Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in
Münster i. W. (Prof. Arneth).

Zur Frage der hereditären haemorrhagischen Diathese (Thrombasthenie).

Von Dr. Franz Krömeke, I. Assistent.

Der Morbus maculosus Werlhofii und die verwandten Purpura-erkrankungen geben uns trotz der zahlreichen in den letzten Jahren auf diesem Gebiete erschienenen Arbeiten noch manche Rätsel auf. Vor allem sind es die idiopathischen Purpuraformen, die wegen ihrer bis heute noch ungeklärten Aetiologie Interesse beanspruchen. Neue Gesichtspunkte brachte die Arbeit Franks (1), der die von ihm beschriebene Erkrankung nach ihrem Hauptsymptom, der hochgradigen Plättchenarmut, essentielle Thrombopenie benannte. Sie tritt nach ihm nur bei einzelnen Individuen auf, im Gegensatz zur echten familiären Hämophilie. Dagegen behauptet Glanzmann (2), der Morbus maculosus sei nur eine besonders schwere Manifestationsform einer erblichen, konstitutionellen Minderwertigkeit des Thrombozytensystems, die er als „hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie“ bezeichnet.

Die folgenden Beobachtungen bei einer Bluterfamilie dürften vielleicht einen Beitrag zur Klärung dieser Frage liefern.

Die 74jährige Wirtsfrau V. leidet seit ihrer Jugend an starken Menorrhagien. Erste Menses mit 13 Jahren; seitdem alle 14 Tage Menses, immer sehr stark, manchmal 8 Tage lang. Mit 23 Jahren verheiratet; 4 Geburten, keine Fehlgeburt. Bei jeder Geburt starke Blutung. Mit 45 Jahren Menopause. Sonst stets gesund; keine Syphilis; kein Gelenkrheumatismus; keine Tuberkulose in der Familie. Daß Eltern oder Großeltern an Bluterkrankheit litten, ist ihr nicht bekannt.

Im März 1921 plötzlich Verschlechterung des Sehvermögens. Der Augenarzt konstatierte kleine Blutungen in der Netzhaut. Am 11. IX. 1921 bemerkte sie schwarze Bläschen im Mund, das Zahnfleisch blutete, und kurz darauf traten Flecke am ganzen Körper auf. Zugleich Blutungen aus Nase, Darm, Vagina und Blase. Keine Darmkoliken, keine Gelenkschmerzen. Am 13. IX. Einlieferung ins Krankenhaus.

Befund: Gut genährte alte Frau mit sehr zahlreichen, über den ganzen Körper unregelmäßig verteilten Hautblutungen von Punkt- bis Handtellergröße, ein „Leopardenfell“ (Henoch). Besonders flächenhafte Ekchymosen an den Handrücken und am Halse. Die Bindehaut beider Unterlider ist blutunterlaufen; die Wangenschleimhaut, die stellenweise blasenförmig abgehoben ist, und besonders der weiche Gaumen mit Einschluß des Zäpfchens zeigen ausgedehnte Blutungen, sodaß das Schlucken sehr erschwert ist. Im Unter- und Oberkiefer zahlreiche kariöse Zähne; Zahnfleisch stark blutunterlaufen, zum Teil geschwürig zerfallen. Foetor ex ore. Am Bauch und an den unteren Extremitäten sind die Blutungen nicht so flächenhaft. Urin stark blutig. Aus der Vagina entleert sich tropfenweise helles Blut. Darmentleerungen dünnflüssig, teerfarben. Herz und Lunge: o. B. Bauchorgane: o. B. Milz und Leber nicht vergrößert; keine Anhaltspunkte für Karzinom. Keine Drüsenschwellung. Nervensystem: o. B. Am Augenhintergrund beiderseits punktförmige Blutungen. Gelenke sämtlich frei. Blutdruck: $145/80$ mm Hg. Nach dem Abnehmen der Armmanschette am Unterarm zahlreiche frische, bis markstückgroße Hautblutungen.

Blutbefund: 2900 000 Erythrozyten, 10 700 Leukozyten, 40% Hämoglobin (Sahli corr.), 28 000 ($= 29/3000$) Blutplättchen.

Rotes Blutbild: Leichte Anisozytose, keine Megalozyten, 1 großkerniger Normoblast in 4 Präparaten.

Weißes Blutbild: 77% Neutrophile, 2% Eosinophile, 18% Lymphozyten, 3% Monozyten und Uebergangszellen.

Arneths neutrophiles Blutbild zeigt normale Verhältnisse; es handelt sich also um eine Isohyperzytose. Ebenso ist das qualitative Lymphoidzellenblutbild Arneths normal.

Thrombozytenblutbild: Die Mehrzahl der spärlichen Plättchen besteht aus sog. Involutionsformen mit aufgelockerten Granula; zum

¹⁾ Dieses Verfahren hat auch den großen Vorteil, daß die Geburtshelfer ein klares Bild von dem Befinden des ganzen Geburtskanals haben.

Teil sind die Granula pyknotisch. Riesenplättchen und Regenerationsformen spärlich.

Blutungszeit (Duke): über 1 Stunde.

Blutgerinnungszeit (Brillenglasmethode bei 25° nach Wöhlisch): bei 10 Minuten Beginn — bei 18 Minuten Ende der Gerinnung.

Völlige Irretraktibilität des Blutkuchens; nach 24 Stunden ist noch kein Tropfen Serum ausgepresst.

Therapie: Clauden 2mal täglich 0,5 per os; 5 ccm 10%ige NaCl-Lösung intravenös.

Verlauf: 16. IX.: Temperatur, die am 14. IX. bis 37,6° und am 15. IX. bis 37,9° gestiegen war, wieder normal. Noch Hämaturie, Stuhl teerfarben, keine Genitalblutung mehr. Nach einem leichten Stoß auf die Nasenwurzelgegend ist eine ausgedehnte Hautblutung in beiden Ober- und Unterlidern und auf der Stirn aufgetreten. Die blutunterlaufenen Schleimhautpartien der Mundhöhle stoßen sich ab.

17. IX.: Intramuskuläre Injektion von 10 ccm frischen Blutes eines Gesunden. 19. IX.: keine neuen Blutungen. Urin: frei von Blut. Injektion von 15 ccm frischen Blutes. 25. IX.: Stuhl noch teerfarben. 4. X.: Stuhl endlich blutfrei. Hautblutungen nehmen blau-grünlich-gelblichen Farbenton an. 6. X.: Blutdruck: $115/70$ mm Hg. 3 250 000 Erythrozyten, 6800 Leukozyten, 42% Hämoglobin (Sahli corr.), 58 500 Blutplättchen.

Rotes Blutbild: Noch leichte Poikilozytose, sonst: o. B.

Weißes Blutbild: 68% Neutrophile, 2% Eosinophile, 1% Mastzellen, 20% Lymphozyten, 9% Monozyten und Uebergangszellen. Arneiths qualitatives Leukozyten- und Lymphozytenblutbild normal.

Thrombozytenblutbild: Noch keine deutliche Aenderung der Morphologie.

Blutungszeit: Nach 5 Minuten läßt die Blutung nach, beginnt aber von neuem stärker und endet nach 25 Minuten.

Gerinnungszeit: 9—16 Minuten.

Retraktibilität: Bereits nach 1 Stunde beginnt sich etwas Serum auszupressen; aber die nach 24 und 48 Stunden ausgepresste Serummenge reicht nicht aus, den Blutkuchen zum Flottieren zu bringen.

Stauungsversuch (Rumpel-Leede): Zahlreiche bis erbsengroße Blutungen.

11. X.: Allgemeinbefinden wesentlich gebessert. Injektion von 15 ccm Blut.

22. X.: Entlassen. Hautblutungen bis auf einzelne bräunlich-gelbe Flecke an den Oberarmen und im Gesicht verschwunden. Urin und Stuhl: o. B. Blutdruck: $125/65$ mm Hg. 3 360 000 Erythrozyten, 6500 Leukozyten, 219 000 Blutplättchen, 50% Haemogl. corr.

Rotes Blutbild: o. B. Weißes Blutbild: 63% Neutrophile, 4% Eosinophile, 22% Lymphozyten, 11% Monozyten und Uebergangszellen. Arneiths qualitatives Blutbild bei allen Arten: o. B.

Thrombozytenblutbild: Die meisten Plättchen sind normal konfiguriert und zeigen gute Granula. Riesenplättchen nicht vermehrt; nur vereinzelte Zerfallsformen.

Blutungszeit 4 Minuten. Es wird aber eine erhebliche Blutmenge entleert.

Gerinnungszeit: $8\frac{1}{2}$ —15 Minuten. Retraktion: verlangsamt. Nach 24 Stunden ist eine kleine Serummenge ausgetreten; auch nach 48 Stunden kein Flottieren des Blutkuchens.

Stauungsversuch: Zahlreiche punktförmige Hautblutungen.

20. XII. 1921: Wohlbefinden. Es sind keine neuen Blutungen aufgetreten.

Diese Frau hat 3 Töchter und 1 Sohn. Die 3 Töchter gaben spontan, ohne danach gefragt zu sein, an, daß sie die Blutungsneigung von ihrer Mutter geerbt und zum Teil wieder auf ihre Kinder weiter vererbt hätten. Der Sohn ist gesund.

II. Frau Luise B., die älteste der 3 Töchter, 49 Jahre alt, bekommt seit ihrer Jugend bei geringstem Stoß oder Schlag ausgedehnte Blutflecke. Sonst niemals krank; Menses normal, Geburten normal verlaufen. Kein starkes Nasenbluten.

Befund: Schwächliche Frau. Die Umgebung des linken Auges ist durch eine ausgedehnte Blutunterlaufung blau-violett verfärbt; (ein leichter Stoß ist vorausgegangen). Sonstiger körperlicher Befund: o. B.; kein Milztumor.

Blutbefund: 4 500 000 rote, 8500 weiße Blutkörperchen, 288 000 Plättchen, 75% Haemogl. corr.

Rotes Blutbild: o. B. Weißes Blutbild: 62% Neutrophile, 3% Eosinophile, 0,5% Mastzellen, 25% Lymphozyten, 9,5% Monozyten und Uebergangszellen. Arneiths qualitatives Leukozyten- und Lymphozytenblutbild: o. B.

Thrombozytenblutbild: Etwa die Hälfte der Plättchen ist normal. Die übrigen zeigen pyknotische Granula oder sind nicht granuliert; wenige Riesenplättchen.

Blutdruck: $135/80$ mm Hg. Blutungszeit 3 Minuten. Gerinnung: 9—15 Minuten. Retraktion: Der Blutkuchen retrahiert sich anfangs schnell, preßt dann aber nur sehr langsam Serum aus, sodaß nach 24 Stunden noch kein Flottieren eingetreten ist. Stauungsversuch: negativ.

Die Kinder dieser Frau, sowohl Knaben wie Mädchen, haben keine Blutungsneigung und normalen Blutbefund.

III. Frau D., die zweite Tochter, 47 Jahre alt, hat seit ihrem 14. Lebensjahre starke Menstruationsblutungen, die manchmal 3 Wochen anhalten. Bei Stoß und Schlag sehr leicht blaue Flecke. Kein Nasenbluten. Zwei lebende Kinder, 2 Totgeburten. Wa.R.: negativ. Menopause noch nicht eingetreten.

Körperlicher Befund: o. B. Milz: nicht geschwollen. Blutdruck: $110/65$ mm Hg.

Blutbefund: 4 240 000 Erythrozyten, 4800 Leukozyten, 70% Haemogl. corr. 110 200 Blutplättchen.

Blutungszeit: 5 Minuten. Gerinnung: 8—14½ Minuten.

Retraktion: Die Auspressung des Serums beginnt nach ½ Stunde, ist aber nach 24 Stunden noch unvollständig.

Stauungsversuch: negativ; nur vereinzelte Flohstichblutungen.

Rotes Blutbild: o. B. Weißes Blutbild: 68% Neutrophile, 1% Eosinophile, 23% Lymphozyten, 8% Monozyten und Uebergangszellen. Arneiths Blutbild: o. B.

Thrombozytenblutbild: Plättchen von verschiedener Größe; zahlreiche sehr kleine und basophile Formen.

IIIa. Ihr Sohn, Philipp D., 19½ Jahre alt, ein lang aufgeschossener, schwächlicher Mann, hat starke nervöse Beschwerden; Raucher, Potator. Leidet seit seiner Kindheit an Nasenbluten. An einer kleinen Operation wäre er „beinahe verblutet“.

Befund: Habitus asthenicus; starke Neurasthenie. Sonstiger Befund: o. B. Kein Milztumor, keine Drüsenschwellung. Blutdruck: 95 mm Hg.

Blutbefund: 4 690 000 rote, 4900 weiße Blutkörperchen. 85% Haemogl. corr.; 234 000 Plättchen.

Rotes Blutbild: o. B. Weißes Blutbild: 63% Neutrophile, 1% Eosinophile, 27% Lymphozyten, 9% Monozyten und Uebergangszellen. Arneiths qualitatives Blutbild: normal.

Thrombozytenblutbild: Neben normalen Plättchen auch zahlreiche schwach gefärbt mit aufgelockerten Granula, manche mit Fortsätzen („Pseudopodien“).

Blutungszeit: 2½ Minuten. Gerinnung: 12—18 Minuten.

Retraktion: Blutkuchen beginnt sich bald zu retrahieren; aber erst nach 48 Stunden flottiert er im ausgepressten Serum.

Stauungsversuch: negativ.

IIIb. Seine Schwester, Elisabeth D., 17½ Jahre alt, ist von sehr schwächlichem Körperbau und ebenfalls Neurasthenikerin. Sie bekommt nach jedem Stoß oder Schlag ausgedehnte blaue Flecke. Seit dem 12. Jahre menstruiert; zeitweise heftige Menorrhagien.

Körperlicher Befund: o. B.; kein Milztumor, keine Drüsenschwellung. Zur Zeit starke Menses. Blutdruck $100/60$ mm Hg.

4 100 000 Erythrozyten, 5800 Leukozyten, 60% Haemogl. corr., 109 300 Plättchen.

Rotes Blutbild: o. B. Weißes Blutbild: 54% Neutrophile, 1% Eosinophile, 1% Mastzellen, 36% Lymphozyten, 8% Monozyten und Uebergangszellen. Arneiths Blutbild: normal.

Thrombozytenblutbild: Plättchen meist sehr schwach tingiert; wenig ausgesprochene Granulationen; vereinzelte Riesenplättchen.

Blutungszeit: 6 Minuten. Gerinnung: 8—13 Minuten.

Retraktion des Blutkuchens: deutlich verlangsamt.

Stauungsversuch: nur vereinzelte Petechien.

IV. Die dritte Tochter der Frau V. leidet ebenfalls unter starken Blutungen. Untersuchung aus äußeren Gründen unmöglich. Ihre Kinder sind keine Bluter.

Zunächst soll auf die **Blutbefunde** näher eingegangen werden. Im ersten Falle handelt es sich um einen typischen idiopathischen Morbus maculosus Werlhofii oder, nach Frank, um eine essentielle Thrombopenie. Eigentümlich an dem Falle ist, daß es zum Ausbruch der Purpura erst im hohen Alter von 74 Jahren kam, während von den meisten Autoren angegeben wird, daß sich schon in der Jugend Hautblutungen einzustellen pflegen. Die übrigen maßgebenden Symptome: hochgradige Thrombopenie, Irretraktibilität des Blutkuchens und verlängerte Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit stimmen bei diesem Falle genau mit den Angaben Franks (1) überein.

Das quantitative und qualitative Blutbild der roten und weißen Blutzellen spricht für eine sekundäre Anämie mit posthämorrhagischer Leukozytose. Vereinzelte kernhaltige Rote wurden auch von anderen Autoren nach so starken Blutverlusten gefunden.

Das qualitative neutrophile Blutbild Arneiths (3) zeigt den für diese Zustände typischen Befund einer Isohyperzytose, d. h. „einer in kürzerer Zeit ohne besondere qualitative Schädigung des Blutbildes reparable Affektion“, bei welcher der durch die Blutung eingetretene Leukozytenverlust von den bereitgehaltenen Reservevorräten noch im Rahmen physiologischer Produktion gedeckt werden kann. Einen ähnlichen Leukozytenbefund bei Morbus maculosus hat Arneith in seiner „Qualitativen Blutlehre“ beschrieben und daraus den Schluß gezogen, daß das Gebiet der Neutrophilen als Angriffspunkt einer supponierten Noxe bei der idiopathischen Purpura nicht in Frage kommt. Auch das qualitative Lymphoidzellenblutbild Arneiths war in unserem Falle normal. Daraus geht nun weiterhin hervor, daß auch beim lymphatischen Apparat keine Beeinträchtigung anzunehmen ist.

Die Zahl der Blutplättchen war nicht so extrem gesunken wie in manchen Fällen Franks und Glauzmans, aber doch immerhin unter 30 000, d. i. die Grenze, unter der nach Duke regelmäßig Purpuraerscheinungen aufzutreten pflegen. Beim Ansteigen der Plättchenzahl hörten die Blutaustritte langsam auf. Am längsten wurden Darmblutungen nachgewiesen. Die kernhaltigen Roten verschwanden, die Leukozyten gingen zur Norm zurück. Das Differential- und qualitative Leukozytenbild zeigte auch jetzt keine wesentliche Abweichung vom normalen. Bei der Entlassung fand sich eine Plättchenzahl von 219 000. Leider war es wegen der Aengstlichkeit der Frau nicht möglich, in der Zeit vom 6. bis 22. X. mehrere Blutuntersuchungen vorzunehmen, sodaß nicht mit Bestimmtheit gesagt werden kann, ob sich die Thrombozyten plötzlich zugleich mit dem Aufhören

der Blutung krisenhaft vermehrt haben, oder ob diese Plättchenvermehrung ganz allnählich eingetreten ist.

Die Morphologie der weißen Blutzellen zeigte auch bei den anderen Blutern derselben Familie (in gleicher Weise wie bei den Fällen Glanzmanns) normale Verhältnisse.

Die Zahl der Blutplättchen war schwankend, zwischen 109300 und 288000. Da derartig mäßige Schwankungen auch bei sonstigen Krankheitszuständen, die mit einer hämorrhagischen Diathese nichts zu tun haben, vorkommen, so können sie für die Diagnose nicht entscheidend sein (Pfaundler und v. Seht [4]). Nur hochgradige Thrombopenie ist regelmäßig mit Purpura verknüpft.

Wichtigere Schlüsse als aus der Zahl der Plättchen soll man nach Glanzmann (2) aus ihrer Morphologie zu ziehen berechtigt sein. Das qualitative Blutbild der Thrombozyten ist bis heute noch nicht sicher festgelegt. Degwitz (zitiert nach Pfaundler) hat beim Normalen durchschnittlich 5,6% großer und 94,4% kleiner Blutplättchen gefunden. Zeller (5) differenzierte sogar 50 Formen, die er dann auf 12 nach Form und Inhalt unterschiedene Gruppen reduzierte. Auch Glanzmann (2) gibt an, daß die normalen Blutplättchen „geringe Variationen zeigen in Form, Größe und Anordnung der Granula des Innenkörpers. Es gibt Formen, in denen nur noch vereinzelte Granula sich finden; aber Formen, die gar keine mehr enthalten, sieht man kaum“.

Es war auch für uns sehr schwer, selbst im gut ausgestrichenen und sorgfältig nach May-Grünwald-Giemsa gefärbten Magnesiumpräparat, manche Plättchen mit Sicherheit zu klassifizieren. Eine genaue Auszählung der verschiedenen Thrombozytenarten, etwa wie bei den pathologischen Formveränderungen der Erythrozyten und Leukozyten, ist nach der Literatur anscheinend noch nicht ausgeführt. Nach mehrfachem Vergleich mit normalen Blutpräparaten konnte man das morphologische Bild der Plättchen in unseren Fällen von hämorrhagischer Diathese nicht als normal bezeichnen, da sich sowohl sog. Degenerations-, als auch Evolutionstypen in ziemlich großer Zahl vorfinden. Auffallend war auch, daß nach dem rapiden Ansteigen der Plättchenzahl im Falle I so wenig jugendliche Formen gesehen wurden. Da es aber bei der allgemein anerkannten Schwierigkeit einer präzisen Klassifizierung der Plättchengebilde heute noch kaum möglich sein dürfte, sichere Kriterien ihrer Morphologie aufzustellen, so wird der subjektiven Auffassung in diesem Gebiete noch etwas reichlich viel Spielraum verbleiben.

Auf festerem Boden bewegen wir uns, wenn wir uns nun der Frage der **Blutgerinnungszeit** zuwenden. Frank und Glanzmann haben bei der essentiellen Thrombopenie und der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie fast durchweg normale Gerinnungszeiten in vitro gefunden. Sie verwandten dabei die alte Uhrschildchenmethode nach Sahli-Fonio. Auch ich erhielt nach demselben Verfahren in allen unseren Fällen normale Gerinnungszeiten. Klinger (6) dagegen behauptet, daß „vereinzelte Beobachtungen über gleichzeitiges Vorkommen einer verlängerten Blutungszeit und normaler Gerinnungszeit in vitro auf mangelhafter Technik beruhen“, und erhebt gegen die Uhrschildchenmethode den Einwand, daß die Glaswand des Schälchens die Gerinnung in ungleichmäßiger Weise beschleunigt.

Um diesen strittigen Punkt zu klären, wurden von mir alle mit der Uhrschildchenmethode erhaltenen Gerinnungsbefunde mit Hilfe der genau nach Klingers Vorschrift ausgeführten Paraffintechnik nachgeprüft.

Kanüle, Auffangeglas, Pipette, Uhrschildchen und Glasfädchen werden sämtlich mit Paraffin. liquid. (2 Teile) und Paraffin. solid. (1 Teil) paraffiniert. Die Kanüle muß direkt in die Vene eingestochen werden, das Blut im Strahl ausfließen; die ersten Tropfen dürfen nicht benutzt werden.

Das Ergebnis war konstant: Die Gerinnungszeiten waren gleichmäßig 4–6 Minuten größer als mit der einfachen Uhrschildchenmethode, im übrigen aber im Vergleich mit den Angaben Klingers selbst als völlig normal zu bezeichnen. Die größte in unseren Fällen beobachtete Zeit bis zum Beginn der Gerinnung (Reaktionszeit) im Paraffinschildchen war 16 Minuten; die größte Zeit bis zum Ende der Gerinnung betrug 24 Minuten. Die Blutungszeit in diesem Falle hochgradiger Thrombopenie belief sich gleichzeitig auf über eine Stunde. Wir können also für unsere Fälle den Einwand Klingers nicht anerkennen.

Die gleichmäßigsten Gerinnungszeiten habe ich mit der vor kurzem veröffentlichten Methode von Wöhlisch (7) erhalten. Nach ihm muß während des Gerinnungsvorganges die Temperatur konstant und das Blut mit einer „exakt definierten Glasoberfläche stets gleicher Größe in Berührung sein“. Es wurde deshalb die Gerinnung in Brillengläsern von —5 Di in einem improvisierten Thermostaten bei 25° nachgeprüft. Das Blut war vorher mit der Klingerschen Paraffintechnik entnommen. Die so erhaltenen Werte sind die in den Krankengeschichten angegebenen. Sie sind in allen Fällen, selbst bei dem ausgesprochenen Morbus maculosus, als normal anzusehen.

Nach beendeter Gerinnung beginnt bekanntlich der Blutkuchen alsbald sich zu retrahieren und Serum auszupressen. Dieser Vorgang wird heute wohl allgemein als eine Funktion der Blutplättchen anerkannt. Glanzmann (2) glaubt, daß die Retraktivität durch ein an die Granula der Thrombozyten gebundenes Ferment, das er Retraktosym nennt, ermöglicht werde. Dieses Ferment fehle den thrombasthenischen Plättchen. Der morphologische Ausdruck für die Minderwertigkeit dieser Plättchen seien die oben beschriebenen Veränderungen an den Granula, die häufig aufgelockert oder pyknotisch erschienen oder sogar fehlten.

Die gestörte **Retraktivität des Blutkuchens** ist nach Glanzmann das sicherste Zeichen einer funktionellen Insuffizienz der Plättchen. Sie macht nach ihm das Wesen der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie aus. Die Größe der Retraktivitätsstörung ist im allgemeinen nicht proportional der Zahl der Plättchen. Nur bei hochgradiger Thrombopenie tritt regelmäßige Irretraktivität ein (vgl. Frank [1] u. a.). Bei unseren Retraktivitätsuntersuchungen wurden zunächst wiederum verschiedene Methoden miteinander verglichen. Die Befunde von Finkelstein (8) sowie von Opitz und Matzdorff (9), die das von Glanzmann benutzte Reagenzglasverfahren als völlig unzuverlässig bezeichnen und eine Nachprüfung aller mit dieser Methode gefundenen Retraktivitätsstörungen fordern, konnten wir bestätigen. Bei normalen Personen wurde nämlich ebenfalls von mir Irretraktivität im Reagenzglas beobachtet, die sich nachher als falsch herausstellte. Der Grund dafür ist nach der Auffassung dieser Autoren in der den Gerinnungsvorgang in mannigfacher Weise beeinflussenden Berührungsoberfläche der Glaswand des Reagenzröhrchens zu suchen.

Sodann wurde die Retraktion des Blutkuchens und das Auspressen des Serums in blutgefüllten Kapillaren beobachtet (vgl. Matthes [10]). Es bestand dabei die Absicht, die Menge des in der Zeiteinheit ausgepreßten Serums zu messen und so vielleicht eine zahlenmäßige Unterlage für eine evtl. Funktionsprüfung des Plättchensystems zu gewinnen. Die unter den verschiedensten Bedingungen an Normalen angestellten Versuche, mit Hilfe von genau kalibrierten Kapillaren die Retraktion des Blutkuchens bzw. die Menge des ausgepreßten Serums festzulegen, scheiterten sämtlich wiederum an dem anscheinend durch die Glaswand hervorgerufenen oben erwähnten ungleichmäßigen Retraktionsvorgang.

Um die Glaswirkung völlig auszuschalten, nahm ich jetzt nach Klinger paraffinierte Uhrschildchen mit gleichmäßiger innerer Krümmung von —5 Di (Wöhlisch). Ich beschickte sie mit genau 1 ccm Blut, das mit der Paraffintechnik entnommen war, und verfolgte bei möglichst gleichmäßiger Zimmertemperatur in der feuchten Kammer die Retraktion. Auf diese Weise schienen möglichst alle Fehlerquellen vermieden zu sein. In 16 bis höchstens 24 Stunden war beim Normalen eine solche Menge Serum ausgepreßt, daß der Blutkuchen darin flottierte. Wenn dieses Flottieren nach 24 Stunden noch nicht eingetreten war, wurde die Retraktion als unvollständig angesehen. Versuche, durch Abpipettieren und Wiegen des ausgepreßten Serums diesen Vorgang zahlenmäßig festzulegen, sind noch nicht abgeschlossen.

Die unter den gleichen Versuchsbedingungen in unseren Fällen erhaltenen Resultate sind folgende: Zur Zeit der hochgradigen Thrombopenie des Falles I wurde in Übereinstimmung mit den anderen Autoren eine völlige Irretraktivität des Blutkuchens festgestellt. Im Verlaufe der Krankheit besserte sich mit dem Aufhören der Blutungen und dem Steigen der Plättchenzahl auch die Retraktivität; sie blieb aber bis zum Schluß unvollständig. Bei den übrigen Familienangehörigen, soweit sie Bluter sind, ergab sich ein eigentümlicher Ablauf des Retraktionsprozesses. In fast allen Fällen begann die Auspressung des Serums sehr rasch, verzögerte sich dann aber bald und blieb nach 24 Stunden unvollständig. Diese Ergebnisse bestätigen somit die Befunde Glanzmanns (2) über die gestörte Retraktivität, trotzdem seine Technik nicht als einwandfrei bezeichnet werden kann.

Auch bei der Bestimmung der **Blutungszeit**, die nach Morawitz (11) die wichtigste aller Untersuchungsmethoden darstellt, wurde zur Erzielung gleichmäßiger Resultate die allgemein übliche Technik etwas modifiziert. Wir benutzten, wie üblich, eine Frankesche Nadel, deren Spitze 4 mm hervorragte. Gewöhnlich wird an der Fingerbeere eingestochen. Aber dort kann die verschiedene Dicke der Epidermis (vgl. Opitz und Matzdorff [9]) und der wechselnde Verlauf der Hautlinien das Resultat entscheidend beeinflussen. Recht gleichmäßige Blutungszeiten wurden dagegen von uns erzielt, wenn wir als Einstichsort die Innenseite des Endgliedes des Ringfingers (nach Arneith [3]) wählten, und zwar eine Stelle, die etwa in der Mitte des Endgliedes und bei Erwachsenen etwa 4–5 mm vom Nagelrand entfernt liegt. Die Stichrichtung verläuft parallel zum Nagelrand und nicht quer dazu. An dieser Stelle ist erfahrungsgemäß bei fast allen Menschen die Haut besonders zart und ohne Schwielen. Nach dem Einstich wurde alle halben Minuten der ausgetretene Blutstropfen mit Fließpapier vorsichtig abgetupft. Es wurde auf diese Weise als normale Blutungszeit mit großer Regelmäßigkeit 2½ bis höchstens 4 Minuten gefunden.

Die Blutungszeit in unseren Fällen war im allgemeinen ungefähr der Zahl der Plättchen entsprechend. Bei der hochgradigen Plättchenarmut des I. Falles betrug sie über 1 Stunde; mit zunehmender Plättchenzahl stieg sie und erreichte bei 219000 die normale Zeit von 4 Minuten. Bei Werten von etwa 100000 Plättchen war die Blutungszeit nur gering vergrößert. Wir hatten aber den Eindruck, als ob manchmal eine größere Blutmenge austrat als normal, trotzdem die Plättchenzahl nicht wesentlich verringert war.

Glanzmann (2) erklärt dieses Phänomen mit einer herabgesetzten Viskosität des Blutes. (Genauere Viskositätsbestimmungen mit dem Determannschen Viskosimeter auszuführen, war leider in unseren Fällen unmöglich, da kein Hirudin beschafft werden konnte.)

Morawitz (11) legt der Blutungszeit so großen Wert bei, daß er bei normaler Blutungszeit auf weitere Blutuntersuchungen verzichten zu können glaubt. Dem läßt sich auf Grund meiner Befunde nicht beistimmen. Unter meinen Fällen befinden sich nämlich mehrere, die normale oder fast normale Blutungszeit hatten und doch Blutungsbereitschaft zeigten. Bei ihnen allen waren auch ausgesprochene

Retraktilitätsstörungen vorhanden. Glanzmann (2) gibt sogar an, daß selbst bei völliger Irretraktilität die Blutungszeit normal sein könne, wenn nur die Plättchenzahl genügend groß ist. Stephan (12) berichtet ebenfalls von mehreren Fällen mit vollkommen normaler Blutungszeit, bei denen das Blut in vitro ungerinnbar war. Auf den prinzipiell entgegengesetzten Standpunkt Stephans, der die Stillung kapillärer Blutungen nicht von der Bildung eines Plättchen-thrombus, sondern „von der Resistenz des Kapillarrohres und damit von dem Zustand der Endothelzelle“ abhängig macht, kann hier nicht eingegangen werden.

Der **Stauungsversuch** (Endothelsymptom) wurde genau nach Stephans (13) Vorschrift ausgeführt. Bei der Thrombopenie war er, wie erwartet, stark positiv. Mit Steigerung der Plättchenzahl wurden auch die Stauungsblutungen geringer. In allen anderen Fällen war das Symptom negativ. Positives Stauungsphänomen und verlängerte Blutungszeit wurden somit bei uns nur in Verbindung mit entsprechender Plättchenarmut festgestellt.

Ein Milztumor (vgl. Kaznelson [14]) wurde hier in keinem Falle gefunden.

Die Ergebnisse der bisherigen Forschung über die **Aetiologie** dieser hämorrhagischen Diathese gehen noch keineswegs ein einigermaßen sicheres Bild. Man darf wohl Klinger (6) beipflichten, „daß wir über die Beziehungen der Plättchen zur Ausbildung eines hämorrhagischen Symptomkomplexes zwar manches, aber noch viel zu wenig wissen, um schon jetzt urteilen zu können“. Sicher ist auf jeden Fall eine Schädigung des Thrombozytenapparates. Ob nun der Plättchenmangel bzw. ihre funktionelle Insuffizienz die Ursache oder, wie Klinger und Pfaundler meinen, nur eine Begleiterscheinung der Blutungsbereitschaft ist, ob diese Schädigung im Knochenmark eintritt (primäre Myelopathie Franks; vgl. auch den Fall Dünners [15] mit Karzinommetastasen im Knochenmark und thrombopenischer Purpura und den ähnlichen Fall von Herzog und Roscher [17]) oder von einer krankhaft gesteigerten Milzfunktion (splenogene Thrombolyse Kaznelsons [14]) herrührt, kann heute noch nicht sicher entschieden werden. In neuester Zeit neigt man anscheinend mehr zur Annahme einer Knochenmarksschädigung. Wahrscheinlich ist auch, bei schweren Hautblutungen jedenfalls immer, eine gleichzeitige Schädigung der Gefäßwand vorhanden (Morawitz [16]). Herzog und Roscher (17) haben in 2 Fällen sichere Gefäßschädigungen nachgewiesen, die für die Entstehung der Blutungen mit verantwortlich gemacht werden konnten. Interessant ist die Theorie Klingers (6), die mit den Ansichten Kaznelsons und Stephans viel Gemeinsames hat. Er nimmt einen splenogen bedingten extremen Plättchenzerfall an. „Dadurch könnten stark proteolytisch wirkende Stoffe, an denen die Plättchen reich sind, in abnormer Menge ins Blut gelangen und so evtl. eine Schädigung der Gefäßmembran bewirken.“

Unsere Befunde, insbesondere die Auswertung des völlig normalen qualitativen Blutzellenbefundes, scheinen für das Vorhandensein einer Noxe zu sprechen, die hauptsächlich nur das Thrombozytensystem beeinträchtigt, die aber in schweren Fällen, wo der Plättchenapparat bis zur Vernichtung geschädigt ist, auch die Gefäßwand angreift. Vor allem kann für eine Dysfunktion der Milz oder des lympho- wie auch des leukoblastischen Apparates kein Anhaltspunkt gefunden werden, da in keinem Falle ein Milztumor oder Drüenschwellungen, vor allem aber keine Veränderungen des nach funktionellen Gesichtspunkten aufgestellten qualitativen Lymphoidzellen- und Leukozytenblutbildes Arneths nachgewiesen wurde. Es sei in dieser Hinsicht ganz besonders auf die Leistungsfähigkeit der Methodik Arneths zur Entscheidung derartiger Fragen verwiesen.

Zum **Schluß** mag noch die Frage der **Heredität** der hämorrhagischen Diathese kurz erörtert werden. Wir sehen in unseren Fällen die Blutungsneigung in drei Generationen, und zwar sind die Frauen immer die Überträger. Ueberhaupt scheint das weibliche Geschlecht häufiger mit unserer Bluterdiathese behaftet zu sein. Es kommt hier auf 4 bzw. 5 Frauen nur 1 Mann. Von den 3 erkrankten Frauen der 2. Generation hat nur eine die Blutungsneigung in die 3. Generation weiter vererbt, und zwar auf je einen Knaben und ein Mädchen. Diese beiden letzten sind ausgesprochene Astheniker und Neuropathen und bestätigen somit die Beobachtung Glanzmanns, daß die Nachkommen der Bluter vielfach schwächliche Menschen sind.

Aus dem Vererbungsmodus ergibt sich schon ohne weiteres ein grundlegender Unterschied gegenüber der echten Hämophilie, bei der das Nasse-Lossensche Gesetz noch heute unbestritten besteht und das Befallensein von Frauen überhaupt noch nicht mit Sicherheit erwiesen ist. Nach der Ansicht Glanzmanns ist es sehr wahrscheinlich, daß die meisten der gelegentlich in der Literatur erwähnten Bluterfamilien, in denen auch Frauen an hämorrhagischer Diathese litten, zur hereditären Thrombasthenie zu rechnen sind. Wenn Glanzmann, dessen Angaben über die hereditäre Thrombasthenie wir, wenigstens in den Grundzügen, an unserer Bluterfamilie bestätigt fanden, meint, die familiäre hämorrhagische Diathese sei, besonders in ihren geringeren Graden, ein verhältnismäßig häufiges Krankheitsbild, so wird man ihm darin wohl kaum beistimmen können. Alle Autoren sind sich darin einig, daß die essentielle thrombopenische Purpura, die Glanzmann als akute Manifestation einer latenten thrombasthenischen Diathese auffaßt, eine relativ seltene Krankheit ist (vgl. auch Herzog und Roscher [17]). Besonders Pfaundler (10) bestreitet entschieden, daß die Häufigkeit der hereditären Thrombasthenie in

Vergleich zu setzen sei mit der der exsudativen Diathese, wie von Glanzmann behauptet wurde. Dann müßte nach Pfaundler bei den zahllosen Infekten des Kindesalters die Purpura als Manifestation einer Blutungsbereitschaft viel öfter in Erscheinung treten.

1. B. kl. W. 1915 Nr. 18 u. 19. — 2. Jb. f. Kindhik. 1918, 88. — 3. Die qualitative Blutlehre. Klinkhardt, Leipzig 1920. — 4. Zschr. f. Kindhik. 1919 Nr. 19. — 5. D. m. W. 1921 Nr. 18. — 6. Zschr. f. klin. M. 1918 Nr. 85. — 7. M. m. W. 1921 Nr. 30. — 8. Jkurs. f. ärztl. Fortbild. 1921, 6. — 9. D. m. W. 1921 Nr. 18. — 10. Lehrbuch der Differentialdiagnosen 1921 S. 98. — 11. M. Kl. 1920 Nr. 50. — 12. M. m. W. 1921 Nr. 24. — 13. B. kl. W. 1921 Nr. 14. — 14. W. kl. W. 1916 Nr. 46. — 15. B. kl. W. 1921 Nr. 37. — 16. Jkurs. f. ärztl. Fortbild. 1919, 3. — 17. Virch. Arch. 233.