

Über einen Fall kongenitaler Hypoprokonvertinämie (Faktor VII – Mangel)

Aus der I. Inneren Klinik der Medizinischen Universität Szeged, Ungarn

(Dir.: Prof. Dr. G. Hetényi)

K. R á k und K. W a l t n e r

Bei einem Teil der mit gesteigerter Blutungsbereitschaft einhergehenden Krankheitsbilder können im Gerinnungsprozeß — in einer oder eventuell mehreren Phasen desselben — Störungen nachgewiesen werden. In diese sog. Koagulopathie-Gruppe gehören angeborene und erworbene Fälle. Bei den ersteren ist das oft durch schwere Blutungen gekennzeichnete klinische Bild meistens infolge Fehlens eines Gerinnungsfaktors zustande gekommen.

In dem hier zu erörternden Fall fanden wir eine bedeutende Verminderung eines die Prothrombin-Thrombinumwandlung des Plasmas bzw. Serums begünstigenden Faktors, des Prokonvertins bzw. des Faktors VII.

Die im Laufe der Beobachtung dieser Kranken gemachten klinischen und laboratorischen Wahrnehmungen weisen erneut auf die Rolle des Prokonvertins in der Hämostase hin.

Untersuchung des Falles

I. H., 16jähriges Mädchen; seit dem Säuglingsalter besteht Neigung zu Blutungen. Beim Durchbruch der Zähne kam es zu heftigen Gingiva-Blutungen. Verletzungen bewirken langanhaltende Blutungen und Traumata Hämatome. Zahnextraktionen sind von starker und schwer stillbarer Blutung gefolgt. Die seit zwei Jahren bestehenden Menstruationen dauern lange an, gehen mit großen Blutverlusten einher; einmal wurde eine Abrasio notwendig. Patientin verweilte häufig in Krankenhäusern und wurde dort wegen der Anämie auch einer Transfusions-therapie unterzogen. Diesmal wurde sie von ihrem Arzt wegen einer bevorstehenden Zahnextraktion zur Untersuchung in unsere Klinik überwiesen. Die familiäre Anamnese ist informativ, da sie Daten bzgl. der ähnlich schweren, im Säuglingsalter beginnenden und zum Verblutungstode führenden pathologischen Blutungsneigung der älteren Schwester liefert. Bei ihr stand das Nasenbluten im Vordergrund und führte — im Alter von 25 Jahren — auch zur terminalen Verblutung. Die vier Brüder der Kranken, sowie auch ihre Eltern, sind gesund.

Vom *Aufnahme-Status* ist neben der auffallenden Blässe der Haut und der Schleimhäute funktionelles systolisches Herzgeräusch und die etwas über den Rippenbogen hinaus palpable

Milz zu erwähnen. Haut- und Schleimhautblutungen sind nicht zu beobachten. An zwei Molaren bestehen Karies und entzündliche Herde mit schmerzender Umgebung.

Von den *Laboratoriumsuntersuchungen*: Anämie (Erythrozyten: 2,9 Millionen), Hgb.: 8,2 g%, Leukozyten: 3800, im qualitativen Blutbild normale Zellenzusammensetzung bei 40%iger Lymphozytenbeteiligung. Thrombozytenzahl: 150 000 bis 180 000, die Blutplättchen haben ein normales Äußeres, Retraktion sehr gut. Blutungszeit nach Duke: 4,5 Min., Rumpel-Leede-Probe negativ. Blutsenkungsgeschwindigkeit: 45 mm, später 20 mm/Std. Serum-Eisenspiegel: 56 γ/o. Retikulozytenzahl: 5‰. Die sog. Leberfunktionsproben zeigten normale Ergebnisse. Gesamtproteine des Serums: 6,2 g, Verteilung der einzelnen Fraktionen normal. Weitere Routine-Untersuchungen negativ bzw. normal.

Untersuchungsmaterial bei der Prüfung des Gerinnungssystems:

Oxalatplasma von Kranken und Gesunden (9 ml Blut + 1 ml 1,34%ige Na-oxalat-Lösung), nach spontaner Gerinnung gewonnenes Kranken- und Normalserum, 0,025 M CaCl₂-Lösung, humane Gehirnthrombokinasen, ständig mit 16 Sek. Gerinnungszeit,

partiale Thrombokinasen (Chloroformextrakt aus mit Aceton getrocknetem Gehirn nach Bell und Alton [1]),

gelagertes (14 Tage altes) Normalplasma und -serum,

Cumarinplasma (Plasma einer drei Tage mit Pelentan [Tromexan] behandelten Person mit dominierender Faktor-VII-Verminderung) Seitz-filtriertes Plasma (über 20%igem Asbest filtriertes Rinderplasma),

Veronal-Acetatpuffer (nach Michaelis),

Veronalpuffer (nach Owren) und

Russels Viperngift (Stypven).

Untersuchungsergebnisse

| Untersuchung | Methode | Kranke | Kontrollen |
|--|----------------------------------|-----------|-----------------------|
| Gerinnungszeit | Lee-White | 5,5—6,5' | 5—10' |
| Prothrombinaktivität | Quick | 45—103" | 16" |
| Prothrombingehalt | Koller und Mitarbeiter (2) | 90—100% | 100% |
| Proakzeleringehalt | Owren (3) | 100% | 100% |
| Prokonvertingehalt | Koller-Jürgens (4) | 3—15% | 100% |
| Thrombokinasezeit mit Stypven + Hirnextrakt | Bachmann und Mitarbeiter (13) | 9,5" | 9—11" |
| Prothrombinkonsumption (Serum-Prothrombinaktivität 2 Stunden nach der Gerinnung) | Quick | 184" | 53" |
| Korrigierte Prothrombin- konsumption (bei Zugabe gelagerten Serums) | Quick (5) | 61" | 59" |
| Partiale Thrombokinasezeit | Langdell und Mitarbeiter (6) | 85—95" | 70—100" |
| Thrombin-Gerinnungszeit | | 20" | 20" |
| Thrombin-Inaktivierung | Gerendás | normal | |
| Fibrinogenspiegel des Plasmas | gravimetrisch bestimmt | 260 mg%/o | 200 bis 400 mg %/o |

Die Veränderung der Prothrombinaktivität des Kranken-Plasmas nach Plasma- oder Serumzugabe, sowie das Ergebnis der Thrombokinasenbildungsuntersuchung ist in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

Tab. 1: Veränderung der Gerinnungszeit des kranken Plasmas im Quickschen System auf die Zugabe verschiedener Plasmen und Seren

| Krankes Plasma | Normales Plasma | Normales Serum | Krankes Serum | Kumarol-Plasma | BaSO ₄ -Plasma | BaSO ₄ -Serum | Gelagertes Plasma | Gelagertes Serum | Kumarol-Serum | Physiol. NaCl | Gerinnungszeit in Sek. |
|----------------|-----------------|----------------|---------------|----------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|------------------|---------------|---------------|------------------------|
| | 0,1 | | | | | | | | | | 16 |
| 01 | | | | | | | | | | | 45 |
| 01 | | | | | | | | | | 0,1 | 55 |
| 04 | 0,1 | | | | | | | | | | 16 |
| 04 | | 0,1 | | | | | | | | | 18 |
| 04 | | | 0,1 | | | | | | | | 40 |
| 04 | | | | 0,1 | | | | | | | 31 |
| 04 | | | | | 0,1 | | | | | | 45 |
| 04 | | | | | | 0,1 | | | | | 40 |
| 04 | | | | | | | 0,1 | | | | 27 |
| 04 | | | | | | | | 0,1 | | | 15 |
| 04 | | | | | | | | | 0,1 | | 22 |
| | | | | 0,1 | | | | | | | 27 |
| | | | | | | | 0,1 | | | | 45 |

Im Quickschen System wurde 0,1 ml des Gemisches verwendet

Tab. 2: Ergebnis der Untersuchung der Plasma-Thrombokinasenbildung (Biggs-Douglassche Methode)

| Inkubationsgemisch | | | Inkubationszeit (Min.) | | | | |
|--------------------|--------|--------|------------------------|----|----|----|----|
| Thrombozyten | Plasma | Serum | 1 | 3 | 5 | 7 | 9 |
| Komponente | | | | | | | |
| normal | normal | normal | 76 | 46 | 16 | 18 | 19 |
| normal | normal | krank | 82 | 50 | 23 | 16 | 24 |
| krank | krank | krank | 85 | 45 | 20 | 15 | 23 |

Die Gerinnungszeiten des normalen und kranken „Substrat-Plasmas“ stimmen überein

Von den Angehörigen konnten die Eltern und zwei Brüder zu Orientierungsuntersuchungen herangezogen werden. Bei den Brüdern waren keinerlei Abweichungen zu beobachten, während bei den Eltern geringgradige Gerinnungsstörungen vorlagen (siehe Tabelle 3).

Tab. 3 : Einige Daten der Gerinnungsuntersuchung bei den Eltern

| Person | Gerinnungszeit | Prothrombinaktivität | Plasma + gelag. Serum (4 : 1) | F.-VII-Spiegel |
|--------|----------------|----------------------|-------------------------------|----------------|
| Vater | normal | 20 sec | 16 sec | 60% |
| Mutter | normal | 19 sec | 15 sec | 70% |

Während des Aufenthaltes in der Klinik waren bedeutendere Blutungen — abgesehen von persistenten Menstruationsblutungen — nicht aufgetreten. Nach vorangegangener Transfusionsbehandlung wurden die beiden kariösen Zähne entfernt; der Eingriff war von 4 bis 5 Tage dauernder sickernder Blutung gefolgt.

Es wurden die Gerinnungsverhältnisse auf eventuelle Veränderungen nach mehrtägig gegebenen Vitamin-K-Dosen (Synkavit) von 0,05 g untersucht, aber keinerlei Abweichungen im Status gefunden.

Ferner haben wir den Einfluß der Infusion von 700 ml 7 Tage gelagerten und ebensoviel frischen Blutes auf die Prothrombinaktivität des Plasmas der Kranken untersucht. Die mit gelagertem Blut erhaltenen Ergebnisse veranschaulicht Abb. 1.

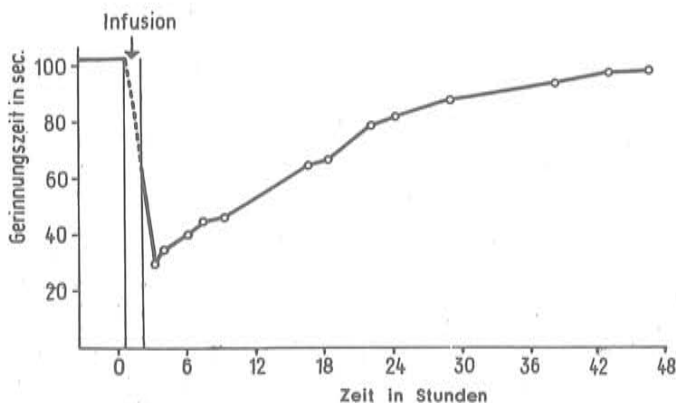


Abb. 1 : Die Wirkung der Infusion von 700 ml gelagertem Blut auf die Prothrombinaktivität der Kranken

Diskussion

Die Anamnesedaten sprachen schon im vornherein für eine angeborene und familiäre Koagulopathie. Purpura, die eine vaskuläre Hämorrhagie hätten vermuten lassen, haben nicht bestanden. Als Ursache für die hämophilieartige Blutungsbereitschaft konnte neben dem äußerst seltenen, das Geschlecht nicht respektierenden Hämophilie-Typ, der auf PTA-Mangel beruhenden Hämophilie C, eventuell an Thrombopathie oder an irgendeine Form der seltenen „hypoprothrombinämischen“ Zustände gedacht werden. Orientierende Untersuchungen ließen die beiden ersten Möglichkeiten ausschließen und die erhaltenen Daten — vor allem die 5- bis 10%ige Prothrombinaktivität bei normaler Gerinnungszeit — lenkten unsere Aufmerksamkeit auf das Prokonvertin.

Bei der eingehenden Gerinnungsuntersuchung erwies sich die Vorphase, sowie die zweite und die Nachphase des Gerinnungsprozesses als intakt, während die erste, d. h. die Phase der Prothrombin-Thrombinkonversion, stark alteriert war. Die isolierte Bestimmung der Faktoren des Prothrombinkomplexes förderte eine erhebliche Verminderung des Prokonvertins zutage. Die mit Hilfe der Bestimmung der Quickzeit vorgenommenen Austauschversuche bekräftigten in jeder Hinsicht den Verdacht, daß in dem vorliegenden Falle von der Verminderung eines zur Prothrombin-Thrombinumwandlung erforderlichen, der Lagerung gegenüber stabilen, auch im Serum vorhandenen Gerinnungsfaktors die Rede ist, deren Folge die wesentliche Verlängerung der Gerinnungszeit im Quickschen System ist. (Frisches Normalplasma und -serum, sowie gelagertes Normalserum enthalten diesen Faktor in großen Mengen, das Plasma und Serum Kumarin-Behandelter aber nur in herabgesetzter Konzentration).

Der in der Gestaltung der Quick-Zeit eine ausschlaggebende Rolle spielende, stabile Serumfaktor, das *Prokonvertin*, blickt schon auf eine ungefähr zehnjährige Geschichte zurück. Die Klärung seiner Rolle in der Blutgerinnung knüpft sich vor allem an die Namen von Koller (7), Owren (8), Quick (9), Jürgens (10) und Ackroyd (11). Heute ist es eine anerkannte Tatsache, daß in der spontanen Blutgerinnung, in dem Gewebsskinase nicht beanspruchenden sogenannten Intrinsic-Gerinnungssystem, das Prokonvertin nicht mitbeteiligt ist, während es in der mit Gewebsskinase — und so mit der in den In-vitro-Versuchen verwendeten Gehirnskinase — induzierten Gerinnung, in dem sog. Extrinsic-System, von ausschlaggebender Bedeutung ist. Hieraus wird offensichtlich, daß in Fällen mit Prokonvertinmangel die über die spontane Gerinnbarkeit des Blutes informierenden Untersuchungsmethoden normale Ergebnisse zeitigen, während die in Gegenwart von Thrombokinasen — im Quickschen System — gemessenen Gerinnungszeiten pathologisch verlängert sind. Dieses

Verhalten ist heute bei der Diagnose der isolierten, in der Regel angeborenen Hypoprokonvertinämiefälle unentbehrlich.

Bei der Untersuchung der Thrombokinasenbildung zeigte es sich, daß aktive Plasma-Kinase (intrinsic) im Inkubationssystem auch dann zur Entstehung gelangt, wenn sämtliche Kinasekomponenten, also auch das Serum, von dem betreffenden Kranken herrühren. Gleichzeitig sahen wir, daß diese aktive Kinase die Prothrombin-Thrombinkonversion zustandebringt, d. h. das „Substrat-Plasma“ auch in Abwesenheit von Prokonvertin zum Gerinnen bringt, also wenn das Substrat-Plasma von dem Kranken herrührt. Dasselbe bedeutet eigentlich auch die normale Prothrombinkonsumption. Ist die Kinasebildung normal, so ist es auch die Konsumption. Es ist aber zu berücksichtigen, daß wir bei der Messung des Prothrombingehaltes im Serum schon Gewebsskinase benutzen, die zu ihrer Funktion schon des Prokonvertins bedarf und — wenn solches nicht vorhanden ist — irreführende Ergebnisse zeitigt. Der korrigierte Prothrombinkonsumptionstest von Quick (5) ist daher in den Hypoprokonvertinämiefällen wertvoll und bedeutet nichts anderes als die Ergänzung des Systems mit Prokonvertin.

Die „kongenitale Hypoprokonvertinämie“-Kategorie der Koagulopathien, von der in der letzten Zeit schon nahezu ein halbes Hundert Fälle in Evidenz gehalten wurden, ist gründlich erschüttert worden durch die von Hougie und Mitarbeitern 1956, und seither auch von anderen bestätigte Erkenntnis, derzufolge das Serum zwei verschiedene prothrombinkonvertierende, stabile Faktoren enthält und diese beiden Faktoren auch die Quick-Zeit beeinflussen. Der neue Serumfaktor, der nach dem ersten untersuchten Kranken „Stuart“-Faktor genannt wurde, unterscheidet sich aber wesentlich von dem „alten“ durch den Umstand, daß er auch in der Vorphase, d. h. in der Plasmakinasebildung, eine Rolle spielt. Dies ist gleichzeitig auch die Grundlage für die Differenzierung der beiden Faktoren, denn bei Stuart-Faktor-Mangel ist auch die spontane Blutgerinnung gestört. Das Stypven (Viperngift) kann ebenfalls als Mittel zur Differenzierung dienen, da es das Prokonvertin zu ersetzen vermag, den Stuart-Faktor aber nicht (12). Die Revision zahlreicher als Faktor-VII-Mangel gebuchten Fälle hat das Fehlen dieses letzteren Faktors aufgedeckt.

Die Durchsicht der „Hypoprokonvertinämiefälle“ in der Literatur läßt feststellen, daß die Zahl der echten isolierten Prokonvertinmangelfälle bis auf den heutigen Tag sehr gering ist. Die Meinung von Koller und Mitarbeitern, die ihre Kategorisierung nach den Prinzipien der modernen Gerinnungstheorie vornehmen, unterstützend und die nach ihnen in diese Gruppe gehörenden Fälle durch einige, seit dem Erscheinen ihrer Mitteilung publizierte, kaum zu bezweifelnde Fälle ergänzend, können die 17 Fälle der folgenden 10 Autoren ohne weiteres als kongenitale Hypoprokonvertinämien akzeptiert werden:

Ein Fall von Alexander und Mitarbeitern (1951), drei Fälle von Owren (1952—1953), ein Fall von Jürgens (1953), ein Fall von Jenkins (1954), zwei Fälle von Koch und Mitarbeitern (1954), ein Fall von Hicks (1955), fünf Fälle von Creveld (1956—1958), ein Fall von Burmeister (1957), ein Fall von Hitzig (1958) sowie ein Fall von Dann (1958), (13—23, 25). Die Untersuchung dieser Fälle geschah — entweder ab ovo oder anlässlich ihrer Revision — unter Berücksichtigung der modernen Kriterien, denn eine Stellungnahme ist nur im Besitze der auf diese Weise gewonnenen Daten möglich. Auch bei dem von Kovács und Mitarbeitern (24) mitgeteilten „Hypokonvertinämiefall“ wäre es verfrüht, ohne Nachuntersuchung für einen Faktor-VII- oder aber für einen Stuart-Faktor-Mangelzustand eintreten zu wollen, denn diese Untersuchungen — mögen sie auch noch so exakt durchgeführt worden sein — liegen bereits vier Jahre zurück. — Eine Kontrollierung der älteren Fälle wird vielleicht eine Erhöhung der Zahl der „isolierten Prokonvertinmangelfälle“ zur Folge haben.

Ein normales Gerinnungssystem bedeutet nicht unbedingt auch eine normale *Hämostase* — dafür spricht die schwere Blutungsneigung unserer Kranken und der ähnlichen Fälle in der Literatur. Das bedeutet, daß im physiologischen Gerinnungsmechanismus der Faktor VII wohl entbehrlich ist, nicht aber in der physiologischen Hämostase! Es ist wichtig, daß nötigenfalls die bei allen Zellläsionen freiwerdende Gewebsskinase die Gerinnungszeit des Blutes beträchtlich abzukürzen imstande ist. In Ermangelung des Faktors VII ist sie aber hierzu nicht fähig und — wie Jürgens schreibt — kommt eine Starre des Gerinnungssystems zustande und die lokale hämostatische Funktion der Gewebsskinase bleibt aus. Dies kann möglicherweise eine Erklärung für die im Vordergrund stehenden Schleimhautblutungen sein.

Ein *therapeutisches Problem* berührt die Frage nach der Möglichkeit für eine Erhöhung des Prokonvertinspiegels. Nach Ansicht der meisten Autoren ist durch Bluttransfusion eine wesentliche Korrektur der Gerinnungsstörung nicht zu erreichen, dennoch können sie klinisch gute Ergebnisse bewirken. Von verschiedenen Autoren wird der Wert der Übertragung frischen Blutes in Frage gestellt und ein Erfolg nur von gelagertem Plasma oder Serum erwartet. (Zweifelloos ist das meiste aktive Prokonvertin in gelagertem Serum enthalten.) Hinsichtlich der vorübergehenden Natur der Wirkung stimmen die Ansichten überein. Die in vitro beobachtete Stabilität des Faktors steht im Gegensatz zu seinem schnellen Abbau in vivo. Seinen raschen Stoffwechsel beweist auch die rapide Senkung des Faktorspiegels nach der mit Kumarin herbeigeführten Synthesehemmung. Es wurde der Effekt einer Transfusion von 700 ml sieben Tage gelagerten Blutes auf die Prothrombinaktivität untersucht und dabei nach 10 Stunden — nach vorübergehender Erhöhung — wieder Werte unter 10%o

gefunden. Daß aber auch die Verabreichung frischen Blutes nicht wirkungslos ist, beweisen weitere Beobachtungen: eine ähnlich große und ähnlich lange anhaltende partielle Korrektur war auch mit der gleichen Menge frischen Blutes zu erreichen. Vitamin-K-Dosierung ist vollkommen erfolglos und hierin stimmen sämtliche kongenitalen Hypoprokonvertinämiefälle überein.

Nun verdient noch die *genetische Frage* kurz erörtert zu werden. In unserem Falle sprechen viele Daten für einen kongenitalen Ursprung und die schwere Blutungsneigung der Schwester macht das familiäre Vorkommen sehr wahrscheinlich. In ähnlichen Fällen der Literatur — bei denen Nachforschungen möglich waren — konnte festgestellt werden, daß die Vererbung nicht geschlechtsgebunden rezessiv ist; gewöhnlich können sich unter den Nachkommen der zu Blutungen nicht neigenden, über ein defektes Gen verfügenden, sogenannten heterozygoten Eltern ein oder mehrere, zwei pathologische Gen erbende, „aktiv blutende“ homozygote Individuen befinden. Die Erkennung der „gesunden“ Heterozygoten ist wichtig und gelingt ziemlich oft. Quick (5) betont die nicht zu unterschätzende Bedeutung der diskreten laboratorischen Abweichungen. Die Eltern können in unserem Falle als heterozygot und die beiden Brüder der Kranken als homozygot gesund angesehen werden. Verständlich ist das seltene Vorkommen des Krankheitsbildes, denn nur aus der Ehe zweier über die ohnedies seltene Gen-Anomalie gleichermaßen verfügender Ehepartner können kranke Nachkommen hervorgehen.

Zusammenfassung

Als Ursache für die Bluterkrankheit eines 16jährigen Mädchens konnte kongenitale Hypoprokonvertinämie festgestellt werden. Die ähnlich schwere Blutungsneigung ihrer Schwester läßt familiäres Vorkommen vermuten. Es werden neben dem ausführlichen Hämostatus der Kranken auf mildere Gerinnungsstörungen der Eltern hinweisende Angaben mitgeteilt. Im Laufe der kurzen Besprechung des Falles wird hingewiesen:

1. auf diagnostische Fragen,
2. auf die Rolle des fehlenden Serumfaktors im Gerinnungssystem,
3. auf die Notwendigkeit der Differenzierung von dem sog. Stuart-Faktor,
4. auf die wenigen von der Literatur akzeptierten echten Hypoprokonvertinämiefälle,
5. auf die Rolle des Prokonvertins in der Hämostase,
6. auf die Frage einer Möglichkeit zur Hebung des Faktor-VII-Spiegels bei der Behandlung der Krankheit mit Bluttransfusionen, sowie auf die Vitamin-K-Resistenz und endlich
7. auf die Vererbungsverhältnisse des Leidens.

Summary

The bleeding tendency occurring in a 16 years old girl was found to be related to congenital hypoproconvertinaemia. An elder sister of the patient has a similar hemorrhagic diathesis, which suggests a familial incidence of the disease. The laboratorial data of blood coagulation tests are presented; the parents also do have minor clotting abnormalities. Problems related to the diagnosis, differential diagnosis with Stuart Factor deficiency, the significance and role of Factor VII in blood coagulation and hemostasis are discussed. The heredity of the disease is presented. Therapeutic trials were successful with blood transfusion, not successful with vitamine K.

Résumé

Description d'une diathèse hémorragique chez une jeune fille de 16 ans, causée par une hypoconvertinémie congénitale. La soeur aînée de la malade est atteinte d'un syndrome hémorragique similaire, ce qui suggère une tare familiale.

Les auteurs font état des études de l'hémostase chez la malade ainsi que chez les parents, qui présentent des anomalies mineures de la coagulation sanguine. Les questions en rapport avec le diagnostic, la différence entre les facteurs VII et Stuart, le rôle physiologique du facteur VII dans la coagulation sanguine et l'hémostase sont discutées. L'hérédité de la maladie et les possibilités de traitement avec des transfusions de sang, tout comme l'échec du traitement par la vitamine K, sont passés en revue.

Literatur

- (1) Bell, W. N. und Alton, H. G.: A brain extract as a substitute for platelet suspension in the thromboplastin generation test. *Nature* 174: 880 (1954).
- (2) Koller, F., Loeliger, A. und Duckert, F.: Experiments on a new clotting factor. *Acta Haematol.* 6: 1 (1951).
- (3) Owren, P. A.: The coagulation of blood. Investigations on a new clotting factor. *Acta med. Scandinav. Suppl.* 194 (1947).
- (4) Jürgens, J.: Klinische und experimentelle Ergebnisse mit dem neuen Antithrombotikum „Phenylindandion“. *Zschr. ges. inn. Med.* 8: 288 (1953).
- (5) Quick, A. J., Pisciotto, A. V. und Hussey, C. V.: Congenital hypoprothrombinemic states. *Arch. Int. Med.* 95: 2 (1955).
- (6) Langdell, R. D., Wagner, R. H. und Brinkhous, K. M.: Effect of antihemophilic factor on one stage clotting tests. *J. Lab. clin. Med.* 41: 637 (1953).
- (7) Koller, F., Loeliger, A., Duckert, F. und Hu-Wang, H.: Über einen neuen Gerinnungsfaktor (Faktor VII) und seine klinische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* 77: 528 (1952).

- (8) Owren, P. A.: Inactive proconvertin, active proconvertin and convertin. *Rev. d'Hématol.* 10: 350 (1955).
- (9) Quick, A. J.: Hemorrhagic Diseases. Phil., Lea-Febiger, 1957.
- (10) Jürgens, J.: Factor VII-Inhibitor. A new physiological serum accelerator inactivation principle. *Acta Haematol.* 14: 57 (1955).
- (11) Ackroyd, J. F.: The function of factor VII. *Brit. J. Haematol.* 2: 397 (1956).
- (12) Hougie, C., Barrow, E. M., Graham, J. B.: Stuart clotting defect. *J. Clin. Investig.* 36: 485 (1957).
- (13) Bachmann, F., Duckert, F., Geiger, M., Baer, P. und Koller, F.: Differentiation of the factor VII Complex. *Throm. Diath. haem.* 1: 169 (1957).
- (14) Alexander, B., Goldstein, R., Landwehr, G. und Cook, C. D.: Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *J. Clin. Investig.* 30: 596 (1951).
- (15) Owren, P. A.: Prothrombin and accessory factors, clinical significance. *Am. J. Med.* 14: 201 (1953).
- (16) Jürgens, J.: Kongenitaler Faktor-VII-(SPCA)-Mangel als Ursache einer hämophilieartigen hämorrhagischen Diathese. *Acta Haematol.* 16: 181 (1956).
- (17) Jenkins, J. S.: Haemorrhagic diathesis due to deficiency of factor VII. *J. Clin. Path.* 7: 29 (1954).
- (18) Koch, F., Schultze, H. E., Schwick, G. und Beller, F. K.: Beobachtungen bei angeborenem Faktor-VII-Mangel. *Zschr. f. Kinderhkl.* 76: 208 (1955).
- (19) Hicks, N. D.: A coagulation disorder due to a factor VII-like defect. *Med. J. Austr.* 2: 331 (1955).
- (20) van Creveld, S., Veder, H. A. und Blans, M.: Congenital hypoproconvertinemia. *Ann. Paediatrici (Basel)* 187: 373 (1956).
- (21) van Creveld, S. und Veder, H. A.: Congenital hypoproconvertinemia. *Ann. Paediatrici* 190: 316 (1958).
- (22) Burmeister, A.: Zur Differentialdiagnose des angeborenen Faktor-VII-Mangels. *Zschr. f. Kinderhkl.* 81: 88 (1958).
- (23) Hitzig, W. H. und Zollinger, W.: Kongenitaler Faktor-VII-Mangel. *Helv. Paediatr. Acta* 13: 189 (1958).
- (24) Kovács, E., Ránky, E., Kertész, E., Noll, K.: Idiopáthiás familiaris hypoproconvertinaemia (izolált VII. faktor hiány). *Orvosi Hetilap* 96: 378 (1955).
- (25) Dann, H. A., Fisher, H. W., Burnett, L. und Briggs, D.: Congenital serum prothrombin conversion accelerator (SPCA) deficiency. *Ann. int. Med.* 49: 459 (1958).