

Hämorrhagische Diathese mit Störung mehrerer Teilvorgänge der Blutstillung

Aus dem Kinderkrankenhaus der Westf. Diakonissenanstalt „Sarepta“ in Bethel
(Chefarzt: Professor Dr. Helmuth Müller)

Johannes Brockhaus

Die wichtigsten Vorgänge bei der Blutstillung bestehen auch nach heutiger Anschauung in Thrombozyten-Agglutination, Fibringerinnung und Abdichtung sowie Kontraktion der Gefäße. Unter dieser etwas vereinfachten, aber übersichtlichen Gliederung steht auch die geläufige Einteilung hämorrhagischer Diathesen sowie der dabei übliche Untersuchungsplan. Nach einer alten Faustregel soll eine verlängerte Blutungszeit für ein Thrombozytenleiden, eine verminderte Kapillarresistenz für eine Gefäßerkrankung und eine verlängerte Gerinnungszeit für ein plasmatisch bedingtes Blutungsübel sprechen. Vor einiger Zeit kamen uns bei der Untersuchung eines kleinen Bluters Zweifel an der Richtigkeit dieser Regel. Wegen der praktischen und theoretischen Bedeutung möchten wir die Krankengeschichte dieses Patienten mitteilen.

Krankengeschichte

Anamnese und erster Krankheitsverlauf: Im Mai 1955 kam der fast 2jährige Udo K. mit einer unstillbaren Sickerblutung der Unterlippe 4 Tage nach einer Bißverletzung durch Sturz vom Sofa in unser Kinderkrankenhaus. In seiner engeren Familie (Vater, Mutter und 5jährige Schwester) und entfernteren Verwandtschaft war über Bluterkrankheiten nichts in Erfahrung zu bringen; lediglich bei der Mutter hat kürzlich eine ungeklärte starke Genitalblutung bestanden, ohne daß sich bei ihr eine hämorrhagische Diathese nachweisen ließ. Der Junge hatte seit langem schon bei kleinen Stößen blaue Flecken an der Haut bekommen, und manchmal bei Verletzungen auffallend lange geblutet. Wir fanden bei der Aufnahme an Armen, Beinen und im Gesicht zahlreiche, große und kleine subkutane Hämatome und Petechien; daneben bestand eine starke Anämie. Sonst war der Junge körperlich und geistig normal entwickelt, und an den Organen ließ sich kein weiterer pathologischer Befund erheben. Die Lippenblutung stand erst am 2. Kliniktag abends, nachdem immer wieder Verbände angelegt und mehrere Bluttransfusionen durchgeführt worden waren.

Blutuntersuchungen: Die Blutungszeit war über eine Stunde verlängert, die Gerinnungszeit anfangs mit 5 Minuten normal, später um 10 Minuten, Retraktion des Koagulums und Prothrombinzeit waren normal. Die Rekalzifizierungszeit war auf 240 Sekunden verlängert und der Stauungsversuch nach Rumpel-Leede zweifach positiv. Die Zahl der Thrombozyten betrug 210 000, im Ausstrich waren Riesenformen bis zu Lymphozytengröße und starke Vakuolisierung des Hyalomers erkennbar. Die Thrombozytengrößen-Verteilungskurve zeigte eine erhebliche Verbreiterung (s. Abb. 1).

Auf Grund dieser Befunde vermuteten wir zunächst eine sporadische Form der konstitutionellen *Thrombopathie* v. Willebrand-Jürgens. Bei dieser Diagnose tauchten aber Bedenken auf, weil im etwas später durchgeführten Thrombo-

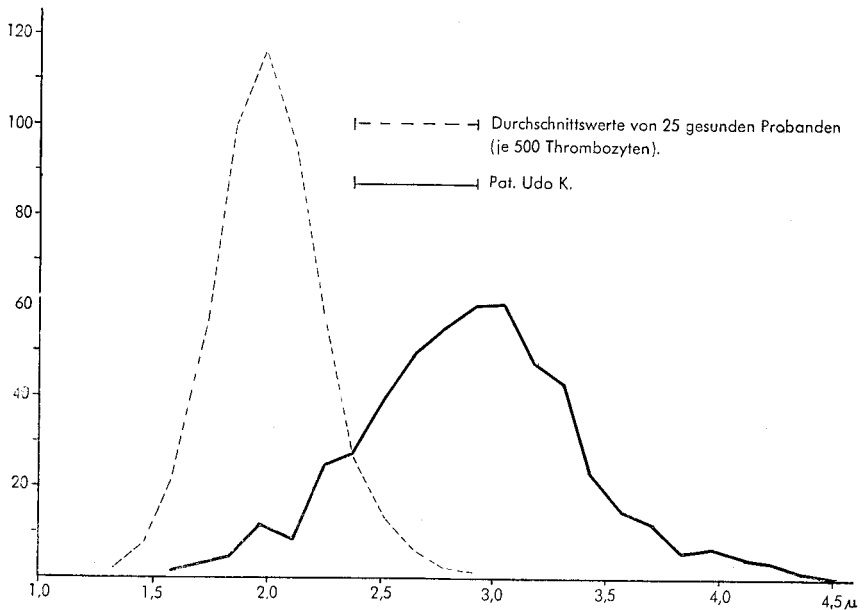


Abb. 1: Thrombozytengrößen-Verteilungskurve. Untersuchung im Gerinnungslabor Marburg an einem Blutausschrieb des Pat. v. Mai 1955 (Methodik ist in der Dissertation von Blaschke, Marburg, angegeben).

kinasebildungstest (Biggs und Macfarlane), mit dem es möglich sein soll, Hämophilie A, B und Thrombopathie zu unterscheiden, sich eine normale Thrombozytenfunktion zeigte und zu unserem Erstaunen eine Verminderung der Plasmaaktivität, was für Hämophilie A sprach.

Zweiter Krankenhausaufenthalt. Anfang März 1957 kam der jetzt 3 $\frac{1}{2}$ -jährige Junge wieder stark ausgeblutet zu uns. Er hatte wahrscheinlich, wie es seine schlechte Gewohnheit war, in der Nase gebohrt. Dabei war eine diffuse Schleimhautblutung allerdings ohne rhinoskopisch erkennbare Verletzung aufgetreten. Die Blutung stand erst 6 Tage später nach mehreren Frischbluttransfusionen und häufig wiederholten Tamponaden. In der Zwischenzeit hatte er häufig Nasenbluten gehabt.

Wieder war die Blutungszeit über 2 Stunden lang, die Gerinnungszeit mit 10 Minuten an der oberen Normgrenze, Rumpel-Leede zweifach positiv, er hatte 270 000 Thrombozyten, diesmal ohne pathologische Formen und ohne Anisozytose. Am Körper fanden wir wie beim ersten Aufenthalt sehr viele erbs- bis pflaumengroße subkutane Hämatome, eines davon trat hier im Bereich des rechten Sprunggelenkes auf. Am Augenhintergrund waren keine Blutungen oder Blutungsreste und an den Gefäßen keine Auffälligkeiten erkennbar.

Nach Ausheilung und Erholung des Jungen wurde im Gerinnungslabor der Medizinischen Universitätsklinik Marburg*) eine Analyse der Blutstillungsstörung und an der dortigen Universitäts-Hautklinik**) eine vitalmikroskopische

*) Herrn Doz. Dr. Gross und Herrn Dr. Mammen möchten wir an dieser Stelle herzlich für die Untersuchungen und alle Hilfestellungen danken.

**) Herrn Doz. Dr. Illig sei an dieser Stelle für die Untersuchung unseres Patienten vielmals gedankt.

Hautuntersuchung durchgeführt. Es ergaben sich etwa die gleichen Befunde wie vor 2 Jahren. Die Verminderung der Plasmaaktivität im Thrombokinasetest betrug 38% bei 100% Serum- und Thrombozytenaktivität. Eine Hemmkörperhämophilie (Deutsch) konnte durch Plasmatauschversuche ausgeschlossen werden (s. Tab. 1 und 3). Die Kapillarfunktionsproben (Rumpel-Leede, Saugglockentest) waren zweifach positiv. Bei der fachärztlichen Hautuntersuchung wurden feinste spontane Petechien am weichen Gaumen gefunden.

Tab. 1: Ergebnisse der plasmatischen Gerinnungsuntersuchungen

	1955	1957
Gerinnungszeit		
1. Bürker	5 Min. und 10 Min.	10 Min.
2. Lee-White Silikonglas Heparinzusatz 0,125 und 0,25 IE/ccm		21 Min. ganz leicht pathologisch
Rekalzifizierungszeit	240 Sek.	Mittelwert 148 Sek. (norm. 112)
Plasma-Mischversuch (9 : 1 = Pat. : Norm. Pers.)		Mittelwert 112 Sek.
Fibrinogen		464,4 mg ⁰ / ₀
Prothrombinkomplex	Quickzeit normal	Quick, Faktor II, V und VII zwischen 90 und 105% ⁰ / ₀
Serum-Antithrombin		129% ⁰ / ₀
Thrombokinasetest		
1. Plasma, Serum, Thromb.: Patient	pathologisch	6 Min. 22 Sek. = 35% ⁰ / ₀
2. Plasma: Patient Serum und Thromb.: normal	pathologisch	5 Min. 24 Sek. = 38% ⁰ / ₀
3. Serum: Patient Plasma und Thromb.: normal	nicht pathologisch	2 Min. 10 Sek. = 100% ⁰ / ₀
4. Thromb.: Patient Plasma und Serum: normal (Kontrolle mit AHG-Plasma)	nicht pathologisch	2 Min. 10 Sek. = 100% ⁰ / ₀ (1% ⁰ / ₀)
Thrombelastogramme		
1. Vollblut		Reaktionszeit r = 14 Min. Gerinn.-Bld.-Zeit k = 9 Min. 15 Sek.
2. im Plasma		r = 27 Min. k = 10 Min. Maximalamplitude m _E = 108 r und k im Vollblut und Plasma pathologisch verlängert

Auch an den Extremitäten waren feinste spontane kapilläre und venöse Blutaustritte erkennbar und im Bereich des makroskopisch negativen Rumpel-Leede nach Provokation venöse tiefgelegene Blutaustritte, zum Teil mit Gefäßerweiterung kombiniert, wie bei Morbus Werlhof. Eingehendere Untersuchungen waren wegen der Unruhe des Kindes dabei leider nicht möglich (s. Tab. 2).

Tab. 2: *Gefäßbefunde*

	1955	1957
Kapillarresistenz		
Rumpel-Leede	++	++
Saugglockentest		
1. Rücken		20—22 Petechien
2. Brust		2 Petechien
3. Unterarm und -bein		0 Petechien
Kapillar-Mikroskopie		
1. Spontan		feinste kapilläre und venöse Blutaustritte
2. nach Provokation		oberflächliche und tiefgelegene kapilläre und venöse Blutaustritte, z. T. mit Gefäßerweiterung kombiniert (Werlhof-Typ).

Tab. 3: *Blutungszeit und Thrombozytenbefunde*

	1955	1957
Blutungszeit	über 1 Std.	über 2 Std.
Thrombozyten		
1. Zahl	210 000	270 000
2. Form	pathologische Formen, Anisocytose	normal
3. Funktionen		
a) Retraktionszeit	normal	normal
b) Retraktion nach Fonio und Henseler		normal
c) (Thrombokinasebildungstest mit Pat. Thromb., s. oben, Tabelle 1)	normal	normal
d) nach O'Brien		keine Herabsetzung

Nachtrag zum Krankheitsverlauf: Inzwischen war Udo schon wieder dreimal in unserer Klinik mit unstillbarem Nasenbluten. Die erste trat im September 1957 wenige Tage nach Erkrankung an einer eitrigen Tonsillitis auf. Diesmal sahen wir im Blutausrich die gleichen abnormen Größenunterschiede der zum Teil pathologisch strukturierten Thrombozyten wie vor zwei Jahren. Im Oktober und November bekam er das unaufhörliche Nasenbluten jeweils bei einem fieberhaften Nasen-Rachen-Infekt; dabei hatte er einmal wieder eine Blutung im Fußgelenk. Die Thrombozyten waren beide Male unauffällig. Im Aufnahme-Blutbild bestand bei diesen drei Einweisungen als Zeichen des Infektes eine Leukozytose mit Linksverschiebung und elektrophoretisch eine relative Vermehrung der Alpha-2-Globulinfraktion.

Epikrise: Ein normal entwickelter Junge mußte im Alter von etwa zwei und vier Jahren wegen unstillbarer Blutungen (Lippenblutung nach Verletzung, Nasenschleimhautblutung) häufig in Krankenhausbehandlung gehen. Jedesmal stand die Blutung erst einige Tage später nach mehreren Bluttransfusionen und lokaler Behandlung. Immer war die Haut übersät mit subkutanen Hämatomen, Petechien, außerdem wurden Gelenkblutungen gefunden. Die Untersuchungen zeigten eine extrem verlängerte Blutungszeit, verminderte Kapillarresistenz, normale oder fast normale Gerinnungszeit, verlängerte Rekalzifizierungszeit und eine Verminderung des antihämophilen Globulins (AHG) im Plasma bei normalen Thrombozytenzahlen und -funktionen. Bei der ersten und einer späteren Untersuchung wurden pathologische Thrombozytenformen und -größen beobachtet, die aber nicht jedesmal in Erscheinung traten. Mikroskopisch wurden spontane sowie Provokationsblutungen im Bereich der Kapillaren und der Venen teilweise mit Gefäßerweiterungen kombiniert gefunden, wie bei Morbus Werlhof. In der Familie des Jungen ist bisher keine Erkrankung an einer hämorrhagischen Diathese bekannt.

Literaturübersicht

Im neueren und älteren Schrifttum finden sich immer wieder Berichte über hämorrhagische Diathesen, die sich nicht streng in die klassischen Krankheitsbilder einordnen lassen, weil die nachweisbaren Störungen wie bei unserem Patienten mehrere Teilvorgänge der Blutgerinnung und Blutstillung betreffen. Dies hat einerseits zu einer verwirrenden Namengebung geführt und auf der anderen Seite die Diskussion über die Pathogenese der Blutungsübel nicht zur Ruhe kommen lassen, wobei die Bedeutung des Gefäßschadens besonders umstritten ist. Soweit uns bekannt, hat v. Bernuth in den Jahren 1924 bis 1926 als erster kapillarmikroskopische Untersuchungen bei Blutern durchgeführt.

V. Bernuth hat mit dem Zeißschen Mikromanipulator nach der Methode von Magnus am Nagelfalz Kapillaren angeschnitten und konnte bei zwei Patienten mit *sporadischer* Hämophilie mikroskopisch beobachten, daß sich die Kapillaren nicht kontrahierten, sondern deutlich offen und durchgängig blieben und nicht wie bei Gesunden infolge Kontraktion der Gefäßenden aus dem Gesichtsfeld verschwanden. Diese Befunde blieben bei den Patienten über Jahre konstant, während die Blutungsneigung geringer wurde. Einer dieser Patienten hatte übrigens zwischendurch mehrmals eine gering verlängerte Blutungszeit. Später untersuchte der Autor zwei andere Bluter aus typischen *Bluterfamilien* und fand, daß sich bei ihnen die Kapillaren nach Anschneiden normal verhielten. V. Bernuth vermutete, daß sich verschiedene Krankheitsbilder unter dem Namen Hämophilie verbergen.

In der gleichen Zeit (1926) hat v. Willebrand die hämorrhagische Diathese auf den Aalandinseln beschrieben, die später zusammen mit R. Jürgens genauer analysiert wurde und als Thrombopathia v. Willebrand-Jürgens allgemein bekannt ist: Ein dominant vererbliches und sporadisch vorkommendes Blutungsübel, bei dem mehrere Thrombozytendefekte — bei normaler Plättchenzahl — herausgefunden wurden, wobei die Blutungszeit verlängert ist und positive Gefäßphänomene wie bei der Thrombopenie bestehen. Mit zunehmender

Differenzierung der Untersuchungsmethoden wurden dann andere Sonderformen mit den verschiedensten Kombinationen von Blutstillungsdefekten bekannt.

Seit 1955 haben Schulmann und Mitarbeiter ein Krankheitsbild als *Hämophilia vascularis* beschrieben, das weitgehend mit dem unseres Patienten übereinstimmt. Sie berichten über sieben Kinder mit ernststen Blutungen, vier Knaben und drei Mädchen aus fünf verschiedenen Familien. In zwei Fällen nehmen die Autoren sichere Bluterfamilien mit dominantem Erbgang an. Alle Kinder haben eine verlängerte Blutungszeit, normale oder fast normale Gerinnungszeit und dabei morphologische und funktionelle „Kapillarabnormitäten“, wobei die Kapillaren nicht imstande sein sollen, sich nach einem Trauma zu kontrahieren. Die Kinder haben normale Thrombozytenzahlen und -funktionen, sechs von ihnen weisen ein deutliches AHG-Defizit auf; demnach hat ein Patient lediglich einen Gefäßschaden. Der Serotoningehalt des Blutes war in zwei geprüften Fällen normal. Die Autoren bewerten den Gefäßschaden am stärksten und vermuten, daß im Plasma dieser Patienten weitere für die Gefäßkontraktion wichtige Stoffe fehlen und begründen diese Ansicht mit einem Therapieerfolg, den sie in einem Fall mit einer Frischbluttransfusion gehabt haben. Sie stellten danach für Stunden eine Normalisierung der Blutungszeit und des plasmatischen Gerinnungsdefektes fest. Mit ACTH hatten sie keinen therapeutischen Erfolg.

Eine fehlende adäquate Reaktion der Gefäße nach einem Trauma, wie sie v. Bernuth und Schulmann fanden, haben auch Hewlett und Haden bei vier Fällen von dominant erblicher Pseudohämophilie nachweisen können.

Interessant ist noch eine Mitteilung Schulmanns (Diskussion Quebeck 1955), wonach das gleiche Blutungsübel schon 1928 von Minot in Amerika bei mehreren Kindern beschrieben worden ist. Diese Kinder konnten bis zum Erwachsenenalter verfolgt werden, die meisten hatten jetzt keine Blutungsbereitschaft mehr. Solche Besserungstendenz mit zunehmendem Alter kommt auch bei der echten Hämophilie und bei der Thrombopathie vor.

Gross und Mammen haben in diesem Jahr in einem Bericht über weibliche Hämophilie zwei Bluterinnen ohne erbliche Belastung mit den gleichen Befunden wie unser Patient geschildert. Sie haben die Krankheit als *Angiohämophilie* (ebenso wie Koller) bezeichnet, was genauso gut die vorliegenden Schäden beschreibt, wie der Ausdruck *Haemophilia vascularis*. Illig, der ihre und unseren Patienten kapillarmikroskopisch untersucht hat, fand bei allen drei Kranken ganz ähnliche Befunde (mündliche Mitteilung von Herrn Dr. Illig).

Eine Zusammenstellung der meisten bisher veröffentlichten Fälle von Angiohämophilie (ungefähr 30) wurde gerade von Achenbach und Klesper veröffentlicht. Dabei teilen sie auch zwei eigene, ebenfalls weibliche Fälle mit. Von der einen Patientin soll die Schwester mit fünf Jahren an Nasenbluten gestorben sein; in der Familie der anderen waren bei Eltern, Vetter und Cousine, Blutungskrankheiten aber nicht bekannt. Die Autoren glauben wie Schulmann, daß das Leiden dominant erblich auftreten kann.

Außer diesen Mitteilungen, die unseren Beobachtungen weitgehend entsprechen, möchten wir auf einige andere Kombinationen von Blutstillungsstörungen hinweisen. So teilen Koch und Mitarbeiter eine Beobachtung, die sich über 20 Jahre bei einer Patientin erstreckte, als „Thrombopathie“ mit (verlängerte Blutungszeit, Thrombozytenfunktionsstörung, AHG-Mangel, normale Kapillarbefunde). Achenbach und Klesper untersuchten den Vater und vier Söhne einer Bluterfamilie mit „Angiohämophilie B“ (PTC-Mangel, Störungen der Retraktion, ohne pathologische Kapillarbefunde). Ganz ähnlich ist die Beschreibung eines sporadischen Bluters von Freudenberg und Oeri (PTC-Mangel und Defekt der Blutplättchen, keine pathologischen Gefäßzeichen).

Endlich sind auch komplexe Blutungsübel mit Störungen in allen drei Teilsystemen bekannt geworden. Quattrin hat sie sehr anschaulich als Thrombo-Teleangio-Plasmopathien bezeichnet. Einen solchen Fall haben Frischauf und Keibel vorgetragen.

Besonders interessant in diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der Nachuntersuchungen der Familien mit Thrombopathie auf den Aalandinseln,

die R. Jürgens und Mitarbeiter vor kurzem durchgeführt haben. Erstaunlicherweise fanden sie jetzt neben den bekannten Thrombozyten- und Gefäßstörungen auch einen plasmatischen Defekt, nämlich einen Mangel an Faktor VIII. Danach muß es sich bei der Thrombopathie jener Familien, durch die das Leiden überhaupt zuerst bekannt wurde, auch um eine solche komplexe hämorrhagische Diathese handeln, bei der Störungen in allen drei Teilvorgängen der Blutstillung gleichzeitig vorkommen können. Die erst jetzt erfolgte Feststellung des Mangels an einem plasmatischen Gerinnungsfaktor ist wohl auf methodische Gründe zurückzuführen.

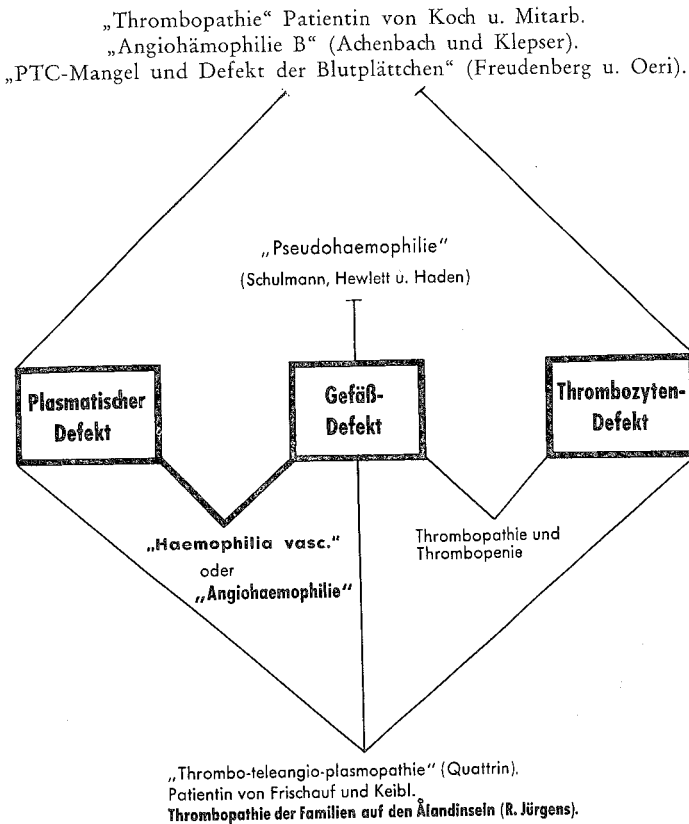


Abb. 2: Auf dem Schaubild sind die verwinkelten Verhältnisse von Defektkombinationen der einzelnen, oben beschriebenen hämorrhagischen Diathesen aufgetragen.

Besprechung

Die hämorrhagische Diathese unseres Patienten Udo K. läßt sich auf Grund übereinstimmender Symptome und Befunde als Haemophilia vascularis oder Angiohämophilie bezeichnen. In der Beurteilung, ob diese eine eigene

Krankheit darstellt, möchten wir jedoch noch zurückhaltend sein. Vielmehr scheint es, als ob unsere erste Diagnose Thrombopathie nicht unbedingt falsch war. Gerade die eben geschilderten neuen Befunde der Familien auf den Aalandinseln, bei denen auch ein Mangel an AHG vorliegt, legen es nahe, in der Thrombopathie die übergeordnete Krankheitseinheit zu sehen und in der Angiohämophilie nur eine Ausprägung mit geringer Symptomenzahl — was nicht gegen die Möglichkeit schwerster Verläufe sprechen soll — bei der bisher der Nachweis einer Thrombozytenstörung fehlt. Als solcher reicht bei unserem Patienten die zweimal beobachteten pathologischen Formveränderungen mit ausgeprägter Anisocytose nicht aus — wir sahen solche Veränderungen manchmal vorübergehend nach größeren Blutungen aus anderer Ursache — aber ein Verdacht auf Thrombozytenstörung bleibt doch bestehen.

In diesem Zusammenhang möchten wir erwähnen, daß R. Jürgens 1952 gezeigt hat, daß sogar die Thrombozyten von Hämophilen abnormal sind, was er durch Mischversuche von Bluter-Thrombozyten-Extrakten (Ultrazentrifuge) mit Normalplasma bzw. umgekehrt bei der Gerinnungszeitmessung feststellen konnte. Solche Untersuchungen mit den Thrombozyten der Angiohämophilie-Patienten, allerdings ohne Benutzung der Ultrazentrifuge, haben Gross und Mammen bei ihren und unserem Patienten durchgeführt (O'Brien), konnten dabei aber keine Funktionsstörungen beobachten.

Die gleiche Einstellung, in der Thrombopathie den umfassenderen Krankheitsbegriff zu sehen, bekunden auch Koch und Mitarbeiter in der oben erwähnten Arbeit. Ob alle angeführten Sonderformen dazugehören, können wir allerdings nicht genügend beurteilen.

Unterschiedliche Symptomkompositionen sowie oligo- und monosymptomatische Erscheinungsweisen sind aber bei vielen Krankheiten bekannt.

Auch vom ätiologischen Standpunkt besteht, soweit es beurteilbar ist, kein Unterschied zwischen Thrombopathie und Angiohämophilie. Schulman sowie Achénbach nehmen bei mehreren ihrer Patienten dominante Erblichkeit an, wie sie bei der Thrombopathie häufig bewiesen ist. Durch solchen Erbgang findet die relative Krankheitshäufung beim weiblichen Geschlecht eine Erklärung zum Unterschied zur geschlechtsgebundenen rezessiven Erblichkeit der echten Hämophilie. Bei sporadischem Auftreten muß allerdings, wie bei jeder hämorrhagischen Diathese eine symptomatische Form ausgeschlossen werden. Bei unserem Patienten ergab sich dafür aus der Vorgeschichte und den Befunden kein Anhalt.

Klinik und Pathogenese: Klinisch verläuft die Thrombopathie nicht anders als die Angiohämophilie. Es fällt zunächst eine dauernd gesteigerte Blutungsneigung auf (subkutane Hämatome, Haut- und Schleimhautblutungen), bei der es schubweise in bisher noch rätselhaftem ursächlichem Zusammenhang zu unstillbaren Blutungen kommt. Es ist also ein Blutungstyp, wie er einerseits bei der Thrombopenie und andererseits bei der Hämophilie charakteristisch ist. Für Patient und Arzt in gleicher Weise unheimlich ist dabei, die Unberechenbarkeit:

Keiner weiß, wann, warum und wie lange die Unstillbarkeit der Blutung besteht. Die bekannten spontanen Schwankungen im Ausmaß der Störungen, wie wir sie auch bei unserem Patienten sahen, reichen zur Erklärung allein nicht aus. Es wäre zu überlegen, ob fieberhafte Infekte durch Beeinträchtigung der Blut-Gewebs-Schranke sowie die Bluteiweißverschiebung hierbei eine Rolle spielen können.

Darüber hinaus ergibt die Pathogenese noch ein zweites Problem. Während die Schwerstillbarkeit einer vorhandenen Blutung durch Verzögerung der Blutthrombokinasenbildung gerinnungsphysiologisch verständlich zu sein scheint, kann damit die dauernd erhöhte Blutungsbereitschaft noch nicht erklärt werden. Es liegt nahe, dafür den Gefäßschaden verantwortlich zu machen.

Leider sind Definitionen und Untersuchungsmethoden der Gefäßschäden schwierig, oft uneinheitlich, und dazu die Befunde und Beurteilungen schwer objektivierbar. Das ist in der Materie begründet. Blut kann im Laboratorium in allen Fraktionen mit den schwierigsten Methoden untersucht werden, mit den lebendigen Gefäßen, aus denen es blutet, geht das nicht. Die anatomischen, funktionellen und nervösen, physikalischen und chemischen Bedingungen in und an den Gefäßen sind so mannigfaltig, daß die Beurteilung eines einzelnen pathologischen Befundes und seines pathogenetischen Wertes schier unmöglich erscheint, worauf übrigens auch K ü c h m e i s t e r deutlich hingewiesen hat.

Von manchen Forschern werden daher heute neue Wege gesucht, um die pathogenetische Beziehung zwischen dem gestörten Gerinnungsvorgang und der pathologischen Blutdurchlässigkeit der Gefäße zu klären. Viele klinische und experimentelle Beobachtungen sprechen dafür, im Gerinnungsvorgang nicht nur einen potentiellen, bei Verletzungen eintretenden, sondern außerdem noch einen permanenten physiologischerweise dauernd ablaufenden Mikrovorgang in den Gefäßen zu sehen.

Dieser soll vor allem am Randgebiet des Blutstromes an den Endothelien stattfinden und dort eine intakte Schutzschicht bilden. Nach der Vorstellung von C o p l e y handelt es sich um einen fibrinartigen Intimaüberzug, während L ü s c h e r einen Interzellularzement annimmt, welcher sich aus dem Eiweiß ständig zerfallender Thrombozyten bilden soll und wodurch immer die notwendigen gerinnungs- sowie gefäßaktiven Stoffe der Thrombozyten zur Verfügung gestellt werden sollen. Nach diesen Vorstellungen muß zwischen Blutstrom und Gewebe normalerweise eine doppelte Sperre angenommen werden: eine zellige = das Endothelkleid und eine homogene = die eben beschriebene Eiweißschicht (Thrombozyteneiweiß oder Fibrinogen). Diese kann bei plasmatischen oder thrombozytären Gerinnungsstörungen des Blutes nicht ausreichend gebildet werden, und so kann bei geringsten Anlässen, den sogenannten Mikro-Traumen, eine erhöhte Blutungsneigung die Folge sein, weil die Gefäßinnen-schutzschicht fehlt oder ungenügend ist. In periodischer Überlastung des permanenten und akzidentellen Gerinnungspotentials, wozu unter Umständen auch ein fieberhafter Infekt mit beiträgt, könnte weiterhin eine Ursache der unberechenbaren Schübe unstillbarer Blutungen gesehen werden. So betrachtet ist der Gefäß-

schaden kein primärer, sondern ein sekundärer, ein Folgezustand des Gerinnungsdefektes, der bei den kombinierten erblichen Blutungsübeln dann auch nicht genetisch erklärt zu werden braucht. Der Beweis solcher Vorgänge an den menschlichen Blutgefäßen ist bis heute jedoch noch nicht lückenlos erbracht. Vorstellungen dieser Art werden aber, soweit wir es beurteilen können, von vielen Forschern ernsthaft erwogen (Winterstein, R. Jürgens, Klima, Quattrin, Linke, Deutsch, Beller, Lasch und Roka).

Die Trennung in die einzelnen Teilvorgänge bei der normalen Blutstillung ist im Grunde nur eine künstliche, methodisch aber notwendige. Wie sehr ein Vorgang in den anderen greift und einer vom anderen abhängig ist, kann die Betrachtung der Angiohämphilie und der Thrombopathie lehren, wobei möglicherweise sogar durch die Störung eines Teilvorganges (wie bei der Angiohämphilie z. B. die Vorphase der Gerinnung) ein schädigender Einfluß auf die anderen Blutstillungsvorgänge (Gefäßabdichtung und -Kontraktion) ausgeübt werden kann. Therapeutisch gibt es wie bei den meisten genetisch bedingten Leiden außer der Augenblickshilfe mit Frischblut- und -Plasmatransfusionen sowie Lokalbehandlung heute noch kein Heilmittel für das Grundleiden. Dafür wäre eine weitere Aufklärung des Krankheitsgeschehens Voraussetzung, die sich unter anderem auch auf die Beziehung der gestörten Teilvorgänge der Blutstillung zueinander und dabei besonders auf die krankhafte Blutdurchlässigkeit der Gefäße richten müßte. Neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet können darüberhinaus auch für die Behandlung mancher symptomatischer und altersbedingter Blutungsübel (z. B. Morbus haemorrhagicus neonatorum u. a.) bedeutungsvoll sein.

Zusammenfassung

Es wird eine schwere hämorrhagische Diathese bei einem 4jährigen Jungen beschrieben, die sporadisch aufgetreten ist und schon über 2 Jahre verfolgt wird. Dabei ist die Blutungszeit immer extrem verlängert und ein Gefäßschaden sowie ein Mangel an AHG nachweisbar. Die Krankheit entspricht in Symptomen und Befunden der im Schrifttum als *Haemophilia vascularis* oder *Angiohämphilie* bezeichneten Krankheit, welche nach unseren Vorstellungen eine Sonderform der *Thrombopathia* v. Willebrand-Jürgens sein kann. Sie kommt wie diese als dominant erbliches Leiden vor und tritt auch sporadisch auf. Pathogenetisch lassen sich dabei heute weder die dauernd erhöhte Blutdurchlässigkeit der Gefäße, die zu der erhöhten Blutungsneigung führt, noch die Unberechenbarkeit der Schübe schwer stillbarer Blutungen durch die gerinnungsphysiologische Analyse allein befriedigend erklären. Abschließend werden neuere noch hypothetische Vorstellungen über den Einfluß von Gerinnungsdefekten auf

die pathologische Gefäßdurchlässigkeit wiedergegeben und für die Krankheit erwogen.

Summary

The severe hemorrhagic diathesis of a 4-year old boy is described. This is a sporadic case followed for more than two years. The bleeding time is extremely prolonged, vascular abnormality and low antihemophilic globulin content remain constant during the observation period. The clinical history and symptoms correspond to the published reports of vascular hemophilia or angiohemophilia which is, suggested to be a peculiar form of Thrombopathia, type v. Willebrand-Jürgens. Mendelian dominant as well as sporadic pattern is common to both diseases. It is however difficult to accept that the capillary abnormality and unexpected bleeding episodes can be explained by the observed clotting defect alone. A hypothesis of the influence of clotting-defect on permeability of the vessels for blood is suggested.

Résumé

Description d'une diathèse hémorragique grave chez un garçon de 4 ans, survenue sporadiquement et suivie pendant plus de 2 ans. Le temps de saignement reste extrêmement prolongé tout comme une déficience de la globuline antihémophilique et une anomalie vasculaire. La maladie correspond aux symptômes et données de l'hémophilie vasculaire ou angiohémophilie qui, à notre opinion, peut être une forme particulière de la Thrombopathie de Willebrand-Jürgens. Le caractère d'hérédité dominant aussi que sporadique est commun aux deux maladies. Du point de vue de la pathogénèse, il est difficile d'accepter que la diathèse hémorragique ni les épisodes imprévisibles d'hémorragie peuvent être expliquées exclusivement par les anomalies de la coagulation sanguine. Quelques hypothèses concernant l'influence des facteurs de la coagulation diminué sur le passage pathologique de sang par la barrière vasculaire sont formulées.

Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen haben wir einen weiteren Bluter-Patienten ausfindig gemacht. Bei ihm und dem Vater haben Gross und M a m m e n eine Angiohämophilie B festgestellt. Die Autoren berichteten darüber in Kopenhagen auf dem Internationalen Hämatologenkongreß 1957. Weitere Kasuistik ist bei K l e s p e r, R. und A c h e n b a c h, W.: *Thromb. Diath. haem.* 1: 223 (1957) und *Klin. Wschr.* 35: 1007 (1957), sowie D e u t s c h, E.: *Thromb. Diath. haem.* 1: 261 (1957) zu finden. Aus diesen Veröffentlichungen wird deutlich, daß die Diskussion über die umstrittene Zusammengehörigkeit von Angiohämophilie, Thrombopathie und Pseudohämophilie in vollen Fluß geraten ist. Hierfür können vielleicht die simultanen Untersuchungsverfahren auch dieser hämorrhagischen Diathesen von Bedeutung sein, bei denen versucht

wird, die Natur der Störungen durch gleichzeitige Gerinnungsanalyse, Kapillarfunktionsproben, Kapillarmikroskopie und Hautbiopsie genauer zu erfassen. Gross, Illig und Macher haben über solche in vorbildlicher „Team-Arbeit“ gewonnenen ersten Ergebnisse in ihrer Arbeit *Thromb. Diath. haem.* 1: 55, 234 (1957) berichtet.

Literatur

- (1) Achenbach, W. und Klesper, R.: „Angiohämphilie A und B.“ *Fol. hämatol. N. F.* 1: 251 (1957).
- (2) Beller, F. K.: „Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen.“ Barth, Leipzig, 1957.
- (3) Bernuth von, F.: a) „Über das Verhalten von Kapillaren bei Blutungsübeln“ *I. u. II. Klin. Wschr.* Nr. 17 (1925), Nr. 48 (1926); sowie *Münch. Med. Wschr.* 1136 (1926); sowie *Arch. Kinderheilk.* 76: 54 (1925). b) „Über Kapillarbeobachtungen bei Hämphilie und anderen hämorrhagischen Diathesen.“ *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 152: 321 (1926).
- (4) Copley, A. L.: „Neue Auffassungen über Hämorrhagie, Hämostase und Thrombose.“ *Ärztl. Forsch.* 11: I/114 (1957).
- (5) Deutsch, E.: Persönliches Gespräch.
- (6) Freudenberg, E. und Oeri, J.: „PTC-Mangel und Defekt der Blutplättchen.“ *Ann. Paediat.* 188 (1957).
- (7) Frischauf, H. und Keibl, E.: Diskussionsbeitrag in Jürgens-Deutsch: „Hämorrhagische Diathesen“. Springer, Wien, 1955, S. 124.
- (8) Gross, R. und Mammen, E.: „Zum Problem der weiblichen Hämphilie“. *Medizinische* 18: 680 (1957).
- (9) Hewlett, J. S. und Haden, R. L.: „Über 4 Fälle hereditärer Pseudohämphilie.“ *Cleveland Clin. Quart.* 15: 118 (1948), (referiert in *Kinderärztl. Praxis* 1949).
- (10) Jürgens, R.: a) „Pathophysiologie und Klinik der Thrombopathien“ in *Hämorrh. Diathesen*, Springer, Wien, 1955. b) „Die Blutplättchen und ihre Bedeutung für Blutungsneigung und Thrombusbildung.“ *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. LVIII. Kongr. Wiesbaden* 1952, S. 505.
- (11) Jürgens, R., Lehmann, W., Wegelius, O., Erikson, A. W., Hiepler, E.: „Mitteilung über den Mangel an antihämphilem Globulin bei der Aaländischen Thrombopathie“ (v. Willebrand-Jürgens). *Thromb. Diath. haem.* 1: 257 (1957).
- (12) Klima, R.: „Zur Pathophysiologie und Klinik hämorrh. Diathesen ohne Gerinnungsstörung“ in *Hämorrh. Diathesen*, Springer, Wien, 1955, S. 135.
- (13) Koch, Fr., Schultze, H., Schwiek, G., Klees, E., Kuntze, E.: „Zur Problematik der Thrombopathie Willebrand-Jürgens der Pseudohämphilie bzw. weiblicher Hämphilie.“ *Z. Kinderheilk.* 79: 449 (1957).
- (14) Koller, F.: zitiert nach Gross und Mammen.
- (15) Kückmeister, H.: „Klinische Funktionsdiagnostik“. Thieme, Stuttgart, 1955, S. 168.
- (16) Linke, A.: Diskussionsbeitrag in „Hämorrh. Diathesen“. Springer, Wien, 1955, S. 148.
- (17) Lüscher, E. F.: „Die physiologische Bedeutung der Thrombozyten.“ *Schweiz. med. Wschr.* 86: 345 (1956).
- (18) Minot, G. R.: zitiert nach Schulmann, 1955. (*Amer. J. Med. Sci.* 175: 301 [1928]).
- (19) Quattrin, N.: Diskussionsbeitrag in „Hämorrh. Diathesen“. Springer, Wien, 1955, S. 60 und 61.
- (20) Schulmann, T., Smith, C. H., Erlandson, M., Fort, E.: a) „Vascular Hemophilia“. *Amer. J. Dis. Child.* 90: 483 (1955). b) *Internat. Congress of Paediatrics* Kopenhagen, 1956. c) *Pediatrics* 18: 347 (1956), (referiert in *Dtsch. Med. Wschr.* 82: 301 [1957]).
- (21) Willebrand von, E.: zitiert nach R. Jürgens.
- (22) Winterstein, A.: „Zur Biochemie der Gerinnungsfaktoren“ in *Hämorrh. Diathese* Springer, Wien, 1955, S. 158.