\frac{t_{pn}}{t_{pp}} \right]^{\frac{1}{a}}$	} Prothrombin.	
VIII	„ 1539:	$t_{h_2} - t_{h_1} = k \cdot (c_{h_2} - c_{h_1})^{+a}$		III. Heparin.
X	„ 1675:	$F.Z. = k \cdot c_{pf}^{-a}$	} V.	
XI	„ 1675:	$F.Z. = k \cdot t_{tw}^{-a}$		Gesetze der Profibrin-
XII	„ 1676:	$F.Z. = k \cdot c_{ns}^{-a}$		bildung und Flockung.
XIII	„ 1678:	$t_{tw} = k \cdot c_{pf}^a$	} VI.	
XIV	„ 1680:	$t = k \cdot c_f^a$		Beziehung zwischen der Dauer
XV	„ 1631:	$t_t = k \cdot t^{-a}$	} VII.	
XVI	„ 1682:	$t = k \cdot c_t^{+a}$		Gesetzmässigkeiten der
XVII	„ 1634:	$t_p = k \cdot (t^0)^{-a}$	} VIII.	
XVIII	„ 1684:	$t_t = k \cdot (t^0)^{-a}$		Der Einfluss der Tempera-
XIX	„ 1688:	$t = k \cdot (t^0)^{-a}$ (wenn $c_{pf} = \text{konst.}$)	} tur auf die Gerinnungszeit.	
XX	„ 1689:	$Q_{10} = \left[\frac{t^0 + 10}{t^0} \right]^a$		
XXI	„ 1690:	$G.Z. = k \cdot c_p^{-a'} \cdot c_t^{-a''} \cdot c_k^{-a'''}$	} IX.	
XXII	„ 1690:	$[x] = k \cdot t^{\frac{1}{a'}} \cdot c_t^{\frac{a''}{a'}}$		Schlussfolgerungen.
XXIII	„ 1691:	$c_t = \text{konst.} \cdot [x]^{\frac{a'}{a''}}$		

¹⁾ Die von anderen Autoren gefundenen und in dieser Arbeit bestätigten Gesetzmässigkeiten VII (Thrombokinasen) auf S. 1537 sowie IX (Thrombin) auf S. 1541 sind an dieser Stelle nicht mehr aufgeführt.

²⁾ Die angewandten Abkürzungen sind auf S. 1515 zusammengestellt.

Zusammenfassung der Resultate des II. Teils.

- V. a) Aus Versuchsdaten von *Apitz* wird für die Profibrinflockung eine gesetzmässige Beziehung zwischen Flockungszeit und Profibringehalt festgestellt (Gl. X).
b) Ebenso für die Beziehung zwischen Flockungszeit und Dauer der Thrombinwirkung (Gl. XI).
- VI. Aus Va) und Vb) kann eine Gleichung abgeleitet werden, welche die wichtige Gesetzmässigkeit zwischen der Reaktionsdauer und der Menge des umgesetzten Substrats wiedergibt (Gl. XIII) für die II. isolierte Phase der Blutgerinnung. Eine analoge Gleichung gilt auch für die I. und II. kumulierte Phase der Gerinnung (Gl. XIV).
- VII. a) Aus Versuchsdaten von *Mellanby* kann gezeigt werden, dass eine gesetzmässige Beziehung zwischen Reaktionsdauer und Thrombingerinnungszeit besteht (Gl. XV).
b) Es kann eine Gleichung (XVI) für die Zeitabhängigkeit der Thrombinbildung gegeben werden.
- VIII. a) Anhand einer Reihe von Versuchsdaten verschiedener Autoren wird eine gesetzmässige Beziehung zwischen Gerinnungszeit und der Temperatur (in Grad Celsius in den Grenzen $+4^{\circ}$ bis ca. $3-4^{\circ}$ unterhalb der optimalen Temperatur von $37-39^{\circ}$) sowohl für die I. und II. kumulierte (Gl. XVII) als auch für die II. isolierte (Gl. XVIII) Phase festgestellt.
b) Obige Gleichung kann durch die Gesetzmässigkeit der Beziehung zwischen Reaktionszeit und Temperatur bei konstanter gebildeter Fibrinmenge gestützt werden (Gl. XIX).
c) Die R.G.T.-Regel gilt für die Blutgerinnung nicht, Q_{10} kann jedoch durch Gl. XX berechnet werden.
- IX. a) Eine Gleichung wird gegeben, welche die Abhängigkeit der Gerinnungszeit vom gleichzeitigen Variieren mehrerer Gerinnungsfaktoren wiedergibt (Gl. XXI).
b) Anhand der gefundenen Gleichungen wurden für die wahrscheinlichen Gesetzmässigkeiten zwischen Enzymmenge und umgesetzter Substratmenge bei konstanter Reaktionszeit (für welche in der Enzymchemie oft die *Schütz'sche* Regel gilt), sowie zwischen Enzymmenge und umgesetzter Substratmenge nach verschiedenen Zeiten (erweiterte *Schütz'sche* Regel der Enzymchemie), die Gleichungen XXII bezw. XXIII abgeleitet.