

## Fibronectin

E. Klar und D.L. Heene

Chirurgische Klinik (Prof. Dr. Ch. Herfarth) der Universität Heidelberg  
I. Medizinische Klinik (Prof. Dr. D.L. Heene), Klinikum der Stadt Mannheim,  
Fakultät für Klinische Medizin der Universität Heidelberg

### Fibronectin

**Summary.** Fibronectin is a dimeric glycoprotein with a molecular weight of 440,000. It is a soluble constituent of plasma and other body fluids and a fibrillar matrix protein of connective tissue. The two components are structurally similar and convertible. The possibility of multiple molecular interactions gives rise to a variety of biological functions. The regulation of cell growth and the reduced shedding of fibronectin from malignant cells raises the question as to whether fibronectin is valid as a tumour marker. In wound healing and chronic inflammation fibronectin serves as a scaffold for the formation of collagen. As opsonic protein it maintains reticuloendothelial function. Especially in shock, fibronectin may become the limiting factor of unspecific host defence mechanisms. The value of a substitution therapy will be discussed.

**Key words:** Fibronectins – Neoplasms – Wound healing – Opsonins – Shock

Fibronectin wurde als Plasmaprotein 1948 erstmalig von Morrissou u. Mitarb. [108] beschrieben. Bei der Isolierung gereinigten Fibronectins aus der Cohnfraktion I menschlichen Plasmas war eine Komponente nicht-koagelbildender Proteine durch gute Löslichkeit bei 20° C, jedoch Ausfällung bei 0° C aufgefallen. Erst 1973 wurde das Fibronectin in einer zweiten Form als unlösliches Zelloberflächenprotein von Fibroblasten erkannt [144] und die fast vollständige Übereinstimmung der Primärstruktur mit jener der löslichen Plasmaform nachgewiesen [89, 145, 194]. Der deskriptive Terminus der Erstveröffentlichung „kälteunlös-

liches Globulin“ (Cold-Insoluble Globulin) wurde durch zahlreiche von strukturellen oder funktionellen Eigenschaften abgeleitete Synonyme ergänzt:

Fibronectin (fibra = Faser, nectere = verbinden) beschreibt die Wechselwirkung mit Fibroblasten und Fibrinogen [147]. Für die zelluläre Form finden sich Alpha 2-SB Glucoprotein [10, 12], fibroblast surface antigen [144], cell surface protein CSP [199], soluble fibroblast antigen (SF-Antigeni [145]), large external transformation-sensitive (LETS) protein [65] und Galactoprotein a [46].

### Struktur

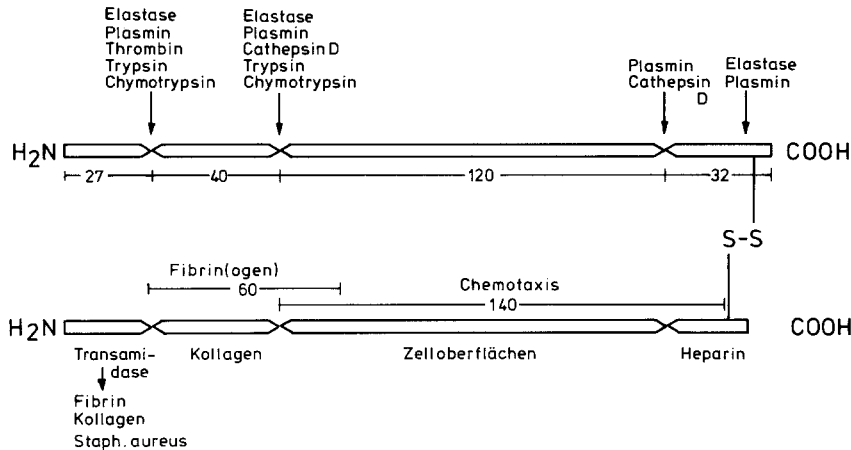
Fibronectin ist ein dimeres Glycoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von 5%. Die beiden Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von je etwa 220000 Dalton werden durch eine Disulfidbrücke nahe dem N-terminalen Ende verbunden [67]. Nach Reduktion finden sich fast zwei identische Polypeptidketten [2, 83, 120, 150]. Plasmafibronectin und zellmembranständiges Fibronectin sind in der beschriebenen Weise gleich [20, 120, 194] und haben sehr ähnliche Aminosäurekomposition [194, 201, 202]; elektrophoretische Mobilität und immunologische Reaktion zeigen geringe Verschiedenheit [4, 69].

### Molekulare Interaktionen

Durch proteolytische Behandlung des Fibronectin-Moleküls werden Molekülbruchstücke mit Bindungsaffinität zu verschiedenen biologischen Substraten erhalten (s. Tabelle 1).

Einigkeit herrscht über die Anordnung dieser Domänen entlang des Moleküls, wobei das jeweilige Molekulargewicht Proteasen-abhängig geringfügig differiert (s. Abb. 1).

Fibronectin ist Substrat für den aktivierten Gerinnungsfaktor XIII (Plasma-Transamidase). Das 27 KD messende N-terminale Molekülteilstück wird durch Transglutaminierung kovalent u.a. an die Alphakette von Fibrin gebunden. In Abwesenheit von Fibrin kommt es zur Quervernetzung von Fibronectin-



**Abb. 1.** Schematisierte Darstellung des dimeren Fibronectin-Moleküls. Die Disulfidbrücke befindet sich am C-terminalen Ende. Charakterisierung funktioneller Domänen durch Proteolyse. Die Angriffspunkte der betreffenden Proteasen mit den resultierenden Bruchstücken sind entlang der oberen Moleküleinheit dargestellt. Die Substrate der Interaktionen sind in der unteren Hälfte zugeordnet. Zahlenangaben = Molekulargewicht in Kilodalton (KD). Literatur s. Text und Tabelle 1

**Tabelle 1.**

*Interaktionen von Fibronectin*

Fibrin, Fibrinogen  
Heparin und andere Glycosaminoglycane  
Kollagen bzw. Gelatine  
eukaryote Zellen  
Staphylococcus aureus

Lit.: [5, 36, 57, 58, 72, 75, 106, 151, 169, 179]

**Tabelle 2.**

*Funktionen von Fibronectin*

Organisation des Zytoskeletts  
Zelladhäsion  
Zellmigration/Chemotaxis  
Kontaktinhibition im Zellverband  
Hämostase  
Opsonisierung

Lit.: s. Text

molekülen untereinander [82, 109, 110, 112], die auch spontan erfolgen kann [81]. Im Plasma führt Heparin bei niedrigen Temperaturen mit Fibrinogen und Fibronectin [179, 180] zur Bildung unlöslicher Komplexe, der „Heparin-präzipitierbaren Fraktion“ [44]. Fibronectin (FN) selbst induziert Kryopräzipitation von löslichen Fibrin-Fibrinogen-Komplexen [33] und wird so zu einer Komponente des sogenannten „Kryofibrinogens“ [103, 118, 146, 180]. Die Hauptaffinität im Vergleich zu den genannten Substraten zeigt FN gegenüber Fibrinmonomeren. Es wird bei der Bildung löslicher Fibrinpolymere inkorporiert [6]. Eine noch zu beschreibende wesentliche Funktion des Fibronectins fußt auf der Vermittlung der Bindung von Fibrinmonomeren an Makrophagen [74, 170, 176].

Von großer physiologischer Bedeutung ist die Interaktion von FN mit Heparin und anderen Glycosaminoglycanen wie Heparinsulfat, Hyaluronsäure [75] und Chondroitinsulfat A, B und C [149]. In Verbindung mit Kollagen sind FN und Glycosaminoglycane an der Formation der extrazellulären Matrix beteiligt [149, 185]. Fibronectin besitzt im Bereich der 40 KD-Domäne (s. Abb. 1) große Affinität zu nativem und insbesondere denaturiertem Kollagen (Gelatine) [29, 35, 73, 183]. Zusätzlich kann eine kovalente Bindung im 27 KD-Bereich durch den Faktor XIII vermittelt werden [117]. Verständlich wird

hierdurch auch, daß Fibronectin und Kollagen die Hauptkomponenten des sog. Retikulin darstellen [165, 185].

Bindung und Verteilung von eukaryoten Zellen auf mit Fibronectin belegten Oberflächen ist deutlich verstärkt gegenüber unbehandelten Flächen [60, 86, 132] (s. Tabelle 2). Wie in Abb. 1 dargestellt, ist die Bindungsstelle im Fibronectin-Molekül unabhängig von der für Kollagen [85]. Es besteht Spezifität für entsprechende Zelloberflächen-assoziierte Oligosaccharide [87]. Das Fibronectin-Molekül besitzt am N-terminalen Ende zusätzliche Bindungsmöglichkeit für Staphylococcus aureus [90]. Dieses Fragment ist sicher von dem kollagen- und zellbindenden Teil verschieden. Es kommt hier zu einer kovalenten Umformung der Bindung durch den aktivierten Faktor XIII [116]. Weitergehende Information zum biochemischen Verhalten und zu den Eigenschaften von Fibronectin als zellgebundenes Protein beinhalten die Ausführungen von Hörmann [61] in dieser Zeitschrift.

**Vorkommen, Reindarstellung und klinische Meßverfahren**

Eine auffallende Besonderheit von Fibronectin ist das Vorkommen zum einen als lösliches Protein im Plasma und in anderen Körperflüssigkeiten [26, 91, 196], zum anderen als unlösliches Matrixprotein an der Oberfläche unterschiedlicher Zellen [113] bzw. im Interstitium [97]. Beide Formen stehen in einem Äquilibrium [128]. Schon bei der Erstbeschreibung zellständigen Fibronectins wurde an der Oberfläche von Fibroblasten die Anreicherung der löslichen Form im umgebenden Medium festgestellt [144]. Der Hauptanteil von Plasmafibronectin des Menschen scheint aus Endothelzellen [8, 70, 160] und Hepatozyten [193] zu stammen. Für eine Vielzahl anderer Zellen ist die Fähigkeit zur Fibronectin-Synthese nachgewiesen (s. Tabelle 3). Des weiteren findet sich Fibronectin in den Alpha-Granula der Thrombozyten [119, 133]; es vermittelt die Haftung und Ausbreitung der Blutplättchen auf kollagenbeschichteten Oberflächen [69]. Bei Abläufen der Thrombozytenaggregation kommt es zur Ausschleusung von Fibronectin an

Tabelle 3.

<i>Synthese von Fibronectin</i>	
Gefäßendothel	[8, 70, 160]
Hepatozyten	[193]
Epithelzellen von Darm, Niere, Leber	[21, 137, 174]
Astrogliazellen	[192]
Myoblasten	[42]
Chondrozyten	[30]
Synovialmembran	[165]
Melanomzellen	[98]
Glandula mammaria	[174]
Amnion	[26]
Trophoblasten	[15]
frühe Mesenchymzellen	[195]
Thrombozyten	[119, 133]

die Zelloberfläche [51]. Die Vermutung liegt nahe, daß durch FN die kollageninduzierte Plättchenaggregation vermittelt wird [7].

Zur biochemischen Charakterisierung von zellständigem Fibronectin haben sich mehrere Methoden bewährt [131, 145], weitere Lit. s. [178]; am gängigsten ist die radioaktive Markierung mit  $^{125}\text{Jod}$  durch Lactoperoxydase mit Ablösung durch einmolaren Harnstoff oder Homogenisierung und anschließender elektrophoretischer Auftrennung auf Polyacrylamid [62, 63, 66, 199]. Die morphologische Darstellung von Fibronectin intrazellulär sowie seine Gewebeverteilung gelingt mittels Immunfluoreszenz-Techniken [68].

Bei der Reindarstellung von Fibronectin aus dem Plasma ergaben die zuerst praktizierten Fällungsmethoden mit einem Proteinertrag von maximal 19% eine geringe Ausbeute [19, 119]. Affinitätschromatographische Verfahren beruhen auf der beschriebenen festen Bindung von Fibronectin an denaturiertes Kollagen. Als Trägersubstanz für die Gelatine dient Sepharose [13, 35]. Durch Rechromatographie wird ein hoher Ertrag an Reinsubstanz erzielt [148]. Anstelle von Kollagen können Heparin oder Anti-FN Antikörper Verwendung finden [107].

Zur Bestimmung der Fibronectinplasmakonzentration in der klinischen Routine stehen vier immunologische Verfahren zur Verfügung. Die radiale Immundiffusion nach der Mancini-Technik [101] und das Elektroimmunoassay nach Laurell [96, 167] liefern ein Ergebnis erst nach 24–48 h. Unmittelbare Auswertung gestatten Lasernephelometrie (1 h) [24, 54, 135, 172] und Immunoturbidimetrie (5–10 min) [55, 162]. Ein weiterer Vorteil liegt in der vollständigen Automatisierbarkeit; die Reagenzien sind kommerziell erhältlich (Behring-Werke, Marburg bzw. Boehringer, Mannheim). Es besteht eine gute Korrelation zwischen beiden Verfahren ( $r=0,94$ ) sowie zwischen Turbidimetrie

und Elektroimmunoassay ( $r=0,92$ ). Der für das Plasmafibronectin wesentliche Meßbereich von 40–800  $\mu\text{g/ml}$  wird mit gleicher Präzision erfaßt. Bei einer Nachweisgrenze bis zu 1,2  $\mu\text{g/ml}$  sind niedrigere Fibronectin-Konzentrationen wie z.B. im Liquor oder der Amnionflüssigkeit die Domäne der Lasernephelometrie [55, 162].

Die Plasmakonzentration von Fibronectin im Normalkollektiv beträgt im Mittel 330  $\mu\text{g/ml}$  (250–400  $\mu\text{g/ml}$ ). Der Serumspiegel liegt durch die Interaktion von Fibronectin mit Fibrin(ogen) deutlich niedriger (200  $\mu\text{g/ml}$ ) [119, 181]. Insgesamt scheint der Normalwert alters- und geschlechtsabhängig zu sein [43, 181] ohne Abweichung in der Schwangerschaft [47].

## Klinische Bedeutung

### Tumorerkrankungen

Durch onkogene Viren transformierte Fibroblasten besitzen fast kein Fibronectin an der Oberfläche, obwohl sie es in geringem Maße weiter an die Umgebung abgeben [46, 62, 63, 66, 131, 187, 190, 191, 192]. Es handelt sich hierbei nicht um eine Maskierung des Oberflächenantigens. Maligne Fibroblasten sind nicht in der Lage, das ausgeschleuste Fibronectin in die perizelluläre Matrix einzubauen [41]; unter augenscheinlichem Wegfall der Kontaktinhibition kommt es zu einem ungeordneten Überwuchern transformierter Zellen in entsprechenden Kulturen. Die Zugabe von Fibronectin bewirkt eine Reduktion der Wachstumstendenz [157] sowie eine geordnete Ausrichtung der Zellen im Verband. Die zunächst rundliche Zelle nimmt wieder normale Spindelform an [200]. Die wichtige Funktion von Fibronectin im Hinblick auf die Wachstumshemmung der Einzelzellen im Verband wird durch Verlaufsuntersuchungen während normaler Mitosezyklen verdeutlicht. Bei Beginn einer Zellteilung kommt es zur Abnahme des perizellulären Fibronectin-Gehaltes, die Zelle verundet sich. Nach abgeschlossener Mitose flacht sie wieder ab, und die fibrilläre, fibronectinhaltige Matrix bildet sich erneut aus [65, 184]. Gleiches Verhalten zeigen die intrazellulären Aktinmikrofilamente mit dem assoziierten Fibronectin [68, 84, 173]. Bei fortschreitender Zellzahl kommt es zu einer zunehmenden Verdichtung des interzellulären Netzwerkes mit begleitender Erschwerung weiterer Mitosen bis zum Wachstumsstopp. Proteolytische Entfernung des Fibronectins führt zur Wiederaufnahme der Teilungsaktivität [64]. Fibronectin vermittelt bzw. verstärkt nicht nur den Kontakt von Zellen untereinander, sondern auch deren

Adhäsivität an Oberflächen [143] (s. Tabelle 2). Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, daß maligne Zellen ihre Fähigkeit zur Lösung aus dem ursprünglichen Verband und damit zur Metastasierung aus dem Mangel an Fibronectin ableiten [121, 150]. In der Tat besitzen Zellkulturen von metastasierten menschlichen Tumoren einen geringeren Fibronectin-Gehalt als von Primärtumoren [174]. An der eigentlichen Stelle des Tumorwachstums kommt es zur Störung der Integrität des umgebenden Gewebes, wie z.B. der Endothelbarriere im Kapillargebiet mit Erleichterung der invasiven Progression [92]. Eine Korrelation zwischen vermindertem zellständigem Fibronectin und der Tendenz zur Malignität bzw. Metastasierung wird jedoch kontrovers diskutiert [27, 28, 121, 123, 126, 178, 203].

Eine mögliche Beziehung von menschlichem Plasma- (bzw. Serum-) Fibronectin zu Tumorerkrankungen wurde mit unterschiedlichen Ergebnissen mehrfach untersucht. Patienten mit malignen Erkrankungen im Endstadium zeigen ein erniedrigtes Fibronectin [115]; das häufige präfinale Auftreten einer latenten Verbrauchskoagulopathie (mit Fibronectin-Abfall) muß hierbei jedoch berücksichtigt werden. Insgesamt ist die Untersuchung von Tumorpatienten sehr erschwert durch häufige Begleiterkrankungen, die schon an sich die Plasmafibronectin-Konzentration beeinflussen. Eine FN-Erhöhung ist ein Charakteristikum intra- und extrahepatischer Cholestase [40, 181]; so wird eine Beurteilung des Fibronectins beim Pankreasarcanom häufig überlagert. Bei tumorinduzierter Kryofibrinogenämie mit und ohne Verbrauchskoagulopathie kommt es zu einer Verminderung von FN, ebenso bei ausgedehnter Lebermetastasierung, wahrscheinlich über eine Produktionsinsuffizienz [181]. Bei Ausschluß dieser Begleitumstände kann Stathakis kein eindeutiges Reaktionsmuster des Plasmafibronectins bei Tumorpatienten nachweisen [181], während von Choate eine Erhöhung beim Mammacarcinom (742 µg/ml) und Koloncarcinom (536 µg/ml) beschrieben wird [22]. Eine Korrelation zur Tumormasse oder zum Metastasierungsgrad besteht nicht [22]. Die Erhöhung eines Fibronectin-Bruchstückes bei malignen Erkrankungen ist nicht beweisend, da die Messungen im Serum durchgeführt wurden [129, 130, 188]. Summarisch ist festzustellen, daß die Rolle von Plasmafibronectin als Tumormarker noch nicht belegt ist [22].

Das normal in geringer Konzentration im Liquor vorhandene FN zeigt überwiegend erniedrigte Werte bei Hirntumoren sowie bei multipler Sklerose [91]. Im Falle eines Prostatacarcinoms kommt

es zur deutlichen Erhöhung von Fibronectin im Urin; bei dreifacher Kontrolle besteht fast 100%ige Korrelation [196]. Die FN-Bestimmung im Aszites erlaubt eine signifikante Trennung zwischen maligner Ursache (166 µg/ml) und portaler Hypertension (12 µg/ml) [163].

### *Wundheilung*

Das während der primären Gerinnungsvorgänge gebildete Thrombin stimuliert die Synthese und Abgabe von Fibronectin sowohl von Thrombozyten [51] als auch von Fibroblasten [114]. Im Gefäßsystem ist Fibronectin entlang der Basalmembran angereichert [99, 185] und wird bei Verletzungen exponiert. Die innerhalb der ersten Stunden einwandernden Makrophagen zeichnen sich durch Synthese und reichliche Abgabe von FN aus [3]. Dieses wirkt stark chemotaktisch auf die nachfolgenden Fibroblasten [50, 134, 189]. So ist das frühe Granulationsgewebe nach fünf Tagen ausgesprochen FN-reich [139]. Einsprossende Kapillaren produzieren zusätzliches FN, beginnend am dritten Tag nach Verletzung [23]. Nach Formierung von Prokollagen III entlang dem fibrillären Fibrin-FN-Grundgerüst und dessen Umwandlung in Kollagen Typ I nimmt die FN-Konzentration in der vierten bis fünften Woche ab; das Granulationsgewebe geht in fibröses Narbengewebe über [88] (vgl. Tabelle 2).

### *Chronische Entzündung und Kollagenosen*

Im Falle einer chronischen Entzündung resultiert die fortgesetzte Freisetzung von Fibronectin und anderer fibroblastenaktiver Substanzen in einer ausgedehnten Kollagensynthese mit entsprechender Organfibrose [138, 189]. So kann bei Sklerodermiepatienten subepidermal reichlich Fibronectin in fibrillärer Form nachgewiesen werden; als Folge kommt es zu der charakteristischen Vermehrung von Kollagenfasern [25, 39]. Bei der rheumatischen Arthritis wird sowohl eine Änderung des Plasmafibronectins bestritten [45, 165] als auch eine Erhöhung nachgewiesen [16]. Einigkeit besteht über eine Korrelation zwischen der Aktivität der Erkrankung und der Höhe des Fibronectin-Spiegels in der Synovia befallener Gelenke [18, 165].

### *Arteriosklerose und Kryoglobulinämie*

In der Genese der Arteriosklerose ist eine Mitbeteiligung von Fibronectin bewiesen. So kommt es in arteriosklerotischen Gefäßwandläsionen im Sta-

dium der Insudation und Proliferation zu einer erheblichen Anreicherung von FN. Ältere atheromatöse Plaques zeigen einen geringen Fibronectin-Gehalt, der jedoch gegenüber der physiologischen Verteilung in Media und Basalmembran [99, 185] weiterhin erhöht ist [186].

Unabhängig von der lange bekannten Kryopräzipitation mit Fibrin(ogen) scheint durch FN auch die Kälteunlöslichkeit von Kryoglobulinen bestimmt; es kann als eine Komponente des Kryoglobulin-Komplexes nachgewiesen werden und ist entweder an das Komplement  $C_{1q}$  oder den Immunglobulinanteil gebunden [197].

### *Retikuloendotheliales System und Schock*

Klinisches Hauptinteresse gilt Fibronectin in seiner Funktion als Opsonin. Der Begriff an sich wurde 1903 geprägt, leitet sich vom Griechischen opson (= Speisenzutat, Würze) ab und bezeichnete ursprünglich einen Serumfaktor, der die Phagozytose von Bakterien durch Leukozyten stimuliert [198]. Erst später wurde die Bedeutung der sessilen Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES) erkannt. Nach heutigem Verständnis verstärken Opsonine nicht nur die Phagozytose, sondern dienen durch Anlagerung an entsprechende antigene Oberflächen der Markierung klärungsbedürftigen Materials. Es bedarf hierbei keiner vorausgehenden immunologischen Sensibilisierung des Organismus [154]. Der Komplementfaktor  $C_{3b}$  kann als Granulozytenopsonin bezeichnet werden; dieser vermittelt in Verbindung mit den spezifischen Immunglobulinen die Phagozytose von Bakterien [1]. Fibronectin stellt als Opsonin den Bindungsvermittler zwischen größtenteils endogen entstandenem Phagozytosematerial und den Makrophagen des RES dar. Es handelt sich hierbei um äußerlich veränderte Erythrozyten und Thrombozyten, Thromboplastin, Fibrinmonomere, Fibrinaggregate, Fibrinspaltprodukte, Immunkomplexe, denaturierte Kollagenbruchstücke [48, 49, 154, 161, 170], vom Darm eingeschwemmtes Endotoxin [53, 164], aber auch um Bakterien [94, 116] und zirkulierende Tumorzellen [2, 31, 156]. Eine Korrelation zwischen der Höhe des Fibronectinplasmaspiegels und der Klärfunktion des RES konnte mittels Bioassay und Immunoassay mehrfach aufgezeigt werden [52, 78, 93, 102, 153, 154, 158, 159]. Ein Abfall der Fibronectinplasmakonzentration einhergehend mit entsprechender Einschränkung der Phagozytosefähigkeit des RES findet sich bei folgenden Erkrankungen: bakterielle Infektion und Sepsis [93, 111, 115, 136, 167], Verbrauchskoagulopathie [34, 78, 115], Polytrauma

und größere Operationen [76, 155], Verbrennungen [52, 93]. Vier Mechanismen stehen für die Fibronectin-Verminderung zur Diskussion [160]:

a) Vermehrter Verbrauch bei gesteigertem Anfall von Phagozytosematerial. Es handelt sich um Kollagen und Zellbruchstücke bei Polytrauma und Verbrennung, Substanzgruppen der Gerinnungskaskade, Fibrinmonomere, -aggregate [171] und -spaltprodukte bei der Verbrauchskoagulopathie, bakterielle Substanzen bei der Sepsis.

b) Bindung zirkulierenden Fibronectins in traumatisierten Gewebebezirken bei hoher Affinität zu Fibrin und denaturiertem Kollagen [141].

c) Spaltung und biologische Inaktivierung des Moleküls durch entsprechende Proteasen. Das bei der Verbrauchskoagulopathie aktivierte Plasmin liefert zusätzlich Fibronectin-Abbauprodukte, die durch kompetitive Verdrängung eine RES-Depression bewirken. Durch Applikation von Tranexamsäure, einem Fibrinolyse-Inhibitor, gelingt eine Verbesserung der Funktion [34]. Ebenso können bakterielle und leukozytäre Proteasen (wie z.B. die Elastase) beteiligt sein [106].

d) Mangelnde Produktion durch schockinduzierte Schädigung der Leber sowie der Gefäßendothelien.

Experimentelle [77] und klinische Studien [115, 161] belegen, daß mit verminderten Fibronectin-Spiegeln die Überlebensrate bei den genannten Krankheitsbildern sinkt. So zeigen Patienten, die ein Polytrauma nicht überleben, ein persistierendes Fibronectin-Defizit, während Überlebende mit gleichartigen Verletzungen schon bald nach dem Ereignis eine Normalisierung des humoralen Fibronectins erkennen lassen [166]. Die Bedeutung des RES als Filter für antigenes Fremdmaterial sowie endogene Toxine und Gewebesubstanzen wird deutlich [49, 53]. Einen Hauptanteil machen die gewebständigen Makrophagen von Leber, Milz und Knochenmark aus, wobei den von Kupffer'schen Sternzellen lokalisationsbedingt die wichtige Aufgabe zukommt, im Schock unterschiedlicher Genese vom Darm vermehrt eingeschwemmtes Endotoxin aufzunehmen [56, 164, 175]. Bei Plasmafibrinectin-Erniedrigung mit alterierter Funktion der von Kupffer'schen Zellen kommt es – untersucht im traumatischen Schock – zur extrahepatischen Aufnahme phagozytosepflichtiger Substanzen überwiegend in der Lunge [78, 155, 167]. In dieser Situation kann eine zusätzliche Belastung des Organismus mit Mikroaggregaten durch Bluttransfusionen mit Filtern von mehr als 20  $\mu\text{m}$  Porengröße eintreten; ein Fibronectin-Abfall ist in vivo nachweisbar [104, 177].

Die Genese der sich im Gefolge ausbildenden

Ateminsuffizienz ist multifaktoriell [140]. Beteiligt sind Mikroembolien korpuskulärer Substanzen sowie die Ausbildung von Mikrothromben in der pulmonalen Endstrombahn aus nicht geklärten Produkten der aktivierten Hämostase [9, 48, 100, 122]. So steigern Thrombin und Fibrinospaltprodukte die Permeabilität der Gefäßwand; die Fibrinospaltprodukte wirken zudem chemotaktisch auf Granulozyten [124]. Zusätzlich kommt es durch denaturiertes, körpereigenes Protein und/oder bakterielle Toxine zu einer Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg [59]. Im Rahmen der  $C_{5a}$ -induzierten Leukozytenaggregation werden Superoxyd-Radikale und lysosomale Enzyme freigesetzt. Die Sauerstoff-Radikale zerstören die Endothelbarriere [71] und inaktivieren Antiproteasen wie das Alpha 1-Antitrypsin, Alpha 2-Makroglobulin oder das Alpha 2-Antiplasmin [17]. Die Proteasen führen zu einer Desintegration des Lungeninterstitiums, da sie gegen Strukturproteine wie Kollagen und Elastin gerichtet sind [105]. Fibronectin trägt durch Verstärkung des Zell-Zellkontaktes wesentlich zur Aufrechterhaltung der endothelialen Integrität auch in der Lunge bei [8, 99]. Eine Verminderung des zellständigen Fibronectins führt zur Extravasation von Plasma mit Ausbildung eines interstitiellen Ödems bzw. von pulmonalen hyalinen Membranen [125, 160]. Da oberflächengebundenes und lösliches Fibronectin in freiem Austausch zu stehen scheinen [128], kann eine solche Abnahme des zellulären Anteiles als Gegenregulation zu einem humoralen Defizit verstanden werden [160]. Zusätzlich führen die granulozytären Proteasen zur Fibronectin-Ablösung von der Endotheloberfläche [105].

#### *Therapeutische Ansätze*

Die beschriebenen Zusammenhänge werfen die Frage nach dem Effekt einer Substitution von Fibronectin auf. Die chromatographisch extrahierte Reinsubstanz konnte bisher nur im Tierversuch systemisch appliziert werden [95, 158]. Folgende Therapeutika mit unterschiedlichem Fibronectin-Gehalt sind zur Zeit klinisch einsetzbar: Frischplasma (305 µg/ml), tiefgefrorenes Frischplasma (290 µg/ml), Kryopräzipitat (1 640–4 000 µg/ml), Faktor VIII-Konzentrat (1 400 µg/ml) [14, 167]. Kontrollierte Studien wurden mit Kryopräzipitat in einer einmaligen Gabe von 250 ml über 60 min, entsprechend ca. 1 g Fibronectin, durchgeführt. Bei Sepsis und Polytrauma kommt es wenige Stunden nach Infusion zu einer Abnahme des pulmonalen Shunts und der Totraumventilation sowie zur Normalisierung der periphe-

ren Hämodynamik [161, 167, 168]. Parallel zum Abfall der Plasmafibronectin-Konzentration auf den Ausgangswert nach 48 h geht eine erneute Verschlechterung der klinischen Parameter. Andere Untersuchungen zur Wertigkeit einer Fibronectin-Therapie stützen sich auf Kasuistiken; so wird bei einem Patienten nach Gabe von Kryopräzipitat eine anhaltende Besserung einer Sepsis bei vorher Therapie-refraktärer Pseudomonaspneumonie beschrieben [142]. Bei Patienten mit akuter Leukämie korreliert der Plasmafibronectin-Gehalt mit dem Auftreten von Infektionen unabhängig von der Aktivität der Erkrankung. Der erniedrigte Wert kann durch wiederholte Kryopräzipitat-Infusion im Normbereich gehalten werden [14]. Bei der geringen Anzahl der erfaßten Patienten und der Komplexität der Krankheitsbilder konnte der klinische Wert einer Fibronectin-Therapie zwar wahrscheinlich gemacht, jedoch nicht abschließend dargestellt werden. Hierbei wäre die Verfügbarkeit von gereinigtem Fibronectin eine Hilfe [32].

Der pathophysiologische Ansatzpunkt für eine Fibronectin-Therapie liegt in der Steigerung der Phagozytose-Fähigkeit des RES durch Normalisierung des erniedrigten Plasmafibronectin-Spiegels. Posttraumatisch konnte dieser Therapieeffekt durch Kryopräzipitat und gereinigtes Fibronectin im Tierversuch nachgewiesen werden [158]. Bei Verbrennungen mit folgender Sepsis jedoch persistiert die Phagozytose-Einschränkung des RES trotz Normalisierung der Plasmafibronectin-Konzentration. Spezifische Toxine werden für diese Diskrepanz angeschuldigt [95].

Die Therapie einer Plasmafibronectin-Verminderung beim Menschen scheint bei dem aktuellen Stand der Diskussion gerechtfertigt. Bei der Gabe von Kryopräzipitat sollte bedacht werden, daß neben Fibronectin Fibrinogen und Faktor VIII weitere Inhaltsstoffe sind. Im Gefolge vermehrt gebildete Fibrinmonomere und -aggregate verursachen eine zusätzliche RES-Belastung [159]. Tiefgefrorenes Frischplasma ist durch die Antiproteasen in der koagulatorischen Potenz ausgewogen und erscheint unter Einbeziehung auch anderer therapeutischer Vorteile zur Fibronectin-Substitution geeignet.

Die Phagozytose-fördernde Wirkung von Heparin [37, 38] muß zusätzlich berücksichtigt werden. Heparin besitzt Affinität zu den Zellen des RES [182] und ist essentiell für deren Phagozytose-fähigkeit *in vitro* [11, 107, 152]. Dieser Effekt kann auch *in vivo*, jedoch nur bei ausreichender Fibronectin-Konzentration aufgezeigt werden, so daß Heparin als Kofaktor für die Fibronectin-vermittelte Phagozytose angesehen wird [80].

Andererseits besitzt Fibronectin selbst ein antithrombotisches Wirkprinzip; ungleich der Wirkung bei niedrigen Temperaturen hemmt es bei 37° C die Polymerisation von löslichem Fibrin sowie die Interaktion von Fibrin und Kollagen. Im Körper könnten so die Fibrinmonomere in Bindung an Fibronectin bis zur Aufnahme durch das RES in Lösung gehalten werden [79].

Trophische Hornhautgeschwüre können durch die lokale Applikation von autologem FN in Form von Augentropfen nach Versagen der konventionellen Therapie zur Abheilung gebracht werden. Experimentell wie klinisch ist eine Reepithelialisierung mit Verschluss des Defekts innerhalb von zwei Wochen nachweisbar [127].

### Schlussbemerkung

Aufgrund vielfältiger Interaktionsmöglichkeiten ist Fibronectin multifunktionell. Es ist beteiligt an der Organisation von Einzelzellen und Zellverbänden. Als Substrat des Faktor XIII ist Fibronectin in die lokale Hämostase und die Wundheilung einbezogen. Durch Bindungsvermittlung klärungsbedürftigen Materials an Makrophagen wird es zur Schlüsselsubstanz der unspezifischen Körperabwehr speziell im Schock. Eine Substitutionstherapie sollte zur weiteren Eingrenzung der Wertigkeit unter kontrollierten Bedingungen erfolgen. Der Beweis für die Validität von Fibronectin als Tumormarker steht aus.

### Literatur

- Alexander JW, McClellan MA, Ogle CK, Ogle JR (1976) Consumptive opsonopathy. Possible pathogenesis in lethal and opportunistic infection. *Ann Surg* 184:672-678
- Alexander SS, Colonna G, Yamada KM, Pastan I, Edelhoch H (1978) Molecular properties of a major cell surface protein from chick embryo fibroblasts. *J Biol Chem* 253:5820-5824
- Alitalo K, Hovi T, Vaheri A (1980) Fibronectin is produced by human macrophages. *J Exp Med* 151:602-613
- Atherton BT, Hynes RO (1981) A difference between plasma and cellular fibronectin located with monoclonal antibodies. *Cell* 25:133-141
- Balian G, Click EM, Crouch E, Davidson JM, Bornstein P (1979) Isolation of a collagen-binding fragment from fibronectin and cold-insoluble globulin. *J Biol Chem* 254:1429-1432
- Bang NU, Hansen MS, Smith GF, Mosesson MW (1973) Properties of soluble fibrin polymers encountered in thrombotic states. *Thromb Diath Haemorrh* 56 (Suppl):76-90
- Bensusan HB, Koh TL, Henry KC, Murray BA, Culp LA (1978) Evidence that fibronectin is the collagen receptor on platelet membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:5864-5868
- Birdwell CR, Gospodarowicz D, Nicolson GL (1978) Identification, localization, and role of fibronectin in cultured bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:3273-3277
- Bleyl U, Klar E (1980) Der Abbau von löslichem und unlöslichem Fibrin durch das RES. Aus: Schimpf K (ed) *Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber. Nebenwirkungen der Therapie mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten*. Schattauer, Stuttgart New York, S 141-155
- Blumenstock F, Saba TM, Weber P, Cho E (1976) Purification and biochemical characterization of a macrophage stimulating alpha-2-globulin opsonic protein. *J Reticuloendothel Soc* 19:157-172
- Blumenstock F, Weber P, Saba TM (1977) Isolation and biochemical characterization of alpha-2-opsonic glycoprotein from rat serum. *J Biol Chem* 252:7156-7162
- Blumenstock FA, Saba TM, Weber P, Laffin R (1978) Biochemical and immunological characterization of human opsonic alpha-2-SB glycoprotein: Its identity with cold insoluble globulin. *J Biol Chem* 253:4287-4291
- Blumenstock F, Saba T, Weber T (1979) An affinity method for the rapid purification of opsonic alpha-2-SB glycoprotein from serum. *Adv Shock Res* 2:55-71
- Boughton BJ, Simpson A (1982) Plasma fibronectin in acute leukaemia. *Brit J Haematol* 51:487-491
- Bray BA (1978) Cold-insoluble globulin (fibronectin) in connective tissues of adult human lung and in trophoblast basement membrane. *J Clin Invest* 62:745-752
- Bruhn HD, Heimbürger N (1976) Factor VIII-related antigen and cold-insoluble globulin in leukaemias and carcinomas. *Haemostasis* 5:189-192
- Carp H, Janoff H (1980) Potential mediator of inflammation: phagocyte-derived oxidants suppress the elastase-inhibitory capacity of alpha<sub>1</sub>-proteinase inhibitor in vitro. *J Clin Invest* 66:987-995
- Carsons S, Mosesson MW, Diamond HS (1981) Detection and quantitation of fibronectin in synovial fluid from patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 24:1261-1267
- Chen AB, Mosesson MW (1977) An improved method for purification of the cold-insoluble globulin of human plasma (Clg). *Anal Biochem* 79:144-151
- Chen AB, Amrani DL, Mosesson MW (1977) Heterogeneity of the cold-insoluble globulin of human plasma (Clg), a circulating cell surface protein. *Biochem Biophys Acta* 493:310-322
- Chen LB, Maitland N, Gallimore PH, McDougall JK (1977) Detection of the large external transformation-sensitive protein on some epithelial cells. *Exp Cell Res* 106:39-46
- Choate JJ, Mosher DF (1983) Fibronectin concentration in plasma of patients with breast cancer, colon cancer, and leukemia. *Cancer* 51:1142-1147
- Clark RA, Quinn JH, Winn HJ, Lanigan JM, Dellepella P, Colvin RB (1982) Fibronectin is produced by blood vessels in response to injury. *J Exp Med* 156:646-651
- Conrad A, Schürmann J, Kreutz FH (1978) Ausarbeitung einer Methode zur quantitativen Proteinbestimmung mit Hilfe eines Laser-Nephelometers im Routinelabor. *J Clin Chem Clin Biochem* 16:299-305
- Cooper SM, Keyser AI, Beaulieu AD, Ruoslahti E, Nimni ME, Quismorio FP (1979) Increase in fibronectin in the deep dermis of involved skin in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 22:983-987
- Crouch E, Balian G, Holbrook K, Duksin D, Bornstein P (1978) Amniotic fluid fibronectin. *J Cell Biol* 78:701-714

27. D'Ardenne HJ, Burns J, Sykes IC, Bennet MK (1983) Fibronectin and type III collagen in epithelial neoplasms of gastrointestinal tract and salivary gland. *J Clin Pathol* 36:756–763
28. Der CJ, Stanbridge EJ (1978) Lack of correlation between the decreased expression of cell surface LETS protein and tumorigenicity in human cell hybrids. *Cell* 15:1241–1251
29. Dessau W, Adelman BC, Timpl R, Martin GR (1978) Identification of the sites in collagen alpha-chains that bind serum anti-gelatin factor (cold-insoluble globulin). *Biochem J* 169:55–59
30. Dessau W, Sasse J, Timpl R, Jilek F, von der Mark K (1978) Synthesis and extracellular deposition of fibronectin in chondrocyte cultures. Response to removal of extracellular cartilage matrix. *J Cell Biology* 79:342–355
31. Di Luzio NR, McNamee R, Miller EF, Pisano JC (1972) Macrophage recognition factor depletion after administration of particulate agents and leukemic cells. *J Reticuloendothel Soc* 12:314–323
32. Editorial (1983) Fibronectin and infection. *Lancet* 1:106–107
33. Edsall JT, Gilbert GA, Scheraga HA (1955) The non-clotting component of the human plasma fraction I-1 ("cold insoluble globulin"). *J Am Chem Soc* 77:157–161
34. Ehrlich MI, Krushell JS, Blumenstock FA, Kaplan JE (1981) Depression of phagocytosis by plasmin degradation products of plasma fibronectin. *J Lab Clin Med* 98:263–271
35. Engvall E, Ruoslahti E (1977) Binding of soluble form of fibroblast surface protein, fibronectin, to collagen. *Int J Canc* 20:1–5
36. Engvall E, Ruoslahti E, Miller EJ (1978) Affinity of fibronectin to collagens of different genetic types and to fibrinogen. *J Exp Med* 147:1584–1595
37. Filkins JP, Di Luzio NR (1966) Effects of gelatin and heparin on intravascular phagocytosis. *J Reticuloendothel Soc* 3:471–485
38. Filkins JP, Di Luzio NR (1968) Heparin protection in endotoxin shock. *Am J Physiol* 214:1074–1077
39. Fleischmayer R, Dessau W, Timpl R, Krieg T, Luder-schmidt C, Wiestner M (1980) Immunofluorescence analysis of collagen, fibronectin, and basement membrane protein in scleroderma skin. *J Invest Dermatol* 75:270–274
40. Forkman B, Ganrot PO, Gennser G, Rannevick G (1972) Plasma protein pattern in recurrent cholestasis of pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 29 (Suppl 124):89–96
41. Furcht LT, Mosher DF, Wendelschafer-Crabb G (1978) Effects of cell density and transformation on the formation of a fibronectin extracellular filamentous matrix on human fibroblasts. *Cancer Res* 38:4618–4623
42. Furcht LT, Mosher DF, Wendelschafer-Crabb G (1978) Immunocytochemical localization of fibronectin (LETS protein) on the surface of L 6 myoblasts: Light and electron microscopic studies. *Cell* 13:263–271
43. Fyrand O, Solum NO (1976) Studies on cold insoluble globulin in dermatological patients. I. Immunochemical quantitation in citrated plasma from patients with increased amounts of heparin precipitable fraction (HPF). *Thromb Res* 9:447–455
44. Fyrand O, Solum NO (1976) Heparin precipitable fraction (HPF) from dermatological patients. II. Studies on the non-clottable proteins. Identification of cold insoluble globulin as the main non-clottable component. *Thromb Res* 8:659–672
45. Fyrand O, Munthe E, Solum NO (1978) Studies on cold insoluble globulin. I. Concentrations in citrated plasma in rheumatic disorders. *Ann Rheum Dis* 37:347–350
46. Gahmberg GC, Kiehn D, Hakomori SI (1974) Changes in a surface-labelled galactoprotein and in glycolipid concentrations in cells transformed by a temperature-sensitive polyoma virus mutant. *Nature* 248:413–415
47. Ganrot PO (1972) Variation of the concentration of some plasma proteins in normal adults, in pregnant women and in newborns. *Scand J Clin Lab Invest* 29 (Suppl 124):83–88
48. Gans H (1966) Preservation of vascular patency as a function of reticuloendothelial clearance. *Surg* 60:1216–1223
49. Gans H, Lowman J (1967) Uptake of fibrin and fibrin degradation products by the isolated perfused rat liver. *Blood* 29:526–539
50. Gauss-Müller V, Kleinman HK, Martin GR, Schiffmann E (1980) Role of attachment factors and attractants in fibroblast chemotaxis. *J Lab Clin Med* 96:1071–1080
51. Ginsberg MH, Painter RG, Forsyth J, Birdwell CR, Plow EF (1980) Thrombin increases expression of fibronectin antigen on the platelet surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:1049–1053
52. Goldman AS, Rudloff HB, McNamee R, Loose LD, Di Luzio NR (1973) Deficiency of plasma humoral recognition factor activity following burn injury. *J Reticuloendothel Soc* 15:193–198
53. Good RA, Thomas L (1952) Studies on the generalized Schwartzmann reaction. II. The production of bilateral cortical necrosis of the kidney by a single injection of bacterial toxin in rabbits previously treated with thorotrast or trypan blue. *J Exp Med* 96:625–641
54. Gressner AM, Wallraff P (1980) Der Einsatz der Laser-nephelometrie zur Bestimmung und rechnergestützten Auswertung der Fibronektinkonzentration in verschiedenen Körperflüssigkeiten. *J Clin Chem Clin Biochem* 18:797–805
55. Gressner AM, Wallraff P (1981) Immunoturbidimetric measurement of cold insoluble globulin with reference to a laser nephelometric assay. *J Clin Chem Clin Biochem* 19:1213–1215
56. Gruber UF (1967) Intestinale Faktoren im Schock: Darmtoxine. *Arch Klin Chir* 319:909–925
57. Hahn L-HE, Yamada KM (1979) Isolation and biological characterization of active fragments of the adhesive glycoprotein fibronectin. *Cell* 18:1043–1051
58. Hahn L-HE, Yamada KM (1979) Identification and isolation of a collagen-binding fragment of the adhesive glycoprotein fibronectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:1160–1163
59. Heideman M (1982) A shared effect of abscesses and non-viable tissue influencing the development of sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Acta Chir Scand Suppl* 508:295–302
60. Höök M, Rubin K, Oldberg A, Ölbrinck B, Vaheri A (1977) Cold-insoluble globulin mediates the adhesion of rat liver cells to plastic petri dishes. *Biochem Biophys Res Commun* 79:726–733
61. Hörmann H (1982) Fibronectin – Mediator between cells and connective tissue. *Klin Wochenschr* 60:1265–1277
62. Hogg NM (1974) A comparison of membrane proteins of normal and transformed cells by lactoperoxidase labeling. *Proc Natl Acad Sci* 71:489–492
63. Hynes RO (1973) Alteration of cell surface proteins by viral transformation and by proteolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:3170–3174
64. Hynes RO (1974) Role of surface alterations in cell transformation: The importance of proteases and surface proteins. *Cell* 1:147–156
65. Hynes RO, Bye JM (1974) Density and cell cycle depen-



- dence of cell surface proteins in hamster fibroblasts. *Cell* 3:113-120
66. Hynes RO, Humphries KC (1974) Characterization of the external proteins of hamster fibroblasts. *J Cell Biol* 62:438-448
  67. Hynes RO, Destree A (1977) Extensive disulfide bonding at the mammalian cell surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 74:2855-2859
  68. Hynes RO, Destree AT (1978) Relationships between fibronectin (LETS protein) and actin. *Cell* 15:875-886
  69. Hynes RO, Ali IU, Destree AJ, Mautner V, Perkins ME, Senger DR, Wagner DD, Smith KK (1978) A large glycoprotein lost from the surfaces of transformed cells. *Ann NY Acad Sci USA* 312:317-342
  70. Jaffe EA, Mosher DF (1978) Synthesis of fibronectin by cultured human endothelial cells. *Ann NY Acad Sci* 312:122-131
  71. Janoff A, White R, Carp H, Harel S, Dearing R, Lee D (1979) Lung injury induced by leukocytic proteases. *Am J Pathol* 97:111-135
  72. Jilek F, Hörmann H (1977) Cold-insoluble globulin. III. Cyanogen bromide and plasminolysis fragments containing a label introduced by transamidation. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 358:1165-1168
  73. Jilek F, Hörmann H (1978) Cold-insoluble globulin (fibronectin). IV. Affinity to soluble collagen of various types. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 359:247-250
  74. Jilek F, Hörmann H (1978) Fibronectin (cold-insoluble globulin). V. Mediation of fibrinmonomer binding to macrophages. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 359:1603-1605
  75. Jilek F, Hörmann H (1979) Fibronectin (cold-insoluble globulin). VI. Influence of heparin and hyaluronic acid on the binding of native collagen. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 360:597-603
  76. Kaplan JE, Saba TM (1976) Humoral deficiency and reticuloendothelial depression after traumatic shock. *Am J Physiol* 230:7-14
  77. Kaplan JE, Saba TM, Cho E (1976) Serological modification of reticuloendothelial capacity and altered resistance to traumatic shock. *Circ Shock* 2:203-210
  78. Kaplan JE, Saba TM (1978) Low grade intravascular coagulation and reticuloendothelial function. *Am J Physiol* 234:H323-H329
  79. Kaplan JE, Snedecker PW (1980) Maintenance of fibrin solubility by plasma fibronectin. *J Lab Clin Med* 96:1054-1061
  80. Kaplan JE, Saba TM (1981) Enhancement of reticuloendothelial activity by low-dose heparin during intravascular coagulation. *J Reticuloendothel Soc* 29:381-393
  81. Keski-Oja J (1976) Polymerization of major surface-associated glycoprotein, fibronectin, in cultured fibroblasts. *FEBS-Letters* 71:325-329
  82. Keski-Oja J, Mosher DF, Vaheri A (1976) Cross-linking of a major fibroblast surface-associated glycoprotein (fibronectin) catalyzed by blood coagulation factor XIII. *Cell* 9:29-35
  83. Keski-Oja J, Mosher DF, Vaheri A (1977) Dimeric character of fibronectin, a major cell surface-associated glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 74:699-706
  84. Keski-Oja J, Sen A, Todaro GJ (1980) Direct association of fibronectin and actin molecules in vitro. *J Cell Biol* 85:527-533
  85. Keski-Oja J, Ruoslahti E, Engvall E (1981) Binding of fibronectin to actin is inhibited by gelatin. *Biochem Biophys Res Commun* 100:1515-1522
  86. Klebe RJ (1974) Isolation of a collagen-dependent cell attachment factor. *Natur* 250:248-251
  87. Kleinman HK, Martin GR, Fishman PH (1979) Ganglioside inhibition of fibronectin-mediated cell adhesion to collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:3367-3371
  88. Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, Stenman S (1980) Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest* 43:47-51
  89. Kuusela P, Ruoslahti E, Vaheri A (1975) Polypeptides of a glycoprotein antigen (SF) present in serum and surface of normal but not of transformed chicken fibroblasts. *Biochem Biophys Acta* 379:295-303
  90. Kuusela P (1978) Fibronectin binds to staphylococcus aureus. *Nature* 276:718-720
  91. Kuusela P, Vaheri A, Palo J, Ruoslahti E (1978) Demonstration of fibronectin in human cerebrospinal fluid. *J Lab Clin Med* 92:595-601
  92. Labat-Robert J, Birembaut P, Adnet JJ, Mercantini F, Robert L (1980) Loss of fibronectin in human breast cancer. *Cell Biology International Reports* 4:609-616
  93. Lanser ME, Saba TM, Scovill WA (1980) Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury. *Ann Surg* 192:776-782
  94. Lanser ME, Saba TM (1981) Fibronectin as a co-factor necessary for optimal granulocyte phagocytosis of staphylococcus aureus. *J Reticuloendothel Soc* 30:415-424
  95. Lanser ME, Saba TM (1983) Correction of serum opsonic defects after burn and sepsis by opsonic fibronectin administration. *Arch Surg* 118:338-342
  96. Laurell C-B (1972) Elektroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 29 (Suppl 124):21-37
  97. Linder E, Vaheri A, Ruoslahti E, Wartiovaara J (1975) Distribution of fibroblast surface antigen in the developing chick embryo. *J Exp Med* 142:41-49
  98. Lloyd KO, Travassos LR, Takahashi T, Old LJ (1979) Cell surface glycoproteins of human tumor cell lines: Unusual characteristics of malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 63:623-633
  99. Macarak EJ, Kirby E, Kirk T, Kephallides NA (1978) Synthesis of cold-insoluble globulin by cultured calf endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:2621-2625
  100. Malik AB, van der Zee H (1978) Mechanism of pulmonary edema induced by microembolization in dogs. *Circ Res* 42:72-79
  101. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF (1965) Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235-254
  102. Marquette D, Molnar J, Yamada K, Schlesinger D, Darby S, van Alten P (1981) Phagocytosis-promoting activity of avian plasma and fibroblastic cell surface fibronectins. *Mol Cell Biochem* 36:147-155
  103. Matsuda M., Saida T, Kasegawa R (1976) Cryofibrinogen in the plasma of patients with skin ulcerative lesions on the legs: A complex of fibrinogen and cold-insoluble globulin. *Thromb Res* 9: 541-552
  104. Mayer JE jr, Kersten TE, Humphrey EW (1981) Effects of transfusion of emboli and aged plasma on pulmonary capillary permeability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:358-364
  105. McDonald JA, Baum BJ, Rosenberg DM, Kelman JA, Brin SC, Crystal RG (1979) Destruction of a major extracellular adhesive glycoprotein (fibronectin) of human fibroblasts by neutral proteases from polymorphonuclear leucocyte granules. *Lab Invest* 40:350-357
  106. McDonald JA, Kelley DG (1980) Degradation of fibronectin by human leucocyte elastase: Release of biologically active fragments. *J Biol Chem* 255:8848-8858
  107. Molnar J, Gelder FB, Lai MZ, Siefring GE, Credo BR, Lorand L (1979) Purification of opsonically active human

- and rat cold-insoluble globulin (plasma fibronectin). *Biochemistry* 18:3909–3916
108. Morrisson IR, Edsall JT, Miller SG (1948) Preparation and properties of serum and plasma proteins XVIII. The separation of purified fibrinogen from fraction I of human plasma. *J Am Chem Soc* 70:3103–3108
  109. Mosher DF (1975) Cross-linking of cold-insoluble globulin by fibrin stabilizing factor. *J Biol Chem* 250:6614–6621
  110. Mosher DF (1976) Action of fibrin-stabilizing factor on cold-insoluble globulin and alpha<sub>2</sub>-macroglobulin in clotting plasma. *J Biol Chem* 251:1639–1645
  111. Mosher DF (1976) Changes in plasma cold-insoluble globulin concentration during experimental Rocky-Mountain spotted fever infection in Rhesus monkeys. *Thromb Res* 9:37–45
  112. Mosher DF (1977) Labelling of a major fibroblast surface protein (fibronectin) catalyzed by blood coagulation factor XIII a. *Biochem Biophys Acta* 491:205–210
  113. Mosher DF, Saksela O, Keski-Oja J, Vaheri A (1977) Distribution of a major surface-associated glycoprotein, fibronectin, in cultures of adherent cells. *J Supramol Struct* 6:551–557
  114. Mosher DF, Vaheri A (1978) Thrombin stimulates the production and release of a major surface-associated glycoprotein (fibronectin) in cultures of human fibroblasts. *Exp Cell Res* 112:323–334
  115. Mosher DF, Williams EM (1978) Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation. *J Lab Clin Med* 91:729–735
  116. Mosher DF, Proctor RA (1980) Binding and factor XIIIa mediated cross-linking of a 27-kilodalton fragment of fibronectin to staphylococcus aureus. *Science* 209:927–928
  117. Mosher DF, Schad PE, Vann JM (1980) Cross-linking of collagen and fibronectin by factor XIII a. *J Biol Chem* 255:1181–1188
  118. Mosesson MW, Colman RW, Sherry S (1968) Chronic intravascular coagulation syndrome. Report of a case with special studies of an associated plasma cryoprecipitate (“cryofibrinogen”). *N Engl J Med* 278:815–821
  119. Mosesson MW, Umfleet RA (1970) The cold-insoluble globulin of human plasma. I. Purification, primary characterization, and relationship to fibrinogen and other cold-insoluble fraction components. *J Biol Chem* 245:5728–5736
  120. Mosesson MW, Chen AB, Huseby RM (1975) The cold-insoluble globulin of human plasma: Studies of its essential structural features. *Biochem Biophys Acta* 386:509–524
  121. Murray JC, Liotta L, Rennard SI, Martin GR (1980) Adhesion characteristics of murine metastatic and non-metastatic tumor cells in vitro. *Cancer Res* 40:347–351
  122. Myrvold HE (1980) Microembolism and pulmonary haemodynamics in the early phase of experimental septic shock. *Acta Chir Scand Suppl* 499:21–30
  123. Neri A, Ruoslahti E, Nicolson GL (1981) Distribution of fibronectin on clonal cell lines of a rat mammary adenocarcinoma growing in vitro and in vivo at primary and metastatic sites. *Cancer Res* 41:5082–5095
  124. Neuhof H, Seeger W, Wolf H, Roka L, Lasch HG (1982) Verbrauchskoagulopathie und Lungenfunktion. *Internist* 23:457–462
  125. Niehaus GD, Schuhmacher PT, Saba TM (1980) Influence of opsonic fibronectin deficiency on lung fluid balance during bacterial sepsis. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 49:693–699
  126. Niemczuk P, Perkins RM, Talbot IC, Critchley DR (1982) Lack of correlation between metastasis of human rectal carcinoma and the absence of stromal fibronectin. *Br J Cancer* 45:500–505
  127. Nishida T, Ohashi Y, Awata T, Manabe R (1983) Fibronectin – A new therapy for corneal trophic ulcer. *Arch Ophthalmol* 101:1046–1048
  128. Oh E, Pierschbacher M, Ruoslahti E (1981) Deposition of plasma fibronectin in tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:3218–3222
  129. Parsons RG, Aldenderfer PH, Kowal R (1979) Detection of a human serum DNA-binding protein associated with malignant disease. *JNCI* 63:43–47
  130. Parsons RG, Todd HD, Kowal R (1979) Isolation and identification of a human serum fibronectin-like protein elevated during malignant disease. *Cancer Res* 39:4341–4345
  131. Pearlstein E, Seaver J (1976) Non-lytic, non-ionic detergent extraction of plasma membrane constituents from normal and transformed fibroblasts. *Biochem Biophys Acta* 426:589–597
  132. Pena SDJ, Hughes RC (1978) Fibroblast to substratum contacts mediated by the different forms of fibronectin. *Cell Biology International Reports* 2:339–344
  133. Plow EF, Birdwell C, Ginsberg MH (1979) Identification and quantitation of platelet-associated fibronectin antigen. *J Clin Invest* 63:540–543
  134. Postlethwaite AE, Keski-Oja J, Balian G, Kang AH (1981) Induction of fibroblast chemotaxis by fibronectin. *J Exp Med* 153:494–499
  135. Pott G, Meyering M, Voss B, Karges HE, Sieber A (1980) Rapid determination of fibronectin by laser nephelometry. Fibronectin concentrations in plasma in human diseases, I. *J Clin Chem Clin Biochem* 18:893–895
  136. Pott G, Lohmann J, Zündorf P, Gerlach U (1981) Vermindertes Fibronectin im Plasma bei Patienten mit Sepsis und Schock. *Dtsch Med Wochenschr* 106:532–534
  137. Quaroni A, Isselbacher KJ, Ruoslahti E (1978) Fibronectin synthesis by epithelial crypt cells of rat small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:5548–5552
  138. Rennard SI, Crystal RG (1981) Fibronectin in human bronchopulmonary lavage fluid. *J Clin Invest* 69:113–122
  139. Repesh LA, Fitzgerald TJ, Furcht LT (1982) Fibronectin involvement in granulation tissue and wound healing in rabbits. *J Histochem Cytochem* 30:351–358
  140. Rinaldo JE, Rogers RM (1982) Adult respiratory-distress syndrome. Changing concepts of lung injury and repair. *New Engl J Med* 306:900–909
  141. Robbins AB, Doran JE, Reese AC, Mansberger AR jr (1980) Cold insoluble globulin levels in operative trauma: serum depletion, wound sequestration, and biological activity: an experimental and clinical study. *Am Surg* 46:663–672
  142. Robbins AB, Doran JE, Reese AC, Mansberger AR (1981) Clinical response to cold insoluble globulin replacement in a patient with sepsis and thermal injury. *Am J Surg* 142:636–638
  143. Rosen JJ, Culp LA (1977) Morphology and cellular origins of substrate-attached material from mouse fibroblasts. *Exp Cell Res* 107:139–149
  144. Ruoslahti E, Vaheri A, Kuusela P, Linder E (1973) Fibroblast surface antigen: A new serum protein. *Biochem Biophys Acta* 322:352–358
  145. Ruoslahti E, Vaheri A (1974) Novel human serum protein from fibroblast plasma membrane. *Nature* 248:789–791
  146. Ruoslahti E, Vaheri A (1975) Interaction of soluble fibroblast surface antigen with fibrinogen and fibrin. Identity with cold-insoluble globulin of human plasma. *J Exp Med* 141:497–501

147. Ruoslahti E, Vaheri A (1976) Immunological interspecies cross reaction of fibroblast surface antigen (fibronectin). *Immunochemistry* 13:639–642
148. Ruoslahti E, Vuento M, Engvall E (1978) Interaction of fibronectin with antibodies and collagen in radioimmunoassay. *Biochem Biophys Acta* 534:210–218
149. Ruoslahti E, Hayman EG, Engvall E (1980) Molecular interactions of fibronectin. *Progr Clin Biol Res (TCSM)* 41:821–828
150. Ruoslahti E (1981) Fibronectin. *J Oral Pathol* 10:3–13
151. Ruoslahti E, Hayman EG, Engvall E, Cothran WC, Butler WT (1981) Alignment of biologically active domains in the fibronectin molecule. *J Biol Chem* 256:7277–7281
152. Saba TM, Filkins JP, Di Luzio NR (1966) Properties of the "opsonic system" regulating in vitro hepatic phagocytosis. *J Reticuloendothel Soc* 3:398–414
153. Saba TM, Di Luzio NR (1969) Reticuloendothelial blockade and recovery as a function of opsonic activity. *Am J Physiol* 216:197–205
154. Saba TM (1970) Physiology and physiopathology of the reticuloendothelial system. *Arch Intern Med* 126:1031–1052
155. Saba TM (1975) Reticuloendothelial systemic host defense after surgery and traumatic shock. *Circ Shock* 2:91–108
156. Saba TM, Antikatzides TG (1976) Decreased resistance to intravenous tumor cell challenge during reticuloendothelial depression after surgery. *Brit J Cancer* 34:381–389
157. Saba TM, Cho E (1977) Alteration of tumor growth by a purified alpha-2-glycoprotein. *J Reticuloendothel Soc* 22:583–596
158. Saba TM, Cho E (1979) Reticuloendothelial systemic response to operative trauma as influenced by cryoprecipitate or cold-insoluble globulin therapy. *J Reticuloendothel Soc* 26:171–186
159. Saba TM, Cho E (1980) Reticuloendothelial (RE) response to surgery was modified by intravenous administration of plasma cryoprecipitate or cold-insoluble globulin (plasma fibronectin) purified by affinity chromatography. *Adv Shock Res* 3:251–271
160. Saba TM, Jaffe E (1980) Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): Its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am J Med* 68:577–594
161. Saba TM, Scovill WA, Powers SA (1980) Human host defense mechanisms as they relate to surgery and trauma. *Surg Ann* 12:1–20
162. Saba TM, Albert WH, Blumenstock FA, Evanega G, Staehler F, Cho E (1981) Evaluation of a rapid immunoturbidimetric assay for opsonic fibronectin in surgical and trauma patients. *J Lab Clin Med* 98:482–491
163. Schölmerich J, Volk BA, Köttgen E, Ehlers S, Gerok W (1982) Differentialdiagnose des Aszites mittels einfacher Laborparameter. *Z Gastroenterol* 20:517–518
164. Schweinburg FB, Fine J (1960) Evidence for a lethal endotoxemia as the fundamental feature of irreversibility in three types of traumatic shock. *J Exp Med* 112:793
165. Scott DL, Wainwright AC, Walton KW, Williamson N (1981) Significance of fibronectin in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 40:142–153
166. Scovill WA, Saba TM, Kaplan JE, Bernard H, Powers S (1976) Deficits in reticuloendothelial humoral control mechanisms in patients after trauma. *J Trauma* 16:898–904
167. Scovill WA, Saba TM, Blumenstock FA, Bernard H, Powers SR (1978) Opsonic alpha-2-surface binding glycoprotein therapy during sepsis. *Ann Surg* 188:521–529
168. Scovill WA, Annett SJ, Saba TM, Blumenstock FA, Newell JC, Stratton HH, Powers SR (1979) Cardiovascular hemodynamics after opsonic alpha-2-surface binding glycoprotein therapy in injured patients. *Surgery* 86:284–293
169. Sekiguchi K, Hakomori S-I (1980) Functional domain structure of fibronectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2661–2665
170. Sherman LA, Lee J (1977) Specific binding of soluble fibrin to macrophages. *J Exp Med* 145:76–85
171. Sherman LA, Lee J (1982) Fibronectin: Blood turnover in normal animals and during intravascular coagulation. *Blood* 60:558–563
172. Shulman G (1979) Comparison of specific protein assays in biological fluids by radial immunodiffusion and laser nephelometer. *Clin Biochem* 12:123–125
173. Singer II (1982) Fibronexus formation is an early event during fibronectin-induced restoration of more normal morphology and substrate adhesion patterns in transformed hamster fibroblasts. *J Cell Sci* 56:1–20
174. Smith HS, Riggs JL, Mosesson MW (1979) Production of fibronectin by human epithelial cells in culture. *Cancer Res* 39:4138–4144
175. Smith LL, Veragut UP (1964) The liver and shock. *Progr Surg* 4:55–107
176. Snedeker PW, Kaplan JE, Saba TM (1979) Effect of intravascular coagulation on the vascular clearance of soluble fibrin monomer. *Circ Shock* 6:196–197
177. Snyder EL, Mosher DF, Hezzy A, Golenwsky G (1981) Effect of blood transfusion on in vivo levels of plasma fibronectin. *J Lab Clin Med* 98:336–341
178. Spicer D, Branton PE (1980) Reduction of cell surface fibronectin (LETS protein) correlates with tumorigenicity of hamster fibroblasts transformed by herpes simplex virus type 2. *Intervirology* 13:58–64
179. Stathakis NE, Mosesson MW (1977) Interaction among heparin, cold-insoluble globulin, and fibrinogen in formation of the heparin precipitable fraction of plasma. *J Clin Invest* 60:855–865
180. Stathakis NE, Mosesson MW, Chen AB, Galanakis DK (1978) Cryoprecipitation of fibrin-fibrinogen complexes induced by the cold-insoluble globulin of plasma. *Blood* 51:1211–1222
181. Stathakis NE, Fountas A, Tsianos E (1981) Plasma fibronectin in normal subjects and in various disease states. *J Clin Pathol* 34:504–508
182. Stau T, Metz J, Taugner R (1973) Exogenous <sup>35</sup>S-labelled heparin: Organ distribution and metabolism. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 280:93–102
183. Stemberger A, Hörmann H (1976) Affinity chromatography on immobilized fibrinogen and fibrin monomer. II. The behaviour of cold-insoluble globulin. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 357:1003–1005
184. Stenmann S, Wartiovaara J, Vaheri A (1977) Changes in the distribution of a major fibroblast protein, fibronectin, during mitosis and interphase. *J Cell Biol* 74:453–467
185. Stenmann S, Vaheri A (1978) Distribution of a major connective tissue protein, fibronectin, in normal human tissues. *J Exp Med* 147:1054–1064
186. Stenmann S, von Smitten K, Vaheri A (1980) Fibronectin and atherosclerosis. *Acta Med Scand (Suppl)* 642:165–170
187. Stone KR, Smith RE, Joklik WK (1974) Changes in membrane polypeptides that occur when chick embryo fibroblasts and NRK cells are transformed with avian sarcoma viruses. *Virology* 58:86–100
188. Todd HD, Coffee MS, Waalkes TP, Abeloff MD, Parsons RG (1980) Serum levels of fibronectin and a fibronectin-like DNA-binding protein in patients with various diseases. *JNCI* 65 (5):901–904

189. Tsukamoto Y, Hessel WE, Wahl SM (1981) Macrophage production of fibronectin, a chemoattractant for fibroblasts. *J Immunol* 127:673–678
  190. Vaheri A, Ruoslahti E (1974) Disappearance of a major cell-type specific surface glycoprotein antigen (SF) after transformation of fibroblasts by Rous sarcoma virus. *Int J Canc* 13:579–586
  191. Vaheri A, Ruoslahti E (1975) Fibroblast surface antigen produced but not retained by virus transformed human cells. *J Exp Med* 142:530–535
  192. Vaheri A, Ruoslahti E, Westermark B, Ponten J (1976) A common cell-type specific surface antigen in cultured human glial cells and fibroblasts: Loss in malignant cells. *J Exp Med* 143:64–72
  193. Voss B, Allan S, Rauterberg J, Ullrich K, Gieselmann K, von Figura K (1979) Primary cultures of rat hepatocytes synthesize fibronectin. *Biochem Biophys Res Commun* 90:1348–1353
  194. Vuento M, Wrann M, Ruoslahti E (1977) Similarity of fibronectins isolated from human plasma and spent fibroblast culture medium. *FEBS Lett* 82:227–231
  195. Wartiovaara J, Leivo I, Virtanen I, Vaheri A (1978) Cell surface and extracellular matrix glycoprotein fibronectin. Expression in embryogenesis and in terato-carcinoma differentiation. *Ann NY Acad Sci* 312:132–141
  196. Webb KS, Linn GH (1980) Urinary fibronectin potential as a biomarker in prostatic cancer. *Investigative Urology* 17:401–404
  197. Wood G, Rucker M, Davis JW, Entwistle R, Anderson B (1980) Interaction of plasma fibronectin with selected cryoglobulins. *Clin Exp Immunol* 40:358–364
  198. Wright AE, Douglas SR (1903) An experimental investigation of the role of the body fluids in connection with phagocytosis. *Proc Roy Soc* 72:357–370
  199. Yamada KM, Weston JA (1974) Isolation of a major cell surface glycoprotein from fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 71:3492–3496
  200. Yamada KM, Yamada SS, Pastan I (1976) Cell surface protein partially restores morphology, adhesiveness, and contact inhibition of movement to transformed fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 73:1217–1221
  201. Yamada KM, Schlesinger DH, Kennedy DW, Pastan I (1977) Characterization of a major fibroblast cell surface glycoprotein. *Biochemistry* 16:5552–5559
  202. Yamada KM, Kennedy DW (1979) Fibroblast cellular and plasma fibronectin are similar but not identical. *J Cell Biol* 80:492–498
  203. Zardi L, Cecconi C, Barbieri O, Carnemolla B, Picca M, Santi L (1979) Concentration of fibronectin in plasma of tumor-bearing mice and synthesis by Ehrlich ascites tumor cells. *Cancer Res* 39:3774–3779
- Eingegangen am 18. April 1983  
Wiedereingang am 5. März 1984  
Angenommen am 7. März 1984
- Dr. E. Klar  
Chirurgische Universitätsklinik  
Kirschnerstr. 1  
D-6900 Heidelberg  
Bundesrepublik Deutschland