Deutsche Medizinische Wochenschrift

Begründet von Dr. Paul Börner

HERAUSGEBER:

Geh. San.-Rat Prof. Dr. Schwalbe

Berlin-Charlottenburg, Schlüterstr. 53

VERLAG:

GEORG THIEME · LEIPZIG

Antonstraße 15

Nr. 37

BERLIN, DEN 12. SEPTEMBER 1918

44. JAHRGANG

Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Gießen.
(Direktor: Prof. Voit.)

Ueber hämorrhagische Diathesen.¹⁾

Von Prof. Dr. Wilhelm Stepp, Oberarzt der Klinik.

M. H.! Unter hämorrhagischer Diathese verstehen wir eine Gruppe von Krankheitsbildern, die durch Blutungen in die verschiedensten Organe und durch Neigung zu solchen Blutungen charakterisiert sind.

Wir wollen uns hier vornehmlich mit den als selbständige Erkrankungen auftretenden Formen der hämorrhagischen Diathese beschäftigen, und ich brauche wohl nicht zu betonen, daß ich im Rahmen eines einfachen Vortrags nur eine Schilderung in großen Umrissen geben kann und daß meine Ausführungen nicht den Anspruch auf Vollständigkeit machen wollen.

Unter den hämorrhagischen Diathesen nimmt die **Hämophilie** eine Sonderstellung ein, da sie eine Diathese im wahrsten Sinne des Wortes darstellt. Es handelt sich hier um eine angeborene, besondere Beschaffenheit des Blutes, der Blutgefäße, vielleicht auch der Gewebe, bei der die Bezeichnung Krankheit eigentlich nicht angebracht ist. In neuerer Zeit hat die Hämophilie wieder besondere Beachtung erfahren, und zwar nicht nur vom Standpunkte der pathologischen Physiologie aus, sondern auch in Hinsicht auf die merkwürdigen Gesetzmäßigkeiten, denen ihre Vererbung unterliegt. Die Hämophilie befällt fast ausschließlich die männlichen Glieder einer Familie, die weiblichen bleiben in der Regel verschont. Während nun aber in der Regel die Nachkommen von männlichen Blutern vollkommen normal sind, taucht bei den Söhnen der selbst verschont bleibenden Frauen die Störung wieder auf, mit anderen Worten, in Bluterfamilien wird die Diathese durch die selbst meist gesund bleibenden Frauen weitervererbt. Man könnte also sagen: wenn die weiblichen Mitglieder von Bluterfamilien von der Fortpflanzung ausgeschlossen werden, muß die verhängnisvolle Anlage verschwinden.

In den letzten Jahrzehnten hat man sich, wie ich bereits andeutete, eingehend vom Standpunkte der Vererbungslehre mit der Hämophilie beschäftigt und von mehreren Bluterfamilien Stammbäume aufgestellt. Ein ganz ähnliches Verhalten wie bei der Hämophilie zeigt sich bei der Vererbung zweier anderer angeborener Störungen, der Hemeralopie, der Nachtblindheit, und des Daltonismus, der Farbenblindheit.

Das Wesen der Hämophilie ist also die schon in frühester Kindheit sich zeigende Neigung zu Blutungen. Das geringste Trauma ruft eine Blutung hervor. So treten ohne erkennbare Ursachen an allen möglichen Stellen des Körpers, in die Haut, die Muskulatur, die Gelenke Blutungen auf. Kommt es zu einer Kontinuitätstrennung an der Haut oder an den Schleimhäuten, so kann die Blutung lebensbedrohenden Charakter annehmen. Es ist selbstverständlich, daß man bei Hämophilen, wenn irgend möglich, operative Eingriffe unterläßt, und zwar vorzugsweise solche Eingriffe, bei denen die Blutstillung an sich oft auf Schwierigkeiten stößt. Dies gilt insbesondere für Zahnoperationen. Obwohl ihre Gefährlichkeit bei Blutern den Ärzten hinlänglich bekannt ist, kommen doch hin und wieder unglückliche Zufälle vor.

¹⁾ Vortrag in stark gekürzter Form, gehalten in der Gießener Medizinischen Gesellschaft am 8. V. 1918.

Vor kurzem haben wir einen derartigen Fall gesehen, bei dem im Anschluß an eine vom Zahnarzte vorgenommene Zahnextraktion eine tödliche Blutung auftrat.

Welche Faktoren die Entstehung der Hämophilie bedingen, ist ganz unklar. Verwandtschaft der Ehegatten scheint von Bedeutung zu sein, worauf auch die Tatsache hindeutet, daß gerade in abgelegenen Dörfern, in Gebirgstälern, wo häufig Verwandtenheiraten vorkommen, die Hämophilie beobachtet worden ist.

M. H.! Soviel zur Hämophilie, bei der es sich, wie noch einmal betont sein möge, um eine angeborene, das ganze Leben hindurch andauernde Eigentümlichkeit handelt. Wir kämen nun zur Besprechung einer anderen Form der hämorrhagischen Diathese, über deren Entstehung wir in den letzten zehn Jahren durch die ausgezeichneten experimentellen Arbeiten der norwegischen Forscher Holst und Frölich wichtige Aufschlüsse erhalten haben, des **Skorbuts**. Hier handelt es sich um eine richtige Krankheit, die sich unter dem Einfluß einer einseitigen Ernährung entwickelt.

Die früher aufgestellten Theorien, die eine Intoxikation oder eine Infektion annahmen, konnten der Kritik nicht standhalten, immer wieder trat der Ernährungsfaktor in den Vordergrund. Als vollends Holst und Frölich in großen Versuchsreihen an Meeresschweinchen zeigten, daß bei ihnen jede einseitige Zerealien-nahrung, gleichgültig, ob es sich um Hafer, Gerste, Mais usw. handelte, eine mit dem Skorbut des Menschen in allen Einzelheiten übereinstimmende Krankheit hervorruft, war auch für die Betrachtung des menschlichen Skorbuts eine sichere Grundlage gegeben. Und in der Tat, es lagen bereits Beobachtungen vor, aus denen hervorgeht, daß auch beim Menschen bei einseitiger Brotnahrung Skorbut auftritt. Ich verweise hier auf die Arbeit der norwegischen Forscher.

Nach alledem kann kein Zweifel darüber sein, daß die Entstehung des Skorbuts auf das Fehlen gewisser lebenswichtiger Stoffe in der Nahrung zurückzuführen ist, Stoffe, die in den Getreidesamen fehlen, dagegen reichlich in den frischen Gemüsen enthalten sind. Diese unentbehrlichen Stoffe, über deren chemische Konstitution wir uns bisher keine richtige Vorstellung zu machen vermögen, sind gegen gewisse physikalische und chemische Einflüsse wenig widerstandsfähig. Eintrocknen und langdauerndes Erhitzen zerstören bzw. schädigen sie. So kann man leicht verstehen, daß eine Nahrung, die vorwiegend aus Brot, aus konserviertem Fleisch, konservierten Fischen und sonstigen Konserven besteht, unter Ausschluß von frischen Gemüsen, dem Auftreten von Skorbut Vorschub leistet. In der Tat ist auch während dieses Krieges unter derartigen Ernährungsbedingungen im Heere Skorbut aufgetreten, besonders bei den österreichisch-ungarischen Truppen.

Sie werden wohl alle gelesen haben, m. H., daß auch auf dem Hilfskreuzer Wolf, der durch seine vierzehnmonatigen Kreuzfahrten in allen Meeren der Welt ohne irgendeinen Stützpunkt Bewunderung bei allen Kulturmenschen hervorgerufen hat, Skorbut sich gezeigt hat und daß diese Tatsache mit ein Grund für das Schiff gewesen ist, früher die Heimat aufzusuchen.

Die ätiologische Therapie des Skorbuts — nämlich die Darreichung der betreffenden lebenswichtigen Stoffe in Form von grünen Gemüsen, frischem Fleisch usw. — ist von vollem Erfolg.

M. H.! Das Bestimmende für die Entstehung des Skorbuts ist also zweifellos die einseitige Nahrung, in der gewisse unent-

behrliche Stoffe (Vitamine nach Funk, akzessorische Nährstoffe nach Hofmeister) fehlen.

Damit soll aber nicht gesagt sein, daß nicht andere Momente die Entwicklung des Skorbut begünstigen können, wenn das Moment der fehlerhaften Ernährung gleichzeitig gegeben ist. Bei den Vitaminen oder akzessorischen Nährstoffen handelt es sich offenbar um weitverbreitete, an das lebende Protoplasma der tierischen und pflanzlichen Zellen gebundene Substanzen. Bei schweren fieberhaften und erschöpfenden Krankheiten dürfen wir mit Veränderungen im Zellprotoplasma rechnen. Ich erinnere Sie nur an die chemisch nachweisbare Verminderung gewisser primärer Zellbestandteile, die sich regelmäßig im Blute finden, wie das Cholesterin, das bei hohem Fieber vielfach stark absinkt. So können wir uns ohne weiteres vorstellen, daß ein durch Krankheiten geschwächter Körper mit geschädigtem Protoplasma bei einseitiger Ernährung viel leichter erkranken wird, als ein auf der Höhe seiner Leistungsfähigkeit stehender. Und wir werden es nur natürlich finden, wenn bei der Erkrankung an Skorbut Aerzte noch vielfach das Vorausgehen einer akuten Erkrankung ganz besonders betonen.

Umgekehrt prädisponiert der Skorbut zu allen möglichen Infektionskrankheiten. Aschoff und Koch wiesen neulich darauf hin, daß die Phthise, die Dysenterie, die Diphtherie die wichtigsten Nachkrankheiten des Skorbut sind. Im übrigen stellen sie sich in ihrer Auffassung ganz auf den Boden der hier von mir vertretenen Anschauungen.¹⁾ Auf die **Barlowsche Krankheit**, die nichts anderes ist als der Skorbut der Kinder und deshalb auch als infantiler Skorbut bezeichnet wird, will ich hier nicht eingehen.

M. H.! Das Krankheitsbild, dem ich heute eine etwas eingehendere Besprechung widmen möchte, die **Purpura haemorrhagica** oder der **Morbus maculosus Werlhofii**, ist in manchen Fällen vom Skorbut nur schwer abgrenzbar. Aber während dieser nur manchmal sporadisch, meist jedoch endemisch oder epidemisch auftritt, erscheint die Purpura haemorrhagica immer nur in vereinzelten, alleinstehenden Fällen. Die Lokalisation der Blutungen, ihre Schwere, die außerordentlich verschieden sind, lassen es, schon der leichteren Verständigung wegen, wünschenswert erscheinen, bei der Purpura haemorrhagica verschiedene Formen zu unterscheiden. Ueber die einfachste Form der Purpura, die Purpura simplex, die ohne schwerere Erscheinungen in kurzer Zeit abheilt, kann ich rasch hinweggehen. Wenn das Krankheitsbild sich mit Gelenkerscheinungen kompliziert, dann sprechen wir von Purpura rheumatica oder Peliosis rheumatica. Es bestehen hier heftige Gelenkschmerzen, manchmal mit Gelenkschwellungen verbunden, und merkwürdigerweise sind die Hautblutungen gerade im Bereiche der Gelenke am dichtesten. Vor etwa 2½ Jahren haben wir einen besonders lehrreichen Fall von Peliosis rheumatica gesehen.

Bei ihm trat wiederholt ein Rezidiv mit ausgesprochenem Herpes labialis und Milztumor auf, daneben bestand eine hämorrhagische Nephritis mit Blutdrucksteigerung und Herzhypertrophie. Der Patient hat sich neulich wieder vorgestellt. Eine Blutdrucksteigerung bestand nicht mehr, dagegen enthielt der Urin noch immer Eiweiß. Ob es sich hier um eine Ausheilung der Nephritis „mit Defekt“ im Sinne Volhards handelt, würde nur eine längere Beobachtung zu entscheiden erlauben. Bei dem Patienten lag die infektiöse Aetiologie klar zutage. Es war aber nicht möglich, einen Erreger zu züchten. Ich impfte damals auf den Vorschlag des damaligen Direktors des Hygienischen Instituts, Herrn Prof. Dr. Paul Schmidt, das Blut auf eine sehr große Menge Bouillon, nämlich 20 ccm Blut auf 500 ccm Bouillon. Es trat jedoch kein Wachstum von Mikroorganismen ein, ebensowenig wie bei der Verimpfung des Urins.

M. H.! Ich käme nun zu einer anderen Form der Purpura, die eine viel ernstere Erkrankung darstellt als die bisher geschilderten, nämlich zur Purpura haemorrhagica. Hier beherrschen schwere Schleimhautblutungen das Krankheitsbild. Neben den Blutungen in die Haut treten schwere Blutungen aus der Nase, aus den Zähnen, dem Darm, unter Umständen Nierenblutungen auf, sodaß oft in wenigen Stunden eine lebensbedrohende Anämie sich entwickelt. Ganz gewöhnlich finden sich dabei mäßige Fieberbewegungen. Hier heißt es, aktive Therapie treiben und die Blutungen unter allen Um-

ständen zum Stehen bringen! Wir werden später darauf noch ausführlich zu sprechen kommen. Diese schwere Form der Purpura ist glücklicherweise eine verhältnismäßig seltene Erkrankung. Gelingt es, die bedrohlichen Blutungen erst einmal zum Stehen zu bringen, so geht die Neigung zu den Blutungen in der Regel sehr rasch zurück, wenigstens haben wir diese Erfahrung immer gemacht.

Neben den bisher besprochenen Formen hat Henoch noch zwei sehr selten vorkommende Formen, die sogenannte Purpura abdominalis und die Purpura fulminans, beschrieben. Ich will hier auf sie nicht eingehen.

M. H.! Wenn ich nun noch kurz im Zusammenhang auf die Frage der Aetiologie der Purpura eingehen darf, so wäre zunächst bezüglich der mit Gelenkerscheinungen einhergehenden Form, der Peliosis rheumatica, zu betonen, daß an dem Vorliegen einer Infektion nicht gezweifelt werden kann, wenn es sich auch sicher nicht um eine bestimmte einheitliche Infektion handelt. Weniger klar liegen die Verhältnisse bei der Purpura simplex und bei der Purpura haemorrhagica. Nun fiel uns schon vor Jahren auf, daß bei Patienten mit Purpura recht häufig tuberkulöse Veränderungen an den Lungen nachweisbar sind. Wir haben seitdem regelmäßig darauf geachtet und konnten unsere Beobachtungen auch weiterhin bestätigen.

Ganz kürzlich sahen wir einen Fall von schwerster Purpura haemorrhagica bei progredienter Phthise. Es gelang durch energische Anwendung all der Maßnahmen, die, wie wir später sehen werden, bei den schweren Blutungen der hämorrhagischen Diathese vielfach vollen Erfolg zeigen, sowohl die Haut- wie die Schleimhautblutungen zum Verschwinden zu bringen; einige Wochen später starb der Patient an seinem Lungenleiden.

Bisher hatte die Tuberkulose nicht zu den Krankheiten gezählt, in deren Verlauf hin und wieder die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese auftreten. Zu dem Moment der chronischen Infektion muß noch etwas anderes hinzukommen. Könnte man auch hier, ähnlich wie beim Skorbut, an einen Ernährungsfaktor denken? Zum mindesten ist der Gedanke diskutierbar.

Wir wissen, daß bei der beträchtlichen Appetitlosigkeit der Phthisiker die Ernährung unter Umständen recht einseitig geschieht, und zwar gerade bei denjenigen, die sich nicht als richtig krank betrachten und ihrem Beruf nachgehen. Der bettlägerige Phthisiker, der die bei Lungenkranken übliche, reichlich Milch, Butter und Eier enthaltende Diät bekommt, gerät freilich nicht in die Gefahr, einseitig ernährt zu werden. Daß jedoch unter gewissen Umständen selbst in einem Krankenhaus unter den Augen des Arztes eine richtige Ernährungs-krankheit auftreten kann, beweist ein kürzlich von Morawitz beobachteter Fall von Skorbut, den er in einem Aufsatz über wahren und falschen Skorbut mitteilt. Was uns immer wieder an die Möglichkeit eines alimentären Einflusses bei der Purpura zu denken mahnt, ist die Tatsache, daß zwischen manchen Purpurafällen und dem Skorbut kaum eine Grenze zu ziehen ist. Auch bei der Purpura besteht oft eine schwere Entzündung des Zahnfleisches, wenn auch die für den Skorbut charakteristische Nekrose, die zum Ausfall der Zähne führt, nicht vorhanden ist.

Es ist vielfach üblich, bei der Purpura möglichst reichlich frische Gemüse, Zitronensaft usw. zu verordnen, lauter Dinge, mit denen man beim Skorbut so ausgezeichnete Erfolge erzielt. Bei jenem Kranken mit den schwersten Blutungen, von dem ich eben berichtete, habe ich nach dem Vorgang von Freise, der bei einem schwer barlowkranken Kind unter Beibehaltung der Barlow-erzeugenden Diät durch Darreichung von frischem Rübensaft völlige Heilung erzielte, gleichfalls frischen Rübensaft gereicht. Der Patient nahm davon zweimal im Tag 150 bis 200 ccm, ohne Widerwillen zu äußern. Gewiß werde ich nicht behaupten, daß das rasche Verschwinden der Purpura ein Beweis für die Wirksamkeit des Rübensaftes sei, aber man wird allen Grund haben, in Zukunft in ähnlichen Fällen weitere Versuche damit zu machen.

Sie sehen, m. H., auf diesem Gebiete gibt es noch viel, das der Klärung bedarf.

Ich wende mich nunmehr zu dem Symptom, das die verschiedenen Formen der hämorrhagischen Diathesen miteinander verbindet, nämlich dem der erschwerten Blutgerinnung. Wir kämen damit zu dem Problem der Blutgerinnung überhaupt, das die Physiologen jahrzehntelang ganz be-

¹⁾ Bezüglich der abweichenden Anschauungen von Röhmann verweise ich auf meine Zusammenstellung in den Ergebnissen der Inneren Medizin u. Kinderheilkunde 15. 1917 S. 257.

sonders beschäftigt hat. An die berühmten Studien Alex. Schmidts über fibrinogene und fibrinoplastische Substanz schlossen sich die wichtigen Untersuchungen von Arthus und Pages sowie von Hammarsten über die Rolle der Kalksalze bei der Blutgerinnung.

M. H.! Ich muß darauf verzichten, Ihnen die Einzelheiten der zum Teil recht interessanten Arbeiten zu diesen Fragen auseinanderzusetzen, und will Ihnen kurz unsere heutigen wesentlichsten Grundanschauungen über die Blutgerinnung schildern. Im strömenden Blute haben wir erstens die Vorstufe des Fibrins, das Fibrinogen, wir haben zweitens im Blute stets die genügende Menge von Kalksalzen, und drittens haben wir eine Vorstufe des Fibrinferments, aus der unter Mitwirkung einer weiteren, im fließenden Blute in der Regel nicht vorhandenen, Substanz das wirksame Ferment entsteht. Man hat die Vorstufe des Fibrinferments oder des Thrombins Thrombogen und seinen Aktivator Thrombokinese (Morawitz) genannt. Die Thrombokinese stellt, wie Morawitz zeigen konnte, ein allgemeines Protoplasmaprodukt dar und findet sich daher reichlich in allen Gewebssäften. Bei der spontanen Blutgerinnung wird die Thrombokinese offenbar in reichlicher Menge von den Blutplättchen abgegeben. Ihre aktivierende Wirkung auf das Thrombogen kann nur in Gegenwart von Kalksalzen erfolgen, sodaß also für die Bildung des Fibrinferments nötig ist: 1. das Thrombogen, 2. Kalksalze, 3. Thrombokinese. Als vierter notwendiger Faktor ist die Berührung mit benetzbaren Fremdkörpern zu erwähnen; das geht überzeugend aus den Versuchen von Bordet und Gengou hervor. Ist erst einmal Fibrinferment gebildet, dann sind die Kalksalze überflüssig.

Sie sehen, m. H., die Verhältnisse liegen nicht ganz einfach, und sie würden außerordentlich kompliziert, wenn wir auch auf die gerinnungshemmenden Substanzen eingehen wollten.

Ich bin etwas ausführlicher auf diese Dinge zu sprechen gekommen, weil sie so außerordentlich wichtig sind für die Therapie der Blutungen bei der Purpura. Wir sehen, daß hier der normale Gerinnungsvorgang sich nicht in der gewünschten Weise vollziehen will. Die Blutgerinnung, die man heute mittels des Bürkerschen Apparats einwandfrei bestimmen kann, ist bei der Purpura haemorrhagica meist erheblich verlängert.

Bei dem zuletzt erwähnten Patienten mit Tuberkulose, der an so schweren Blutungen litt und bei dem wir am vierten Tage nach der Aufnahme, als es ihm schon besser ging, die Gerinnungszeit bestimmten, fanden wir sie noch immer deutlich verlängert. Sie betrug, statt wie normalerweise 4—5, über 6 Minuten.

Bei sonst gesunden Menschen gerinnt das Blut nach schweren Blutverlusten abnorm rasch, z. B. nach 1—2 Minuten, was als eine für den Körper höchst zweckmäßige Schutzeinrichtung aufgefaßt werden kann. Und hier ist trotz des vorausgegangenen schweren Blutverlustes die Gerinnungszeit noch länger als normal!

M. H.! Es ist also gar kein Zweifel — darin stimmen alle Autoren, die sich mit diesen Fragen beschäftigt haben, überein —, daß in dem verwinkelten Vorgang der Gerinnung bei den hämorrhagischen Diathesen Störungen bestehen.

Die nähere Analyse hat es wahrscheinlich gemacht, daß ein Mangel an Thrombokinese vorliegt, welche Anschauung auch von Sahli vertreten wird. Doch das scheint, soweit man jetzt sieht, nicht das allein Entscheidende zu sein. In neuester Zeit sind wiederum bemerkenswerte Arbeiten zu dem Problem der Blutgerinnung erschienen, die vielleicht geeignet sind, uns wichtige Fingerzeige zu geben. Bordet und Delange sowie Zak wiesen zuerst auf die Bedeutung der Blutlipide für die Gerinnung hin. Entfernt man aus dem Blutplasma alle ätherlöslichen Substanzen, so wird es ungerinnbar. Zusatz von Blutlipiden erteilt ihm die Gerinnbarkeit wieder. Diese Feststellungen erinnern an die zymoplastischen, in Alkohol löslichen Substanzen A exander Schmidts. M. H.! Sie werden vielleicht fragen: in welchen Beziehungen stehen nun die Blutlipide zu dem vorhin erwähnten Thrombogen und zu Thrombokinese? Darauf kann ich Ihnen leider noch keine bündige Antwort erteilen, immerhin aber soviel sagen: Die lipoiden Substanzen des Blutes, ohne die eine Gerinnung nach Zak nicht möglich ist, bestehen aus Stoffen von Lezithincharakter und aus Cholesterin bzw. Cholesterinestern. Diese sind im Plasma des Gesunden stets in etwa gleich großen Mengen enthalten. Bei allen möglichen Krankheiten können sie in ihren Werten von der Norm erheblich abweichen. Ich habe vor Jahren das Lezithin des Blutes bei verschiedenen Krankheiten bestimmt und beträchtliche Unterschiede gefunden, so bei einem Fall von chronischer Nephritis einen abnorm niedrigen Wert; und Untersuchungen aus letzter Zeit

über den Gehalt des Blutes an Cholesterin haben gleichfalls beträchtliche Differenzen ergeben. Bei einem Patienten mit schwerster Purpura fand ich einen deutlich erniedrigten Cholesterinwert von 0,09% (statt 0,14—0,16% in der Norm). Unlängst hat Stuber zeigen können, daß das wirksame Prinzip der Thrombokinese gleichfalls ätherlöslich ist. Ein aus Leber hergestelltes, reichlich Thrombokinese enthaltendes Pulver verlor durch Aetherextraktion auch seine Fähigkeit, das Thrombogen zu aktivieren, während das die Lipide enthaltende Aetherextrakt stark wirksam war. Nach Stuber sind nicht sowohl die Lipide selbst als die in ihnen vorhandenen Fettsäureradikale wirksam.

M. H.! Sie sehen hier überall neue Ausblicke. Aber wir wollen uns von diesen im Augenblicke mehr theoretisch interessanten Fragen nun der praktischen Therapie zuwenden. Wie vermögen wir die schweren Blutungen bei der Purpura zu beeinflussen oder, richtiger gesagt, wie vermögen wir die Gerinnung des Blutes zu befördern? Da uns von einer Verarmung des Blutes an der gerinnenden Substanz selbst, dem Fibrinogen, nichts bekannt ist, so kämen für unsere Erwägungen die an der Bildung des Fibrinferments in erster Linie beteiligten Faktoren in Frage: das Thrombogen, die Thrombokinese und die Kalksalze. Beginnen wir mit den letztgenannten. Von Wright zuerst empfohlen, hat sich das Calcium chloratum in der Therapie der Blutungen eingebürgert, trotzdem seine Wirksamkeit lange Zeit nicht streng bewiesen war. Wir haben keine Anhaltspunkte dafür, daß im Blute von Hämophilen oder Purpurakranken der Kalkgehalt vermindert ist. Wie dem auch sei, heute liegt eine Reihe von Beobachtungen vor, aus denen der gerinnungsbeschleunigende Einfluß der Kalksalze bewiesen wird (Müller und Saxl). Freilich tritt die Wirkung erst einige Zeit nach ihrer regelmäßigen Zufuhr zutage. Von einer sich im Augenblick geltend machenden Gerinnungsbeschleunigung kann nicht die Rede sein.

Wir kämen nun zu der Frage, ob man vielleicht durch Zufuhr von Thrombokinese, an der, wie man annimmt, bei der Purpura ein Mangel besteht, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes begünstigen könnte. Die Thrombokinese ist Bestandteil jeglichen Protoplasmas, und es müßte demnach frischer Gewebssaft, auf die blutende Wunde gebracht, die Gerinnung erheblich beschleunigen. M. H.! Dieser Gedanke ist verwirklicht in dem von Kocher und Fonio angegebenen Koagulen. Wir haben das Präparat gleich, nachdem es von der Firma in den Handel gebracht worden war, bei den in Frage kommenden Fällen regelmäßig verwendet und waren mit der Wirkung recht zufrieden. Die besten Dienste tat es uns bei den schweren Blutungen aus der Nase bei Purpura. Ich erinnere mich noch, wie wir früher bei derartigen Blutungen oft gänzlich ratlos waren, wenn trotz gründlichster Tamponade der Nase mit Watten-tampons, die in Ferripyrin gerollt waren, das Blut dauernd weitertropfte. Jetzt tauchen wir Tampons in Koagulenlösung und erzielen damit in der Regel eine sehr schnelle Blutstillung.

M. H.! Das Koagulen ist zunächst gedacht gewesen als ein Mittel zur lokalen Blutstillung. Später wurde es auch subkutan und intravenös gegeben. Wenngleich bei der letzteren Anwendungsart vorübergehend bedrohliche Erscheinungen beobachtet worden sind, so wird man in verzweifelten Fällen doch zu ihr greifen dürfen. Ungefähr um die gleiche Zeit, in der Kocher und Fonio ihr Koagulen darstellten, beschäftigte sich Fischl im Laboratorium von Wiechowski in Prag mit Studien über die Wirkung von Organextrakten. Dabei fiel ihm die außerordentlich stark gerinnungsbeschleunigende Wirkung von Extrakten aus Lunge auf. Auf seinen Vorschlag bringen die Luitpoldwerke in München ein solches Extrakt unter dem Namen Clauden in den Handel. Es wird allenthalben sehr gelobt, ist aber nur für die lokale Blutstillung zu gebrauchen, da bei seiner überaus starken Wirkung eine intravenöse Einverleibung von den bedenklichsten Folgen sein dürfte.

Auch dieses Präparat besteht, ebenso wie das Koagulen, in der Hauptsache aus Lipoiden. Nun hat neuerdings Hirschfelder ein fast reines Lipoidpräparat zur Blutstillung empfohlen, das nach seiner ganzen Darstellungsweise wohl ein Kephallinderivat sein muß.

M. H.! Wir sehen vorläufig in die Chemie der Blutgerinnung noch nicht klar genug hinein. Aber daß die Lipide dabei

eine große Rolle spielen, darf jetzt wohl schon als ziemlich sicher betrachtet werden.

M. H.! Es ist selbstverständlich, daß man bei der Frage, wie man die Gerinnung des Blutes beschleunigen kann, auch an das Blut eines Gesunden gedacht hat. Wenn es frisch entnommen und defibriniert ist, enthält es fertiges Fibrinferment. Und wo dieses vorhanden ist, muß bei Anwesenheit von Fibrinogen Gerinnung eintreten. Also frisches Blut oder Serum von Gesunden wird man zur wirksamen lokalen Blutstillung immer verwenden können. Anders ist es bezüglich der intravenösen Verwendung. Hier hat man früher, als man bei schweren Anämien Blut transfundierte, schwerste Zufälle mehrmals mit tödlichem Ausgang eintreten sehen. Das ist ja verständlich, da durch die Injektion von Fibrinferment intravaskuläre Gerinnungen in großem Umfange eintreten können. Dagegen kann man subkutan frisches Blut oder Serum unbedenklich geben. Besonders von Weil wurden die Seruminjektionen sehr empfohlen. Ich selbst habe frisches Blut wiederholt verwendet, allerdings ohne sicheren Erfolg. Gänzlich zwecklos dagegen ist es, Serum, das tagelang gestanden hat, also etwa Diphtherieheilserum oder dergleichen, zu geben. Wie Morawitz nachgewiesen hat, geht das Thrombin bei längerem Stehen in eine unwirksame Form, das Metathrombin, über, und auch die Thrombokinese geht zugrunde.

Als sehr wirksam bei Blutungen haben sich auch die von den Velden empfohlenen intravenösen Injektionen von hypertonischen Kochsalzlösungen (5 oder 10% in einer Menge von 5–10 ccm) bewährt.

Von den Velden stellt sich vor, daß die Einspritzung hyper-tonischer Lösungen gefolgt ist von Einschleusen von Gewebswasser in die Blutbahn, und glaubt, daß hierbei Thrombokinese in reichlicher Menge mitgeführt werde. Bei seinen Versuchen ist jedenfalls eine Abkürzung der Gerinnungszeit nicht zu verkennen.

M. H.! Ein viel bei Blutungen angewendetes Mittel ist ferner die Gelatine. Auch sie wurde lange Zeit, bevor ihre Wirkung ganz sicher stand, ganz allgemein verwendet. Neuerdings ist von Grau, an der Hand von Blutgerinnungsbestimmungen, einwandfrei ihre Wirkung dargetan worden. Aber auch hier, m. H., macht sich der Einfluß erst nach acht Stunden und länger geltend. Eine plötzliche Blutstillung dürfen Sie sich also nach Gelatineinjektion — am besten in Form der Gelatina sterilisata (Merck) — nicht versprechen. Aber auch per os kann man die Gelatine sehr gut verordnen, und sie wirkt hier, wenn man sie längere Zeit hindurch verabreicht, ganz ausgezeichnet.

Das beweist Ruedigers höchst merkwürdiger Patient, der an einem Aortenaneurysma litt und, auf den Rat seines Arztes, Gelatine zu nehmen, auf eigene Faust während 1½ Jahren 36–40 g Gelatine täglich verzehrte. Er hatte, als Ruediger ihn untersuchte, in der genannten Zeit etwa 20 kg Gelatine sich zugeführt. Und nun das Merkwürdige! Bei einer Blutentnahme zur Anstellung der Wa R. gerann das Blut so rasch, daß es kaum möglich war, genügend Blut zu erhalten. Eine Zählung der Blutkörperchen war unmöglich, da das Blut in der Kapillare sofort gerann.

M. H.! Diese Beobachtung ist sehr wichtig. Sie zeigt erstens, daß unter dem Einfluß lange andauernder und reichlicher Gelatinezufuhr die Blutgerinnungszeit sich in einer bis dahin ungeahnten Weise verkürzen kann. Zweitens läßt sie erkennen, welche große Gelatinedosen anstandslos vertragen werden können.

An Stelle der gewöhnlichen Gelatineinjektionen kann man auch ein von Müller und Saxl empfohlenes Gelatinepräparat verwenden, das Calcium chloratum in physikalischer Bindung enthält. Das ist die sogenannte Kalzine (Merck). Ein Nachteil dieser Medikation sind die fast regelmäßig auftretenden, sehr erheblichen Schmerzen und Temperatursteigerungen.

Auf die Mittel, deren Wirkung auf Gefäßkonstriktion beruht, brauche ich wohl nicht einzugehen. Die Nebennierenpräparate, besonders das synthetische Suprarenin, kommen nur für die lokale Anwendung in Frage, die Hydrastininpräparate werden innerlich und subkutan gegeben. Wir dürfen zwar nicht vergessen, daß sie auf den Gerinnungsprozeß des Blutes keinen Einfluß haben, aber auf der anderen Seite die Bedeutung ihrer Einwirkung auf kleine, nicht spritzende Arterien nicht unterschätzen.

M. H.! Wie Sie sehen, kann man bei schweren Blutungen

eine ganze Reihe von Maßnahmen ergreifen, und ich glaube, wenn irgendwo in der Medizin, so ist es hier nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten, mit allen Mitteln zu arbeiten, die zur Verfügung stehen, und der Vorwurf der Polypragmasie wird nicht erhoben werden dürfen.

Zum Schlusse, m. H., noch ein Wort über das morphologische Verhalten des Blutes. Hier interessieren uns in erster Linie diejenigen morphologischen Elemente des Blutes, die ganz allgemein in engste Verbindung mit dem Gerinnungsvorgang gebracht werden, die Blutplättchen oder Thrombozyten. Sie wurden in vielen Fällen von hämorrhagischer Diathese vermißt; besonders von französischen Autoren wurde darauf hingewiesen. Nach unseren eigenen Erfahrungen können wir diese Beobachtungen vollauf bestätigen. Bei dem letzten in der Klinik beobachteten Fall von Purpura haemorrhagica konnten wir beim Durchsuchen mehrerer nach Giemsa gefärbter Präparate auch nicht ein einziges Blutplättchen finden. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Hämophilie. Hier sind die Blutplättchen keineswegs vermindert oder gar fehlend, sondern vielmehr meist vermehrt. Man sieht also, daß in der Frage der Blutplättchen, so wichtig ihr Verhalten auch ist, keineswegs der Kernpunkt der Veränderungen allein liegt.

Was das Blutbild sonst anlangt, so sind im Beginn der Purpuraerkrankungen irgendwelche Besonderheiten nicht auffindbar, nach stärkeren Blutverlusten tritt das gewöhnliche Bild der sekundären Anämie auf. So wäre hierüber nicht viel weiter zu sagen, wenn man nicht bei jedem Fall von Purpura sorgfältig nachforschen müßte, ob die Blutzersetzung nicht etwa Ausdruck einer akuten leukämischen Bluterkrankung ist. Besonderes Verdienst, hierauf mit allem Nachdruck hingewiesen zu haben, gebührt Naegeli, der in seinem Lehrbuch der Blutkrankheiten einen Patienten erwähnt, der unter dem Bild einer schweren hämorrhagischen Diathese starb. Die Blutuntersuchung ergab bei Lebzeiten nicht den geringsten Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Leukämie, während bei der Sektion das Knochenmark ausgedehnte leukämische Veränderungen aufwies. Es handelte sich hier also um eine hämorrhagische Diathese bei Leukämie.