

Therapie mit Schlangengiftproteasen

Autor(en): **Straub, P.W.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **29 (1973)**

PDF erstellt am: **04.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307956>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Therapie mit Schlangengiftproteasen

P. W. STRAUB

Es ist seit 200 Jahren bekannt, dass Schlangenbisse ausser dem hämolytischen und dem neurotoxischen Effekt auch Wirkungen auf die Blutgerinnung haben können. Früher wurden Gifte mit gerinnungsfördernder und gerinnungshemmender Wirkung unterschieden. Diese Unterscheidung ist heute kaum mehr gerechtfertigt, da in der Regel eine gerinnungshemmende Wirkung die Folge einer gerinnungsfördernden Wirkung oder einer Fibrinogenolyse ist. So konnte die gerinnungshemmende Wirkung von Bothropsgiften darauf zurückgeführt werden, dass eine Protease das Fibrinogen in Fibrin umwandelt, worauf der Organismus selber dieses Fibrin in gerinnungshemmende Bruchstücke umwandelt [33].

Die gerinnungsfördernde Wirkung kann auf vier verschiedenen Stufen zustande kommen [8] (Abb. 1): Es gibt Schlangengiftproteasen mit faktor-X-aktivierender, prothrombinaktivierender, thrombinähnlicher und direktfibrinogenolytischer Wirkung. Bei den meisten Giften handelt es sich um Proteasen, die sich durch sehr verschiedene Substratspezifität unterscheiden. Wenige Rohgifte sind so fraktioniert worden, dass man Auskünfte hätte über die Spezifität individueller Proteasen. Einerseits haben gewisse Enzyme eine ausserordentlich enge Spezifität, andererseits haben gerade bei den Klapperschlangengiften einzelne Enzyme eine so breite Substratspezifität, dass möglicherweise Kininaktivierung, Kollagenaseaktivität, Kaseinolyse sowie die Spaltung von Fibrinogen, Fibrin oder Prothrombin nicht verschiedenen, sondern einem einzelnen trypsinähnlichen Enzym zugeschrieben werden müssen [34]. Die Gifte mit Blutgerinnungswirkung finden sich hauptsächlich bei Viperiden und Krotaliden (Tab. 1).

Im Zusammenhang mit der Frage der Prophylaxe und Therapie der Thromboembolie interessieren uns hier nur Gifte, welche direkt Fibrinogen in Fibrin umwandeln können, ähnlich wie Thrombin, sei es, dass nur diese Komponente im Gift vorhanden sei oder dass diese wenigstens von den anderen Komponenten einwandfrei getrennt werden kann. In Tabelle 2 sind vier solche Gifte zusammengestellt. Für Prophylaxe und Therapie menschlicher Thromboembolien kommen heute erst zwei dieser Rohgifte in Frage, das Gift von *Agkistrodon rhodostoma*, der malayischen «Pit viper», in ge-

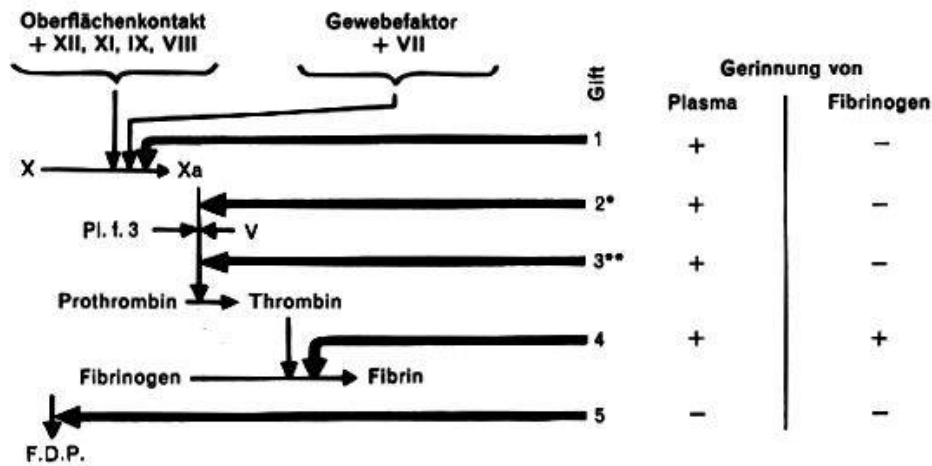


Abb. 1. Wirkungsort gerinnungsaktiver Schlangengiftproteasen (modifiziert nach DENSON [8]. — * = Wirkung auf Prothrombin in Gegenwart von Faktor V, ** = Wirkung auf Prothrombin ohne Faktor V.

Tabelle 1
Schlangengifte mit Wirkung auf die Blutgerinnung*

«Thromboplastische» Wirkung (Faktor-X-Aktivierung oder Prothrombin-Aktivierung)	Thrombinähnliche Wirkung (mit oder ohne zusätzliche thromboplastische Wirkung)
<i>Viperiden</i>	<i>Crotaliden</i>
Bitis gabonica	Agkistrodon acutus
Cerastes sp.	Agkistrodon piscivorus
Echis coloratus	Agkistrodon rhodostoma («Arvin»)
Echis carinatus	Bothrops alternatus
Vipera ammodytes	Bothrops atrox («Defibrase»)
Vipera aspis	Bothrops jararaca
Vipera berus	Crotalus adamanteus
Vipera russelli	Crotalus terrificus
	Crotalus horridus

* Gekürzt nach ROSENFELD u. Mitarb. [33].

Tabelle 2
Faktor-X-Aktivator und thrombinähnliche Wirkung in verschiedenen Schlangengiften*

	Faktor-X- Aktivator	Faktor-II- Aktivator	Thrombin- ähnlich
Vipera russelli	++++	0	0
Bothrops atrox	+++	0	+
Bothrops jararaca	++	0	++
Agkistrodon rhodostoma	+	0	+++
Crotalus terrificus	0	0	++++

* Nach DENSON K. W. E.: Toxicon 7, 5 (1969).

reinigter Form heute als «Arvin» oder «Ancrod» in Prüfung, sowie das Gift der *Bothrops atrox*, einer brasilianischen Schlange, dessen thrombinähnliches Enzym vom an sich recht aktiven Faktor-X-Aktivator vollständig getrennt werden konnte und das unter dem Namen «Defibrase» in Prüfung ist.

Wie kam man nun zur paradoxen Vorstellung, gerade gerinnungsfördernde Proteasen in die Therapie thromboembolischer Krankheiten einzuführen?

1958 wanderte eine Frau in Nordwest-Malaya 3 Meilen weit ins Spital. Sie war im 8. Monat schwanger, hatte ein geschwollenes Bein und vollständig ungerinnbares Blut. Eine Woche vorher war sie von einer lokal gut bekannten Grubenviper (*Agkistrodon rhodostoma*) gebissen worden. Sie blutete nicht und verliess gegen den Rat der Ärzte das Spital, wurde aber ambulant kontrolliert. Nach 2 Wochen waren Bein und Blutgerinnung normal und weitere 2 Wochen später gebar sie komplikationslos einen gesunden Knaben [30].

In der Folge wurden mehrere 100 solcher Patienten pro Jahr beobachtet, wovon ein Teil Symptome und diese regelmässig auch ungerinnbares Blut hatten. Die Ungerinnbarkeit dauerte 1–3 Wochen. Die Patienten fühlten sich gewöhnlich wohl und hatten keine nennenswerten Blutungen, auch keine vermehrten Menstruationsblutungen [29, 30]. Seit FONTANA [10] 1787 beschrieben hatte, dass bei Tieren, die durch Vipern getötet worden waren, das Blut flüssig blieb, war das Paradox eines «gerinnenden» Giftes, das aber das Blut ungerinnbar macht, verschiedentlich aufgefallen, zuerst MARTIN 1894 [20]. MELLANBY [23] hatte 1909 gezeigt, dass Viperngift in vivo das Fibrinogen präzipitiert, worauf das Fibrin aus der Zirkulation eliminiert wird. Tatsächlich fanden die Tropenmediziner in Malaya einen praktisch isolierten Fibrinogenmangel im ungerinnbaren Blut gebissener Individuen. Die Injektion des Giftes beim Tier führte zu rascher Defibrinierung [1, 28], wobei nur extrem hohe Dosen sichtbare Gerinnsel machten, während das Fibrinogen sonst auch bei vollständiger Defibrinierung offenbar in feindisperser Form eliminiert wurde. Heparin hatte keinen schützenden Effekt.

Das auffallende Fehlen wesentlicher Blutungen bei völliger Ungerinnbarkeit erinnert an die kongenitale Hypofibrinogenämie, bei der bis hinunter zu extrem tiefen Fibrinogenspiegeln ebenfalls relativ selten Blutungen beobachtet werden [39]. Jedenfalls dachten die Ärzte im Malaya sofort an die Möglichkeit einer therapeutischen Antikoagulation mit Schlangengift, die theoretisch wirkungsvoll, aber ohne wesentliche Nebenwirkungen sein sollte [30]. Das Gift wurde in der Folge in England in gereinigter Form produziert. Ich kann hier auf die tierexperimentellen Grundlagen nicht eingehen [1, 28].

Bevor wir auf den Effekt der Substanz beim Menschen zu sprechen kommen, sei auf das zweite Gift, dasjenige der brasilianischen *Bothrops atrox* hingewiesen, von dem eine gerinnungsaktive Komponente seit Jahren bei uns als Hämostyptikum (Reptilase) im Handel ist. Die defibrinierende Wirkung wurde 1963 beschrieben [12]. 1968 haben EGBERG u. Mitarb. anlässlich von Defibrinierungsexperimenten mit Thrombin beim Hund auf eine Anregung des Chemikers BLOMBÄCK hin dieses Präparat zu Vergleichszwecken injiziert und eine Defibrinierung erzielt, die an den Zustand nach Arvin er-

Tabelle 3
Blutgerinnungsveränderungen durch thrombinähnlich wirkende Schlangengiftproteasen

	Thrombin	«Arvin»	«Defibrase»
<i>1. In vitro:</i>			
Fibrinogen	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Faktor V	↓↓↓	unverändert	unverändert
Faktor VIII	↓↓↓	unverändert	unverändert
Fibrinolytische Aktivität	0	0	0
Fibrinabbauprodukte	0	0	0
<i>2. In vivo:</i>			
Fibrinogen	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Thrombozyten	↓↓↓	unverändert	(↓) --
Faktor V	↓↓↓	unverändert	unverändert
Faktor VIII	↓↓↓	unverändert	unverändert
Fibrinolytische Aktivität	0	0	0
Fibrinabbauprodukte	+++	+++	+++

innerte und ohne Thrombopenie und Blutungen einherging. BLOMBÄCK hatte schon 1957 gezeigt [5, 14], wie die thrombinähnliche Wirkung dieses Giftes zustande kommt: Während Thrombin an den beiden N-terminalen Enden des Fibrinogens je an der α - und β -Kette durch Spaltung von Arginin-Glyzin-Bindungen 2 stark negativ geladene Peptide abspaltet, setzt Reptilase nur das A-Peptid frei, was zwar für die Gerinnung genügt, hingegen ein Fibrin produziert, welches in seinen mechanischen und chemischen Eigenschaften von Thrombin-Fibrin abweicht [22]. Das Enzym wurde in Basel weiter gereinigt, hat jetzt nur noch die thrombinähnliche Wirkung auf das Fibrinogen und ist seither als «Defibrase» in Prüfung [2, 6, 9, 16, 20, 21, 24, 37]. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass auch das Enzym der malayischen Schlange (Arvin) genau gleich wirkt, also nur das Peptid A vom Fibrinogen abspaltet.

In vitro haben beide Enzyme wie das Thrombin keinen fibrinolytischen Effekt. Faktor V und VIII bleiben unverändert (Tab. 3). Gewisse Plasma-proteine inaktivieren diese Enzyme [9, 27]. In vivo (Tab. 3) verhalten sie sich ebenfalls gleich. Beide führen im Unterschied zum Thrombin nicht zu einer Thrombopenie und zu keinem Abfall der Faktoren V und VIII. Hingegen wird wie beim Thrombin eine schwere Hypofibrinogenämie und im Verlaufe des Fibrinogenspiegelabfalls ein Anstieg ungerinnbarer proteolytischer Fibrinabbauprodukte beobachtet, obwohl in der Zirkulation keine fibrinolytische Aktivität nachweisbar ist [25, 28].

Nach einer Einzeldosis von 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Defibrase ist ein Fibrinogenspiegel von 10 mg% erst nach 6–18 Std. erreicht; für die Normalisierung braucht es 2–3 Tage [37]. Die proteolytischen Abbauprodukte des Fibrins führen durch Interferenz mit der Fibrinaggregation zu einer deutlichen Verlängerung der Thrombinzeit und damit zu dem seit langem bekannten, aber früher dem

Gift selber zugeschriebenen gerinnungshemmenden Effekt. Wenn die gleiche Menge Enzym von weiteren täglichen Dosen gefolgt wird, kann ein recht stabiler Fibrinogenspiegel praktisch beliebiger Tiefe erzielt werden. Die gerinnungshemmenden Fibrinospaltprodukte fallen dann wieder ab, da praktisch nur noch das täglich neusynthetisierte Fibrinogen in Fibrin umgewandelt werden muss um den Fibrinogenspiegel tief zu halten. Die Kontrolle erfolgt mit einer einfachen chronometrischen Fibrinogenmethode. Die Einstellung ist nicht schwieriger als beim Heparin.

Wie häufig sich durch Immunisierung eine Resistenz gegen diese Enzyme entwickelt [26], ist noch nicht entschieden, bei genügend lange dauernder Therapie wahrscheinlich nicht selten. Bis jetzt ist keine Kreuzresistenz zwischen den Enzymen der erwähnten beiden Schlangen beobachtet worden [2].

Die Kontraindikationen, neben den für jede Antikoagulation üblichen, sind noch nicht genau etabliert, ergeben sich aber theoretisch aus dem Mechanismus der Elimination des Fibrins. Wahrscheinlich erfolgt die Elimination des Fibrins zellulär. Das retikuloendotheliale System hat eine grosse Kapazität zur Elimination von Fibrin [4, 17]. Die isolierte Leber klärt Fibrin aus dem zuführenden Blut mit einer Halbwertszeit von 9 min [11]. Eine neue Arbeit gibt eine mögliche Erklärung für das Auftreten von Fibrinospaltprodukten in Abwesenheit zirkulierender fibrinolytischer Aktivität: Granulozyten phagozytieren in vitro Fibrin. Dieses wird intrazellulär lysiert und die resultierenden Spaltprodukte werden an das Medium abgegeben [18]. Wie erwähnt, ist das arvin- oder defibraseinduzierte Fibrin ausserdem der Fibrinolyse besser zugänglich als thrombininduziertes [22, 32]. Wenn wir nun annehmen, dass die auffallende Ungefährlichkeit dieser therapeutischen Defibrinierung dadurch bedingt ist, dass das anfallende Fibrin zwanglos eliminiert wird, ergeben sich als mögliche Kontraindikationen Zustände mit gestörter Funktion des RES bzw. gestörter Phagozytenfunktion der Leukozyten. Damit ist eine Anwendung bei schweren Infekten ausgeschlossen, eine gewisse Reserve auch angebracht bei jeder Form von Entzündung.

Wo liegen nun die klinischen Anwendungsmöglichkeiten? Obwohl die *Antikoagulation* durch Defibrinierung enthusiastisch in die klinische Prüfung aufgenommen wurde [3, 6, 7, 35], vor allem in England, ist theoretisch keine Überlegenheit über die Heparintherapie zu erwarten, da diese Enzyme selber nicht fibrinolytisch wirken. Die Frage wird aber nur durch kontrollierte Studien am Menschen beantwortet [7, 15]. Eine derzeit laufende Grossuntersuchung (KAKKAR u. Mitarb.) im Zusammenhang mit der Behandlung venöser Thrombosen ergibt vorderhand auch keine Überlegenheit über das Heparin. Für die Prophylaxe, d. h. die langfristige Anwendung, z. B. bei Patienten mit künstlichen Herzklappen [36], kommen solche immunogenen Substanzen nicht in Frage, es sei denn eventuell für die kurzdauernde postoperative Thromboseprophylaxe. Auch hier müsste aber eine Überlegenheit über die konventionelle Antikoagulation erst erwiesen werden. Über die Behandlung arterieller Thrombosen liegen keine Resultate vor. Es ist auch noch kein Urteil möglich über die Verwendung dieser Enzyme bei der Hämö-

dialyse [13], bei der Sichelzellkrise [19], bei Malaria [31] sowie über die Kombination mit Streptokinase [16, 38]. OLSSON in Schweden führt derzeit äusserst interessante chirurgische Versuche durch: Theoretisch wäre die therapeutische Defibrinierung die ideale Methode für die Gefässchirurgie unter Antikoagulation. Bisherige Resultate am Hund haben gezeigt, dass Chirurgie unter Defibrinierung möglich ist, und dass Vena-cava-Prothesen offenbleiben, welche bei konventioneller Methodik in 100% kurz nach der Operation verschlossen sind [24]. Resultate beim Menschen sind noch präliminär. In Zusammenarbeit mit OLSSON ist auch in Zürich ein venenchirurgisches Programm angelaufen. Auf der arteriellen Seite werden zur Zeit in Deutschland unter Defibrinierung Gefässbougierungen nach DOTTER vorgenommen.

Schliesslich ist neben der Antikoagulation auf eine zweite Wirkung mit potentiell therapeutischer Anwendung hinzuweisen: Jede Senkung des Fibrinogenspiegels führt zu einer Abnahme der Blutviskosität. Es wurde gezeigt, dass parallel zur Abnahme der Blutviskosität unter therapeutischer Defibrinierung auch die Strömung in Extremitäten mit schweren arteriosklerotischen Gefässveränderungen verbessert wird [21, 38]. Es bleibt noch abzuklären, ob die Schlangengiftdefibrinierung eventuell bei prekärer arterieller Durchblutung als vorübergehende Massnahme eingesetzt werden kann, im Hinblick auf einen späteren gefässchirurgischen Eingriff.

Zusammenfassung

Von den zahlreichen Schlangengiftproteasen mit Wirkung auf die Blutgerinnung sind bisher nur zwei Enzyme in hochgereinigter Form in die Therapie eingeführt worden, das «Arvin» aus dem Gift der malayischen Agkistrodon rhodostoma und die «Defibrase» aus dem Gift der brasilianischen Bothrops atrox. Beide haben eine isolierte thrombinähnliche Wirkung auf das Fibrinogen. Im Gegensatz zum Thrombin spalten beide nur das Fibrinopeptid A vom Fibrinogen ab, was zwar für die Fibrinaggregation genügt, aber ein Fibrin produziert, welches mechanisch und chemisch leichter abbaubar ist. Beide Gifte haben keine Wirkung auf die Thrombozyten. Sie führen in vivo zu einer Hypofibrinogenämie durch Defibrinierung, welche klinisch gut toleriert wird und praktisch ohne gesteigerte Blutungsneigung einhergeht. Ihr Einsatz zur therapeutischen Antikoagulation wird besprochen und bisherige Resultate werden kurz diskutiert.

Résumé

Parmi les nombreuses protéases des venins de serpents avec effet sur la coagulation sanguine il n'y a jusqu'à présent que deux enzymes qui, sous une forme hautement purifiée, ont trouvé place dans la thérapeutique, l'«arvine» du venin de l'agkistrodon rhodostoma malaysien, et la «défibrase» isolée du venin du bothrops atrox brésilien. Ces deux enzymes ont un effet

semblable à la thrombine sur le fibrinogène. Mais à l'encontre de la thrombine, ils ne font que séparer le fibrinopeptide A du fibrinogène, ce qui permet encore une aggrégation de la fibrine, mais produit une fibrine qui peut être dégradée plus facilement aussi bien chimiquement que mécaniquement. Ces deux venins n'ont aucune action sur les thrombocytes. Ils produisent une hypofibrinogénémie par défibrination qui est bien tolérée cliniquement et ne produit pas de tendance accrue aux hémorragies. L'auteur discute ensuite de leurs possibilités d'application dans l'anticoagulation thérapeutique et des différents résultats obtenus jusqu'à présent.

Riassunto

Tra le molteplici proteasi contenute nel veleno dei rettili ed aventi un'azione sulla coagulazione sanguigna, soltanto due enzimi altamente purificati hanno trovato uso terapeutico, l'«Arvin» derivato dal veleno della «Agkistrodon rhodostoma» malese e la «Defibrase» derivata dal veleno della «Bothrops atrox» brasiliana. Ambedue posseggono un'azione isolata sul fibrinogeno, simile a quella della trombina. Contrariamente alla trombina, esse separano soltanto il fibrinopeptide A dal fibrinogeno, ciò che basta all'aggregazione della fibrina; il tipo di fibrina prodotto è tuttavia più facilmente accessibile a degradazione per via meccanica o chimica. I due veleni non hanno azione alcuna sulle piastrine. «In vivo» essi producono, per un meccanismo di defibrinazione, una ipofibrinogenemia, ben tollerata clinicamente e non accompagnata da una accresciuta tendenza all'emorragia. Vengono discussi il loro uso nell'anticoagulazione terapeutica ed alcuni risultati ottenuti finora.

Summary

Of the numerous snake venom proteases with action on blood coagulation, only two enzymes, in highly purified form, have as yet been used in therapy: «Arvin» from the poison of the Malayan snake, *Agkistrodon rhodostoma*, and «Defibrase» from the poison of the Brazilian snake *Bothrops atrox*. Both have an isolated thrombin-like action on the fibrinogen. In contrast to thrombin, both only divide fibrino-peptide A from fibrinogen, which is sufficient for fibrin aggregation, but which produces a fibrin which is mechanically and chemically more easily broken down. Both poisons have no action on the thrombocytes. In vivo they cause a hypofibrinogenaemia by defibrination, which is clinically well tolerated and practically without increased tendency for bleeding. Their use for therapeutic anticoagulation is discussed with a short review of the results obtained up to date.

1. ASHFORD A., ROSS J. W. und SOUTHGATE P.: Pharmacology and toxicology of a defibrinating substance from Malayan pit viper venom. *Lancet* 1968/I, 486-489.
2. BARLOW G. H., LEWIS L. J., FINLEY R., MARTIN D. und STOCKER K.: Immunochemical identification of Ancrod (A38414) and Reptilase (Defibrase). Conf. on Fibrinogen and its Derivatives, October 24-26, 1972, Warsaw, Poland.

3. BELL W. R., PITNEY W. R. und GOODWIN J. F.: Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease. *Lancet* 1968/I, 490-493.
4. BLEYL U., KUHN W. und GRAEFF H.: Reticuloendotheliale Clearance intravasaler Fibrinmonomere in der Milz. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 22, 87-100 (1969).
5. BLOMBÄCK B., BLOMBÄCK M. und NILSSON I. M.: Coagulation studies on «Reptilase» an extract of the venom from *Bothrops jararaca*. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 1, 76 (1957).
6. BLOMBÄCK M., EGBERG N., GRUDER E., JOHANSSON S. A., JOHANSSON H., NILSON, S. E. G. und BLOMBÄCK B.: Treatment of thrombotic disorders with Reptilase. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* 45, 51 (1971).
7. DAVIES J. A., MERRICK M. V., SHARP A. A. und HOLT J. M.: Controlled trial of Ancrod and heparin in treatment of deep-vein thrombosis of lower limbs. *Lancet* 1972/I, 113.
8. DENSON K. W. E., RUSSELL F. E., ALMAGRO D. und BISHOP R. C.: Characterization of the coagulant activity of some snake venoms. *Toxicon* 10, 557-562 (1972).
9. EGBERG N.: On interaction of serum proteins with thrombin-like enzyme from *Bothrops Atrox* venom. *Thrombos. Res.* 1, 637-640 (1972).
10. FONTANA F.: Treatise on the venom of the viper. London 1787.
11. GANS H. und LOWMAN J. T.: The uptake of fibrin and fibrin-degradation products by the isolated perfused rat liver. *Blood* 29, 526-539 (1967).
12. GHITIS J. und BONELLI V.: Fibrinogenopenia in snake bite. *Ann. intern. Med.* 59, 737 (1963).
13. HALL G. H., HOLAM H. M. und WEBSTER A. D. B.: Anticoagulation by Ancrod for haemodialysis. *Brit. med. J.* 1970/IV, 591-593.
14. HESSEL B. und BLOMBÄCK M.: The proteolytic action of the snake venom enzymes Arvin and Reptilase on N-terminal chain-fragments of human fibrinogen. *FEBS Letters* 18, 318-320 (1971).
15. KAKKAR V. V. und FLUTE P. T.: Treatment of deep vein thrombosis with streptokinase in thromboembolism: Diagnosis and treatment, p. 169. Churchill/Livingstone, Edinburgh/London 1972.
16. LATALLO Z. S. und LOPACIUK S.: New approach to thrombolytic therapy. The use of defibrase in connection with streptokinase. Conf. on Intravascular Coagulation and Fibrinolysis, Sept. 27-29, 1972, Sherbrooke, Canada.
17. LEE L.: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction. *J. exp. Med.* 115, 1065-1082 (1962).
18. LEWIS J. H., SZETO I. L. F., BAYER W. L. und CURIEL D. C.: Leukofibrinolysis. *Blood* 40, 844-855 (1972).
19. MANN J. R., DEEBLE T. J., BREEZE G. R. und STUART J.: Ancrod in sickle-cell crisis. *Lancet* 1972/I, 934.
20. MARTIN C. J.: On some effects upon the blood produced by the injection of the venom of the australian black snake (*Pseudechis porphyriacus*). *J. Physiol. (Lond.)* 15, 380-400 (1894).
21. MARTIN M., SCHOOP W., ENGELKEN H.-J. und TAMBERT F.: Gerinnungsphysiologische und klinische Erfahrungen mit Defibrase XVIII. *Wiss. Sitzg. österr. Arb.-Gem. Angiologie*, Wien, Nov. 1972.
22. MATTOCK P. und ESNOUF M. P.: Differences in the subunit structure of human fibrin formed by the action of Arvin, Reptilase and thrombin. *Nature new Biol.* 233, 277-279 (1971).
23. MELLANBY J.: The coagulation of blood. Part II. The actions of snake venoms, peptone and leech extract. *J. Physiol. (Lond.)* 38, 441-503 (1909).
24. OLSSON P., BLOMBÄCK M., EGBERG N., EKESTRÖM S., GÖRANSSON L. und JOHNSON H.: Studies on the bleeding tendency and on the possibility of surgery in states of Reptilase induced defibrinogenation. 19th ann. Symp. on Blood, Detroit, January 1971.

25. PITNEY W. R., BELL W. R. und BOLTON G.: Blood fibrinolytic activity during Arvin therapy. *Brit. J. Haemat.* *16*, 165 (1969).
26. PITNEY W. R., BRAY C., HOLT P. J. L. und BOLTON G.: Acquired resistance to treatment with Arvin. *Lancet* *1969/I*, 79–81.
27. PITNEY W. R. und REGOECZI E.: Inactivation of «Arvin» by plasma proteins. *Brit. J. Haemat.* *19*, 67–81 (1970).
28. REGOECZI E., GERGELY J. und MCFARLANE A. S.: In vivo effects of Agkistrodon rhodostoma venom: Studies with fibrinogen-¹³¹I. *J. clin. Invest.* *45*, 1202–1212 (1966).
29. REID H. A., CHAN K. E. und THEAN P. C.: Prolonged coagulation defect (defibrination syndrome) in Malayan viper bite. *Lancet* *1963/I*, 621.
30. REID H. A. und CHAN K. E.: The paradox in therapeutic defibrination. *Lancet* *1968/I*, 485–486.
31. REID H. A. und SUCHARIT P.: Ancrod, heparin, and ε-aminocaproic acid in Simian Knowlesi Malaria. *Lancet* *1972/II*, 1110.
32. RODRIGUEZ-ERDMANN F., CARPENTER C. B. und GALVANEK E. G.: Experimental dysfibrinogenemia: in vivo studies with Arvin. *Blood* *37*, 664–674 (1971).
33. ROSENFELD G., NAHAS L. und KELEN E. M. A.: Coagulant, proteolytic, and hemolytic properties of some snake venoms in venomous animals and their venoms, vol. I, p. 229–270. Academic Press, New York 1968.
34. SARKAR N. K. und Devi A.: Enzymes in snake venoms in venomous animals and their venoms, vol. I: Venomous vertebrates (W. BÜCHERLIN et al., eds.). Academic Press, New York 1968.
35. SHARP A. A., WARREN B. A., PAXTON A. M. und ALLINGTON M. J.: Anticoagulant therapy with a purified fraction of Malayan pit viper venom. *Lancet* *1968/I*, 493–499.
36. SINGH M. P., PITNEY W. R. und MELROSE D. G.: Further experience in the use of ancrod (Arvin) to prevent thrombosis on prosthetic heart valves. *Thorax* *26*, 167–171 (1971).
37. STRAUB P. W. und HARDER A.: Verhalten von I¹²⁵-Fibrinogen bei therapeutischer Defibrinierung mit hochgereinigter Reptilase («Defibrase»). *Schweiz. med. Wschr.* *101*, 1802–1804 (1971).
38. VÖLKER D. und MARTIN M.: Rheologische Veränderungen unter Defibrase-Therapie und kombinierter Defibrase-Streptokinase-Therapie. 18. Wiss. Sitzung österr. Arb.-Gem. Angiologie, Wien, Nov. 1972.
39. WERDER E.: Kongenitale Afibrinogenämie. *Helv. paediat. Acta* *18*, 208–229 (1963).

Adresse des Autors: PD Dr. P. W. Straub, Departement für Innere Medizin, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-8000 Zürich.