

**Dictionnaire des maladies
éponymiques et des observations
princeps : Glanzmann (syndrome de)**

**GLANZMANN, Eduard. - Héritaire
hémorragische Thrombasthenie. Ein
Beitrag zur Pathologie der
Blutplättchen**

*In : Jahrbuch fuer kinderheilkunde und physische
erziehung, 1918, Vol. 88, pp. 1-42*

I.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik und Poliklinik zu Bern.
[Direktor: Prof. Dr. Stooß].)

Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen.

Von

Dr. E. GLANZMANN,

(Hierzu Tafel I—III.)

In einer früheren Arbeit habe ich die Purpuraerkrankungen im Kindesalter in zwei Gruppen eingeteilt, die anaphylaktoide Purpura und den Morbus maculosus Werlhofii.

Die anaphylaktoide Purpura tritt gewöhnlich im Gefolge eines bestimmten Symptomenkomplexes auf, welcher mit der Serumkrankheit größte Ähnlichkeit hat. Es mußte daraus der Analogieschluß gezogen werden, daß diese Purpuraform mit jenen anderen Erscheinungen wie den Erythemen, der Urticaria, den Ödemen, den Gelenkerscheinungen, den abdominalen und renalen Phänomenen sowohl mit Hinsicht auf die Pathogenese wie auf ihre klinische und prognostische Bedeutung auf eine Stufe zu stellen ist. Die beste Stütze für diese Auffassung ist die Tatsache, daß diese Purpuraform wirklich, wenn auch verhältnismäßig selten, beim anaphylaktischen Shock und der Serumkrankheit des Menschen angetroffen wird (vergl. *Widmer*, Med. Klin. 1917. 39).

Unter anaphylaktoiden Erscheinungen verstehen wir nach *v. Behring* diejenigen anaphylaxieähnlichen Phänomene, welche anscheinend ohne vorhergehende Sensibilisierung, somit auch außerhalb der strengen anaphylaktischen Versuchsanordnung zutage treten. Die nach einer einmaligen Seruminjektion auftretende Serumkrankheit gehört somit ebenfalls zu den anaphylaktoiden Erscheinungen.

Die nähere Untersuchung ergab keine Möglichkeit, die Anaphylaktoide im allgemeinen und die hierher gehörende Purpuraform

im besonderen von Veränderungen der Blutgerinnung, der Blutplättchen oder der blutbereitenden Organe überhaupt abzuleiten.

Zwar scheinen Blutgerinnung und Anaphylatoxinbildung zwei nahe verwandte Vorgänge zu sein, bei denen labile Substanzen des Plasmas durch intramolekulare Umwandlung eigentümliche Veränderungen erfahren. Es ist sogar wahrscheinlich, daß das Thrombozym, welches für die Blutgerinnung unentbehrlich ist, mit dem Komplement der Antigen-Antikörperreaktion identisch ist. Die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes beim anaphylaktischen Shock wäre somit auf eine Art Komplementablenkung zurückzuführen. Es leuchtet ein, daß je nach der Plötzlichkeit oder Intensität des Komplement, beziehungsweise Thrombozymverbrauches der Einfluß auf die Gerinnung sich in verschiedener Weise äußern muß. Beim Shock haben wir Aufhebung der Gerinnung; bei langsamer sich entwickelnden anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Zuständen können wir normale Gerinnung antreffen, ohne daß wir daraus schließen dürfen, die betreffenden Zustände hätten mit Anaphylaxie nichts zu tun. So erzeugt das Pepton in geringen Dosen Gerinnungsbeschleunigung, in großen Dosen Gerinnungsaufhebung und Erscheinungen von anaphylaktoidem Shock. Da wir nun die anaphylaktoiden Blutungen ganz unabhängig von den Veränderungen der Gerinnungsfähigkeit antreffen, so können letztere unmöglich als ätiologisches Moment in Betracht kommen.

Ähnliches wie von der Blutgerinnung gilt auch von dem Verhalten der Blutplättchen. Beim anaphylaktischen Shock werden die Plättchen besonders in den inneren Organen (Leber, Lungen) agglutiniert und verschwinden für kurze Zeit aus dem peripheren Blut. Etwas Ähnliches spielt sich auch bei den meisten fieberhaften Infektionskrankheiten ab. Die Plättchen erscheinen auf der Höhe des Fiebers im peripheren Blut vermindert, um dann in der Rekonvaleszenz rasch wieder anzusteigen. Nur die exanthematischen Krankheiten, bei denen sich die Reaktionen mehr in der Peripherie, in der Körperhaut, abspielen, machen eine Ausnahme. So habe ich ganz im Beginn des Scharlachs trotz hohen Fiebers die Blutplättchen vermehrt gefunden; ebenso bei Masern, bei der Serumkrankheit und der anaphylaktoiden Purpura. Bei letzterer verhalten sie sich im übrigen durchaus normal, was wir im Hinblick auf die folgenden Untersuchungen besonders hervorheben müssen. Wir werden später nachweisen, daß die Retraktivität des Blut-

kuchens von der Funktionstüchtigkeit der Plättchen abhängt. Diese Funktion ist bei der anaphylaktoiden Purpura nicht gestört.

Es drängt sich daher die Annahme auf, daß die anaphylaktoide Purpura auf bestimmte Veränderungen der Blutgefäße zurückzuführen ist, ähnlich wie die anderen Phänomene der Haut, die Erytheme, die Ödeme, die Urticaria usw. Letztere Alterationen sind wesentlich vasonerotischer und zwar vasodilatativer Natur. Diese Vasodilatinwirkung kommt in exquisiter Weise dem Anaphylatoxin zu. *Biedl* und *Kraus* sind durchaus der Ansicht, daß auch die bei Infektionskrankheiten beobachteten vasodilatativen Phänomene von den Endotoxinwirkungen streng zu trennen sind.

Da wir beim Morbus maculosus Werthofii eine Abhängigkeit des hämorrhagischen Syndroms von Knochenmarksveränderungen erkannt haben, so erhielt die Frage erneutes Interesse, ob nicht auch die beim *Skorbut* und der *Moeller-Barlowschen Krankheit* beobachtete Anämie und hämorrhagische Diathese auf die hier nachweisbaren Veränderungen des Knochenmarks zu beziehen ist, wie schon früher *Ziegler* und *Stoos* angenommen haben. Allein die neueren Untersuchungen konnten keine sichere Stütze für diese Auffassung erbringen. Die Veränderung des Knochenmarks im Sinne der Gerüstmarkbildung ist keine diffuse wie bei der aplastischen Anämie, sondern betrifft einen relativ kleinen subepiphysären Anteil. Zudem erscheint das Mark der kurzen Knochen intakt und ermöglicht eine normale Blutbildung. Aber auch die Blutveränderungen sprechen gegen eine Verwandtschaft mit dem Morbus maculosus Werthofii. Nach neueren Untersuchungen von *Frank*, *Heß*, *Herz* ist beim Skorbut die Plättchenzahl im Beginn normal, im späteren Verlauf sogar stark erhöht. Die Vermehrung kann als eine Schutzvorrichtung gegen die Blutungen betrachtet werden. Die Gerinnung wurde normal gefunden. Schon *Hayem* beobachtete dabei vor vielen Jahren beim Skorbut normale Retraktivität, ein Befund, der auch durch die neueren Untersuchungen von *Herz* bestätigt wurde. Vermutlich handelt es sich beim Skorbut und der *Moeller-Barlowschen Krankheit* ebenfalls wie bei der anaphylaktoiden Purpura um Gefäßveränderungen; diese sind aber nicht vasomotorischer Natur, sondern dürften auf lokalisierte schwere Ernährungsstörungen der Gefäßwandungen zurückzuführen sein. Vermutlich werden letztere durch einen Mangel an gewissen Stoffen in der Nahrung ausgelöst, welche neben der kalorischen Deckung des Nahrungsbedarfes für ein normales Gedeihen unentbehrlich sind. (*Vitamine Funks*, Ergänzungsnährstoffe *Röhmanns*).

Ganz anders wie bei der anaphylaktoiden Purpura und beim Skorbut liegen die Verhältnisse beim *Morbus maculosus Werlhofii*. Hier hängt die Manifestation der hämorrhagischen Diathese in gesetzmäßiger Weise von bestimmten Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe ab. Wir beobachten eine starke Verminderung oder ein fast völliges Fehlen der Blutplättchen, dementsprechend Störungen in der Blutstillung (verlängerte Blutungszeit gewöhnlich ohne verlängerte Gerinnungszeit) und eine eigentümliche Veränderung der letzten Phase der Blutgerinnung, eine Irretractilität des Gerinnsels. Bei diesem Blutbefund treffen wir autoptisch oft schwere Veränderungen des Knochenmarks im Sinne der Fettmarkbildung (aplastische Anämie) oder der lymphatischen Durchwucherung (Lymphomatose).

Die anaphylaktoide Purpura und der Skorbut führen zu einer vorübergehenden konditionellen, erworbenen, nicht im eigentlichen Sinne vererbten konstitutionellen hämorrhagischen Diathese. Ganz anders steht es beim idiopathischen *Morbus maculosus Werlhofii*. Hier haben wir eine echte Diathese, ein exquisit konstitutionelles Leiden ähnlich der Hämophilie anzunehmen. Das wichtigste Merkmal der konstitutionellen Natur ist die Heredität. Entgegen einer weitverbreiteten Auffassung gibt es nun wirklich einen exquisit hereditären *Morbus maculosus Werlhofii* ebenso gut wie eine hereditäre Hämophilie. Nur wurden diese Fälle bisher gerade auf Grund ihrer Heredität zu Unrecht meistens ohne weiteres zur Hämophilie geschlagen.

Wie ich in meiner früheren Arbeit auseinandergesetzt habe, tritt der *Morbus maculosus Werlhofii* in verschiedenen Formen auf: einer chronischen, chronisch intermittierenden, einer akuten und fulminanten Thrombopenie. An dieser Stelle will ich nochmals das eindrucksvolle klinische Bild einer akuten Form dieser rätselhaften Erkrankung entwerfen und im Anschluß daran einen entsprechenden Fall mitteilen, welchen ich an der Poliklinik des Jenner-Kinderspitals in Bern beobachtet und behandelt habe.

Oft in der Rekonvaleszenz nach einer akuten Krankheit (Pneumonie, Masern, Scharlach usw.), öfters aber auch ohne ein solches auslösendes Moment treten eines Tages ohne Fieber und ohne jegliche Begleitsymptome zuerst meist an den unteren Extremitäten Petechien und große blaue Flecken auf, die von Kontusionen herzurühren scheinen. Solche Ekchymosen zeigen sich bald auch am Rumpf, am Kopf, an den Armen ohne jegliche Sym-

metrie. Sie können Handtellergröße erreichen und machen die bekannten Umwandlungen des Blutfarbstoffes durch. Entweder von Anfang an oder nach kurzer Zeit gesellen sich nun auch Schleimhautblutungen hinzu. Am häufigsten sickert aus der Nase hellrotes dünnflüssiges Blut hervor. Der Blutverlust erscheint momentan nicht sehr bedeutend; da er aber lange andauert und sich nur schwer stillen läßt, wird er schließlich recht bedrohlich. Auch an den Lippen, an der Zunge, am gesunden Zahnfleisch, am Gaumen treten oft punktförmige, oft größere Blutungen auf, welche stellenweise die Schleimhaut blasenförmig emporheben können. Leicht reißt die Schleimhaut ein und es blutet nach außen. Das verschluckte Blut wird häufig erbrochen; auch die Magenwand selber kann bluten; es werden teerfarbene Stühle entleert. Ab und zu kommt es auch zu Haematurie. Eines Tages erscheint auch die *Conjunctiva bulbi* zum Entsetzen der Angehörigen an einer Stelle blutig rot verfärbt.

So kommt es schließlich zu einem Zustand, bei dem alles an dem Kinde blutet. Wenn man es nur anfaßt, so entsteht an der Berührungsstelle am Arm eine große Ekchymose. Macht man eine subkutane Injektion, so blutet es aus dem Stichkanal und nach einiger Zeit sieht man um die Injektionsstelle eine große blaue Verfärbung. Aus der Nase, aus dem Mund blutet es, dunkelrote Blutmassen werden erbrochen oder gehen mit dem Stuhl ab. Das ganze Gefäß, welches den kostbaren roten Lebenssaft enthält, rinnt an allen Ecken und Enden. Das geht bis zum Weißbluten. Die Haut wird bleich, ihr Turgor welk. Das Herz jagt, laute systolische Geräusche blasen an allen Ostien. Erbrechen stellt sich ein durch die Reizung der Medulla. Das Kind ringt nach Luft. Ermattet und weiß verfällt es bereits ab und zu in Ohnmachten und in großen Schritten sieht man den Tod sich nahen.

Ein solcher Fall von akutem *Morbus maculosus* wurde am 30. V. 17 in der Poliklinik des Jenner-Kinderspitals in Bern vorgestellt. Er nahm glücklicherweise einen günstigen Verlauf. Von ganz besonderem Interesse waren die hereditären familiären Verhältnisse, auf die wir durch diesen Fall geführt wurden. Ich werde im folgenden die Krankengeschichte dieses Kindes mitteilen und im Anschluß daran die hereditären Verhältnisse sowie die Ergebnisse der Untersuchung der einzelnen Mitglieder dieser *ersten* Familie schildern.

Margarete S., 15 Mon. alt, Geburt rechtzeitig, aber langdauernd. Ernährung nie an der Brust, da die Mutter wegen schwerer Nachgeburtsblutung

zum Stillen zu schwach war. Ernährung mit Milch und Haferschleim, später Nestlemehl. Schon nach dem vierten Monat Übergang zu gemischter Kost.

Das Kind war im ersten Jahr immer gesund, hatte stets gute Gesichtsfarbe und lernte schon vor Ende des ersten Lebensjahres gehen. Auch die Dentition erfolgte in normaler Weise. Von jeher äußerst lebhaft und leicht erregbar, neigte es zu Einziehen, wenn etwas nicht ganz nach seinem Willen ging. Eklamptische Anfälle wurden jedoch nie beobachtet. Öfters etwas Schnupfen und Husten.

Am 4. V. 1917 erkrankte das Kind plötzlich mit Fieber und Dyspnoe. Ein Arzt fand eine Lungenentzündung links hinten unten, welche 7 Tage dauerte. Danach sank das Fieber kritisch ab.

In den nächsten Tagen wurde das Kind jedoch wieder von Fieber befallen, es hatte Katarrh der Schleimhäute und Husten. Nach 3—4 Tagen traten im Gesicht und auf der Brust zahlreiche rote Flecken auf, welche sich allmählich über den ganzen Körper verbreiteten. Nach 3 Tagen fiel das Fieber wieder kritisch ab und der Ausschlag erblaßte (Masern).

Am 26. V. traten nun ohne Fieber und ohne jegliche Begleitsymptome Nasenbluten und große blaue Flecken an den Beinen auf, wie nach einer Kontusion. Dabei war das Kind sonst ganz wohl. Nach und nach zeigten sich ähnliche Blutunterlaufungen an den Armen, wo das Kind angefaßt wurde, am Rumpf, im Gesicht, besonders in der Gegend der Nasenwurzel. Am 27. und 28. V. gesellten sich Blutungen am Kiefer, an den Lippen und an der Zunge hinzu. Das Kind entleerte pechschwarze Stühle, äußerte jedoch keine Schmerzen im Abdomen.

Status vom 30. V. 1917: Kräftiges, gut entwickeltes Kind, frei von wahrnehmbarer Rachitis. Große Fontanelle jedoch noch etwas offen. Aus beiden Nasenlöchern sickert hellrotes dünnflüssiges Blut hervor. An den Lippen größere und kleinere Schleimhautblutungen. An den Kiefern blessenförmige Hämatome ohne Ulzeration des Zahnfleisches. Über der Nasenwurzel eine grünlich verfärbte Ekchymose. Auch an anderen Stellen des Kopfes große Blutflecken. Am Rücken 1—2 Frankensteinstückgroße bläuliche Ekchymosen; ebenso an den Armen. Zahlreiche frankensteinstückgroße Vibices von blaugrauer Farbe an den Unterschenkeln. Dazwischen sehr zahlreiche punktförmige Petechien. Keine sonstigen Exantheme. Keine Gelenkerscheinungen.

Am Herzen deutliche blasende, systolische Geräusche an allen Ostien. Lungen o. B. Leber etwas groß. Milz nicht tastbar.

Das Kind ist sehr aufgeregt, ängstlich; schreit bei der Untersuchung schrecklich. Temperatur 37,3 Rectum.

Beim Anfassen am Arm zeigt sich eine Blutunterlaufung an der Druckstelle.

Blutuntersuchung: Aus der Stichwunde mit dem Frankeschen Schnepper sickert unaufhörlich burgunderrotes dünnflüssiges Blut heraus. Die Blutung steht erst nach Aufbinden eines mit Coagulen getränkten Tupfers (*verlängerte Blutungszeit*).

Das in einem Reagensgläschen von 8 mm Durchmesser aufgefangene Blut beginnt erst nach 16 Min. zu gerinnen. Die Gerinnung ist jedoch unvollständig (*verzögerte und unvollständige Gerinnung*).

Retraktion des Gerinnsels von den Wänden des Gefäßes tritt nicht ein (*Irrretraktibilität*).

Infolge der verzögerten Gerinnung sammelt sich über dem Sediment roter Blutkörperchen eine ziemlich reichliche flüssige Plasmenschicht an. Eine Einziehung an der Grenze der beiden Schichten fehlt.

Hgl. (Sahli unkorrigiert)	45 pCt.
Rote (ohne wesentliche Formveränderungen) 2 724 000	
Weißer	13 000
Neutrophile	32 pCt.
Eosinophile	5 „
Mastzellen	0 „
Große Mononucleäre	4,5 „
Erythroblasten	5 auf 100 weiße.
Große Lymphozyten	9,0 pCt.
Kleine Lymphozyten	46,5 „
Reizformen	1,05 „
Schollen	1 „

Blutplättchen: Im Ausstrichpräparat fehlen die Blutplättchen fast vollständig. Auf 1000 Rote konnten nur 7 Plättchen gezählt werden, was eine Gesamtzahl von 18 900 Plättchen entspricht. Die vorhandenen Plättchen erscheinen stark deformiert, zum Teil mit Pyknose der Granula. (s. Taf. I Fig. 1).

Therapie: 1. Coagulenspray in die Nase und den Mund. Tamponade der Nase mit Vioformgaze, welche mit 10 proz. Coagulenlösung getränkt ist.

2. Injektion von 10 cem 10 proz. Coagulenlösung subkutan am 30. V. abends.

3. Arsen in Form der Solutio Fowleri 5,0, Agna foeniculi 10,0. 3 × 2–5 Tropfen.

1. VI. 1917: Subkonjunktivale Blutungen am rechten Auge. Nasenbluten dauert an, doch etwas weniger stark. An der Injektionsstelle der Coagulen eine Blutsuffusion. Im Stuhl immer noch pechschwarzes Blut.

Ord. idem. Nochma's Injektion von 10 cem 10 proz. Coagulen.

Am Abend hat das Nasenbluten nach fortwährendem Einträufeln einer 10 proz. Coagulenlösung in die Nasenlöcher sistiert. Keine frischen Hautblutungen.

2. VI. 1917: Stuhl heute morgen zum erstenmal makroskopisch frei von Blut. Kein Nasenbluten mehr. Lippen- und Kieferblutungen zurückgegangen.

Abends wieder leichtes Nasenbluten. Tamponade mit Coagulen-Vioformgaze.

In der Nacht spät, als die Großmutter zu Bett ging, wurde das Kind wach, war sehr munter, spielte und scherzte lebhaft, was jedoch wieder heftiges Nasenbluten hervorrief, so daß ich nachts zwischen 1 und 2 Uhr gerufen werden mußte. Aus den Nasenlöchern sickerte fortwährend dünnflüssiges Blut heraus. Das Kind war bedeutend blässer geworden. Herzaktion sehr frequent. Laute blasende systolische Geräusche an allen Ostien.

Erneute Tamponade mit Coagulen-Vioformgaze bringt die Blutung zum Stehen. Nach der Tamponade wird reichlich geschlucktes schwarzes rotes coaguliertes Blut erbrochen. Danach war das Kind sehr matt.

3. VI. 1917: Morgens Temp. 37,8. Herzaktion sehr frequent. Sehr laute blasende Geräusche am Herzen. Erneuerung der Tamponade. Injektion von 5 cem 10 proz. Coagulenlösung subkutan.

Abends: Das Kind hat sich wieder etwas erholt. Aus dem linken Nasenloch blutet es nicht mehr, selbst nicht nach Niesen. Dagegen sickert aus dem rechten Nasenloch etwas Blut hervor.

Erneute Tamponade, darauf wieder Erbrechen von etwas geronnenem Blut. Temp. 37,5. Atmung verhältnismäßig ruhig. Geräusche am Herzen haben eher etwas abgenommen. Hautfarbe etwas besser. Hautturgor hat stark abgenommen.

Kind trinkt mit gutem Appetit.

Urin frei von Blut und Eiweiß. Starkes Uratsediment, sonst nichts Besonderes.

4. VI.: Die Nacht war ruhig. Das Kind hat gut geschlafen und nicht mehr geblutet.

Bei der Blutuntersuchung zeigt sich, daß die Blutungszeit wesentlich kürzer geworden ist.

Hgl. 25—30 pCt.; Rote 1 950 000, Weiße 11 500.

Plättchen 22/1000 = 42 900.

Die roten Blutkörperchen erscheinen groß, gequollen, starke Polychromasie; die kernhaltigen Roten (Erythroblasten) haben sich noch stärker vermehrt.

Die Leukozytose ist eher etwas zurückgegangen.

Polynucleäre Neutrophile	41 pCt.	
Polynucleäre Eosinophile	6 „	
Polynucleäre Mastzellen	0 „	
Myelocyten	1 „	
Große Mononucleäre	4 „	} 48 pCt.
Große Lymphocyten	0 „	
Kleine Lymphocyten	48 „	
Erythroblasten	8/100 Weiße.	

Wir sehen somit ein Sistieren der Blutungen bei einem Anstieg der Plättchen auf 40 000, was mit den *Dukesschen* experimentellen Erfahrungen gut übereinstimmt.

Sehr interessant sind die morphologischen Veränderungen der ersten neu auftauchenden Blutplättchen. Es handelt sich vielfach um sehr stark basophile Plättchen von verschiedener Größe, meist ohne granulierten Innenkörper. Nur in einem Plättchen wurden auch basophile Granula gesehen. Daneben erscheinen winzige Plättchen mit violettrot gefärbtem Innenkörper. (s. Taf. II Fig. 2).

Zur weiteren Anregung der Knochenmarkstätigkeit wurden dem Vater des Kindes 5 cem Blut mit steriler Spritze entnommen (aus der Armvene) und dem Kind intraglutaeal injiziert.

Einträufelung von 10 proz. Coagulenlösung in die Nase.

4. VI. abends: Infolge starker Erregung blutet es beim Schreien noch leicht aus der Nase. Coagulentamponade.

5. VI. 1917: Keine Blutung mehr. Kind sehr unruhig, schreit viel, langt dabei nach dem Kopf. Tragus druckempfindlich. Temp. 38,5. Ord.: Karbolglycerin ins Ohr. Aspirin.

6. VI. 1917: Keine Blutungen mehr. Hautblutungen resorbieren sich. Kind immer sehr unruhig, aufgeregt. Trommelfell beiderseits etwas gerötet und vorgewölbt. Temp. 38°.
7. VI. 1917: Temp. 37,8, Kind ruhiger. Nase und Mund frei von Blutungen. Keine Perforation im Ohr.
8. VI. 1917: Temp. 37,0. Befund idem.
9. VI. 1917: Kind erholt sich zusehends. Keine Blutungen mehr.

Blutuntersuchung:

Hgl Sahli	30—35 pCt
Rote	2,4 Mill
Weißer	10 000
Neutrophile Polynucleäre	31 pCt.
Eosinophile Polynucleäre	5 „
Mastzellen	1 „
Große Mononucleäre	4 „
Große Lymphozyten	1 „
Kleine Lymphozyten	58 „
Erythroblasten	5/100 Weiße

Plättchen 20/1000 = 48 000.

Morphologische Veränderungen wie früher.
Blutungszeit immer noch erheblich verlängert.
Gerinnung immer noch unvollständig.
Retraktilität fehlt.

16. VI. 1917: Es sind keine Blutungen mehr aufgetreten. Die Erholung hat weitere Fortschritte gemacht.

Hgl. 40—45 pCt., Rote 3,1 Mill., Weiße 8 500.

Blutplättchen sehr zahlreich: 130/1000 Rote = 403 000.

Die Roten zeigen Oligochromämie, Anisozytose, Polychromasie, basophile Punktierung. Erythroblasten etwas zurückgegangen.

Die Weißen viele Zwergleukozyten; viele kleine Lymphozyten, fast ohne Protoplasmasaum. Große Mononucleäre sehr spärlich. Vereinzelt Myelozyten:

Neutrophile Polynucleäre	39 pCt.
Eosinophile Polynucleäre	4,5 „
Mastzellen	0 „
Große Mononucleäre	0,5 „
Eosinophile Myelozyten	0,5 „
Große Lymphozyten	0 „
Kleine Lymphozyten	54,3 „
Lymphozytenschatten	1 „
Reizformen	0,5 „
Erythroblasten	2,5/100 Weiße.

Die Blutplättchen zeigen ausgesprochene Anisozytose. Sehr kleine punktförmige Gestalten wechseln mit ungewöhnlich großen. Viele Plättchen sind noch deutlich basophil und enthalten zum Teil nur vereinzelt rubinrote Granula. Andere Plättchen zeigen Pyknose der Granula (s. Taf. I Fig. 3).

Entsprechend den hohen Plättchenzahlen ist nun auch die Blutungszeit wieder normal = 3 Min.

Die *Gerinnung* beginnt schon nach 4 Minuten, ist jedoch unvollständig, so daß es nie gelingt, das Gläschen ohne Verschiebung der Blutmasse umzustülpen.

Retraktilität nicht sicher festzustellen.

26. VI. 1917: Das Kind fiebert wieder wegen Rhinopharyngitis, sieht sonst sehr gut aus. Im Anschluß an heftiges Niesen hat es unbedeutend aus der Nase geblutet.

Hgl. 55—60 pCt. Rote 4,1 Mill.

Blutplättchen: 72/1000 = 288 000.

Blutungszeit wieder etwas länger: 5 Min.

Gerinnung nach 3—4 Min. vollständig.

Retraktilität wieder normal.

Auch die isolierten Plättchen zeigen, dem Normal-Salzplasma zugesetzt, normale Serumabscheidung.

In der folgenden Zeit blieb das Kind, abgesehen von kleinen Blutaustritten, nach Niesen von weiteren Blutungen frei. Es hatte wiederholte Anfälle von Rhinopharyngitis. Durch den Blutverlust, die Aufregungen während der Behandlung war aber die angeborene Neuropathie des Kindes ins Unerträgliche gesteigert worden. Das Kind war den ganzen Tag äußerst schlecht gelaunt, empfing mich immer mit Geschrei und heftigen Abwehrbewegungen. Längere Zeit verweigerte das Kind fast jede Nahrung und magerte fast bis zum Skelett ab, ohne daß sich irgend eine organische Krankheitsursache auffinden ließ. Im Urin war ein sehr starkes Phosphat-sediment, aber sonst keine Veränderung nachweisbar. Nur ganz allmählich besserte sich der hochgradige Erregungs- und Erschöpfungszustand des Nervensystems. Man konnte allmählich das Kind wieder dazu bringen, etwas Nahrung zu sich zu nehmen. Von diesem Punkt an gelang es wieder, das Körpergewicht allmählich zu heben. Diarrhoen bestanden während der ganzen Zeit nie.

Epikrise: Bei einem 15 Monate alten bis dahin anscheinend ganz gesunden Kind entwickelt sich im Anschluß an zwei rasch aufeinander folgende Infekte (croupöse Pneumonie und Masern) ein akuter Morbus maculosus Werlhofii mit verlängerter Blutungszeit und Gerinnungszeit, hochgradiger Verminderung der Blutplättchen und Irretraktilität des Gerinnsels. Die Blutungen kommen zum Stehen, nachdem die Plättchen auf 42 900 angestiegen sind. Im weiteren Verlauf stiegen die Plättchen sogar auf 403 000 an, dabei wird Blutungszeit, Gerinnungszeit und Retraktilität wieder normal.

Von ganz besonderem Interesse sind nun bei diesem Fall die *hereditären* Verhältnisse der **Familie I.**

Die *Großmutter* des Kindes, Frau Sch., wurde schon mit 12—13 Jahren menstruiert, früher wie ihre 3 Schwestern und eine Halbschwester von der gleichen Mutter. Die Periode war zeitweise abnorm stark. Von Jugend auf zeigte sie die eigentümliche Erscheinung, daß sie auf geringste Traumen, oft bloß nach dem Anfassen am Arm, ungewöhnlich große Blutunter-

laufungen bekam. Nasenbluten trat nie in erheblichem Maße auf. Dagegen hatte die Frau nach jeder Geburt eine ungewöhnlich starke Blutung, von der sie sich jedoch gewöhnlich auffallend rasch wieder erholte. Weiter zurück ließ sich die Diathese nicht verfolgen. Doch ist wahrscheinlich, daß auch die Urgroßmutter unseres Kindes an der Diathese litt. Denn die Halbschwester der Großmutter, welche von dieser Urgroßmutter abstammte, hatte einen Sohn, welcher an sehr starken, fast unstillbaren Nasenblutungen litt.

Frau Soh., die Großmutter unseres Werlhof, hatte 11 Kinder: 1. Frau G., jetzt 32 jährig, hat nie Erscheinungen hämorrhagischer Diathese gezeigt. Venenblut: Gerinnung nach $4\frac{1}{2}$ —5 Min. Asthenische Konstitution. Etwas verzögerte, aber dann starke Retraktivität des Blutkuchens, welcher sich zuerst unten löst und stark emporgezogen wird, während im obersten Drittel sich der Blutkuchen nicht von der Glaswand trennt. Es wird reichlich Serum ausgepreßt. Fibrin anscheinend nicht vermindert. Kein abnormes Sediment roter Blutkörperchen.

Diese Frau hat bis jetzt 3 Kinder:

a) 5 jähr. Knabe. Dieser erkrankte vor einem Jahr an einem Morbus maculosus Werlhofii mit ausgedehnten Hautblutungen und fast unstillbarem Nasenbluten, so daß er eines Morgens in einer großen Blutlache liegend aufgefunden wurde. Die Blutung mußte im Spital gestillt werden. Seither bekommt er öfters, gewöhnlich nur nach Traumen, starkes Nasenbluten und Flecken auf der Haut.

Blutuntersuchung: Hgl. 65 pCt. Sahli, Rote 4,5 Mill., Weiße 4500. Blutungszeit: 2 Min.; es tritt in der kurzen Zeit abnorm reichlich Blut aus. Gerinnungszeit: 5 Min.

Retraktivität fehlt vollständig.

Blutplättchen: $33/1000 = 148\ 500$.

Blutbild:

Neutrophile	55,6 pCt.	
Eosinophile	4 „	
Mastzellen	0 „	
Große Mononucleäre	2 „	
Myelozyten	1,5 „	
Große Lymphozyten	5 „	} 28,5 pCt.
Kleine Lymphozyten	23,5 „	
Reizungsformen	2 „	
Schollen	6,5 „	

Morphologie der Blutplättchen: Die meisten Plättchen sind gut granuliert. Auffallende Anisozytose. Vereinzelt „Riesenplättchen“. Ziemlich selten kleine stark basophile Plättchen ohne Granula.

b) 4 jähr. Mädchen, leidet ab und zu ebenfalls an Nasenbluten.

c) Säugling o. B.

2. Rosette F., Genf, 30 jähr., zeigte ebenfalls keine hämorrhagische Diathese. Sie ist schwächlich, zeigt auffallende Blässe und soll immer leidend sein.

3. Frau S., 27 jähr., Mutter unseres Werlhof.

Wie der Knabe der Schwester, welcher dreimal Lungenentzündung, Keuchhusten, Masern, Diphtherie durchmachte und häufig an Anginen litt, war auch Frau S. in ihrer Jugend viel krank. Sie hat 6 mal Lungenent-

zündung, einmal mit Brustfellentzündung, durchgemacht, ferner Masern und Keuchhusten. Solange sie sich erinnern kann, bekommt sie nach geringsten Traumen große blaue Flecken. Seit dem 6. bis 7. Lebensjahr leidet sie an anfallsweise auftretendem Nasenbluten. 1914 und 1915 hatte sie nach Zahnextraktion fast unstillbare Blutungen. Das Blut kam weinglasvoll heraus. Sie ist seit dem 11. bis 12. Jahre menstruiert, früher wie ihre Schwestern, welche keine hämorrhagische Diathese zeigen. Zeitweise war die Periode so stark, daß sie sich deswegen in ärztliche Behandlung begeben mußte. Oft dauerte die Menstruation 8 Tage an. Bei der Geburt unseres Kindes ist sie in der Nachgeburtsperiode fast verblutet und konnte sich nur mit Mühe wieder erholen. Sie hatte außerdem im Wochenbett eine Venenthrombose. Sie hat eine sehr zarte Körperkonstitution und leidet an starker Neurasthenie.

Blutbefund: Hgl. 70 pCt. Sahli, Rote 4,5 Mill., Weiße 8000.

Blutplättchen: 76/1000 R. = 342 000.

Blutungszeit: 3 Min. Trotzdem tritt in der gleichen Zeit viel mehr Blut aus wie bei der normalen Kontrolle, sogar bis zu 5—6 ccm.

Gerinnung: In 7—8 Min. vollständig.

Retraktilität fehlt vollständig. Es wird kein Tropfen Serum ausgepreßt. Auch nach Zusatz von Coagulen tritt keine Retraktion in vitro ein. Wiederholte Prüfungen ergaben stets das gleiche Resultat. Nach Arsenbehandlung kam die Retraktilität wieder zum Vorschein, aber es zeigte sich ein abnorm reichliches Sediment roter Blutkörperchen bis zu einem Drittel der Höhe der Blutsäule. Wir werden diesem Phänomen bei einem der Brüder der Frau wieder begegnen. Die Störung der Retraktilität besteht hier somit trotz vermehrter Blutplättchenzahlen.

Morphologie des Blutbildes:

Neutrophile	74,5 pCt.
Eosinophile	1 „
Mastzellen	0,3 „
Große Mononucleäre	2 „
Myelozyten	1,5 „
Große Lymphozyten	3 „
Kleine Lymphozyten	16,5 „
Reizungsformen	1 „

} 19,5 pCt.

Morphologie der Blutplättchen: Auffallende Anisozyten der Plättchen. Die größeren Formen enthalten in ihrem äußerst zarten Hyaloplasma ziemlich weit auseinanderstehende rubinrote Granula. Viele der größeren Formen sind mehr länglich stäbchenförmig oder zeigen am Ende eine kolbenförmige Anschwellung. Diese Gestalten erinnern lebhaft an Pseudopodien. Sie sind gewöhnlich gut granuliert. Bei sehr vielen Formen hat man den Eindruck, daß es besonders hinfällige und im Zerfall begriffene Elemente sind. Das Hyaloplasma erscheint äußerst zart und oft unscharf begrenzt. Andere Formen zeigen eine Konfluenz der Granula zu einer dunkelgefärbten pyknotischen Masse. Spärlich sind kleine schwach basophile Protoplasma-kugeln ohne Granula. In einzelnen Formen sind die Granula äußerst fein, kaum wahrnehmbar, wie in Auflösung begriffen.

Das einzige Kind dieser Frau ist an Morbus maculosus Werlhofii erkrankt, wie wir oben beschrieben haben.

Der Vater des Kindes ist gesund.

Die Blutungszeit betrug $1\frac{1}{2}$ Min.

Die Gerinnungszeit Venenblut 5 Min.

Retraktibilität normal, aber nicht ganz vollständig.

Blutplättchen: 270 000 = 57/1000 Rote ohne wesentliche Formanomalien und Größendifferenzen. Hyaloplasma meist gut begrenzt.

Blutbild zwecks Kontrolle:

Neutrophile	70 pCt.	
Eosinophile	4 „	
Mastzellen	0 „	
Große Mononucleäre	3 „	
Große Lymphozyten	3 „	} 23 pCt.
Kleine Lymphozyten	20 „	

4. Sohn von 24 Jahren, zur Zeit in Australien, leidet an heftigem rezidivierendem Nasenbluten.

5. Tochter Frau W. Nicht-Bluter. Blässe, Schwäche, Magerkeit.

6. Sohn Fritz, 20 jähr., hat in der Jugend einen morbus maculosus Werlhofii gehabt mit ausgedehnten Hautblutungen und Blutungen aus Mund und Nase. Er hat auch eine Brustfellentzündung durchgemacht. Die hämorrhagische Diathese hat sich bei ihm ziemlich erschöpft, wenigstens was das Nasenbluten anbelangt.

Rote 4,5 Mill., Weiße 6100. Plättchen 45/1000 R. = 202 500.

Blutungszeit 2 Min.

Gerinnungszeit (Venenblut): $4\frac{1}{2}$ Min.

Retraktibilität: Nur leise Andeutung an einer kleinen Stelle unten an der Glaswand.

Blutbild:

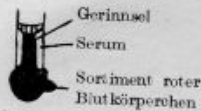
Neutrophile	42 pCt.	
Eosinophile	3 „	
Mastzellen	0,5 „	
Große Mononucleäre	2,5 „	
Myelozyten	1 „	
Große Lymphozyten (2,5 pCt. a zur granula)	7,5 „	} 47,5 pCt.
Kleine Lymphozyten	40,0 „	
Schollen	3 „	
Reizungsformen	0,5 „	

Es ist dies der einzige Fall mit einer ausgesprochenen Lymphozytose in der Familie. Sie ist vielleicht auf eine latente Tuberkulose (Pleuritis!) zurückzuführen.

Morphologie der Blutplättchen ähnlich wie bei der älteren Schwester, nur etwas weniger ausgesprochen verändert. Es finden sich ebenfalls Riesenformen von Erythrozytengröße mit stark aufgelockerten Granula, ferner auch große Formen mit Pyknose der Granula. Auch „Pseudopodien“ sind ziemlich reichlich. Manche Formen sind in Auflösung begriffen mit unregelmäßig begrenztem kaum gefärbtem Protoplasma und spärlichen Granulis.

7. Tochter Martha, 18 jähr., hat öfters Lungenentzündung durchgemacht. Keine Zeichen von hämorrhagischer Diathese.

8. Alfred Sch., 16 jähr., bekommt sehr häufig, besonders nach Anstrengungen und in der Sommerhitze heftiges, schwer stillbares Nasenbluten.



Blutungszeit 2 Min.
 Gerinnungszeit 5 Min. (Venenblut).
Retraktibilität: Das Gerinnsel löst sich ringsum von der Glaswand los und bildet eine schlaffe, zentrale, schmale Säule. Unten sammelt sich ein abnorm reichliches Sediment roter Blutkörperchen an (siehe Figur).

Hgl. 70 pCt., Rote 4,8 Mill., Weiße 6500.
 Blutplättchen: 52/1000 = 249 600.

Blutbild:

Neutrophile	67,5 pCt.	
Eosinophile	7,5 "	
Mastzellen	0 "	
Myelozyten (1 pCt. eosinophilic)	2 "	
Große Lymphozyten	1,5 "	} 15 pCt.
Kleine Lymphozyten	13,5 "	
Große Mononucleäre	2 "	
Schollen	6 "	

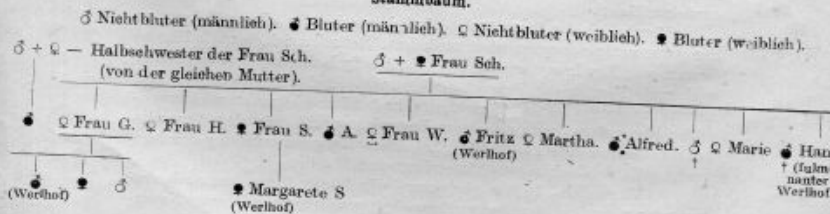
Morphologie der Blutplättchen: Auch hier hat man den Eindruck, daß die Plättchen besonders zart gehaute hüfällige Elemente sind. Es bestehen deutliche Größenunterschiede. Die Granula stehen weiter auseinander wie normal und sind in dem kaum gefärbten Hyaloplasma unregelmäßig verteilt. Es bestehen Formen, welche nur ganz vereinzelte Granula in dem schwach gefärbten Hyaloplasma enthalten. Es kommen auch Formen vor, bei denen die Granula zu einer homogenen pyknotischen Masse im Zentrum verschmolzen sind. Es kommen auch Protoplasma-Kugeln vor, in welchen die Granula gänzlich fehlen. Doch sind solche Formen in diesem Fall sehr selten.

9. Kind ist im Alter von 8 Monaten an einem Keuchhusten empyem gestorben, ohne Zeichen einer hämorrhagischen Diathese gezeigt zu haben.

10. Marie Sch., 13 Jahre alt, Nichtbluter.

11. Hans Sch., starb vor 4 Jahren im Alter von 5 Jahren an einer fulminanten Form des Morbus maculosus Werlhofii (abundante Nierenblutung). Schon vorher hatte er oft Nasenbluten; auch nach einer Zahnextraktion und ferner aus einer Schnittwunde am Finger hatte er sehr stark geblutet.

Stammbaum.



Es ergibt sich somit die interessante Tatsache, daß in dieser Familie der ausgesprochene *Morbus maculosus Werthofii* (Thrombopenie) bereits viermal aufgetreten ist, zweimal in der zweiten und zweimal in der dritten Generation. Von 12 Mitgliedern der zweiten Generation leiden somit 6 an einer ausgesprochenen hämorrhagischen Diathese, davon 5 männlichen und eines weiblichen Geschlechts.

Die Diathese hat sich bereits auf 3 Kinder der dritten Generation vererbt, 2 weiblichen und eines männlichen Geschlechts.

Es ist von Interesse, in allen solchen Fällen zu untersuchen ob die *Mendelschen* Regeln, welche für weite Gebiete des Pflanzen- und Tierreiches Gültigkeit haben, auch bei der Vererbung beim Menschen eine entsprechende Rolle spielen. Wir können den Mendelismus durch drei Regeln charakterisieren: 1. Die selbständige Vererbung eines jeden Merkmalpaares, in unserem Fall Bluter und Nichtbluter, unabhängig z. B. von anderen Konstitutionsanomalien wie Rachitis, exsudative Diathese usw. 2. Die Dominanz eines der Merkmale über das andere des betreffenden Paares, resp. Bluter über Nichtbluter. 3. Die Spaltung der Merkmale mit Hervortreten des anscheinend verloren gegangenen aber nur verdeckten in späteren Generationen. In unserem Fall wird dies sehr schön illustriert. Von einem Bluter können sowohl Bluter als Nichtbluter abstammen; andererseits können von einem Individuum, welches mit der hämorrhagischen Diathese nicht behaftet ist, wieder Bluter hervorgehen. Wir sehen hier das *Mendelsche* Prinzip deutlich am Werk und die Verteilung der Merkmalpaare im Verhältnis von 1 : 1, wie wir sie in überraschender Weise bei den Mitgliedern der zweiten Generation sehen, ist die nach den *Mendelschen* Regeln zu erwartende.

Es zeigen sich aber wichtige Besonderheiten in folgender Hinsicht: Das Blutermerkmal ist zwar dominant; aber die rezessiven Fälle, welche keine hämorrhagische Diathese zeigen, sind nicht rassensein, wie man es nach den *Mendelschen* Versuchen erwarten sollte. Es sollte nämlich das gesunde Individuum durchweg freibleibende Nachkommen haben, wie man das bei gewissen hereditären Formen von Diabetes insipidus und manchen angeborenen Starkerkrankungen in der Tat findet, wo das nicht erkrankte Individuum den krankheitserzeugenden Faktor gar nicht enthält. Dies ist aber hier nicht der Fall. Ähnlich wie bei der Hämophilie, wo die Töchter der Hämophilen selbst nicht bluten, aber hämophile Kinder haben, so können manche Frauen von der Diathese frei sein und sie doch wieder auf ihre Nachkommen übertragen. Die Dominanz erscheint jedoch im Gegensatz zur Hämophilie von dem

Geschlecht nicht beeinflusst. Bei der Hämophilie ähnlich wie bei manchen Fällen von Farbenblindheit, Neuritis optica, Muskelatrophie läßt das weibliche Geschlecht eine Eigenschaft rezessiv werden, welche sonst dominant ist. Bei unserer Diathese können männliche und weibliche Individuen gleich häufig an der Diathese leiden. Es fehlt bis jetzt jedes Analogon für das Verständnis dieser eigenartigen Vererbungsverhältnisse. Von einer schematischen Anwendung der *Mendelschen* Regeln beim Menschen kann daher vorläufig noch keine Rede sein (vergl. *Pick*).

Die nun folgenden Beobachtungen stammen zum Teil aus der Privatentw. von Prof. *Stoß*, welcher die Liebeshwürdigkeit hatte, mir diese Fälle zur Untersuchung zuzuweisen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlich danke.

Familie II. Sch. Die Mutter, Frau Sch., bekam seit dem 6. Lebensjahr anfallsweise auftretendes Nasenbluten, welches bis zum 18. Lebensjahr andauerte, immer im Sommer in der Hitze stärker wie im Winter. Die Periode zeigte keine Besonderheiten. Bei den Geburten hat sie nie viel Blut verloren, wie sich denn überhaupt seit dem 18. Lebensjahr die Diathese ziemlich erschöpft hat.

Eine Schwester der Mutter leidet ebenfalls viel an Nasenbluten; im Anschluß an eine Diphtherie litt sie an sehr starken Hautbrutungen und Hämorrhagien aus Nase und Mund (*Morbus maculosus Werlhofii*). Sie hat ein einziges jetzt 2 Monate altes Kind.

Blutbefund der Mutter:

Blutungszeit $2\frac{1}{2}$ —3 Min.

Gerinnung nach 5 Min. vollständig.

Retraktibilität fehlt fast vollständig.

Blutplättchen: 25/1000 Rote = 112 500, Rote 4,5 Mil., 6350 Weiße.

Blutbild:

Neutrophile	51 pCt.
Eosinophile P.	3 ..
Mastzellen	1 ..
Myelozyten	2 ..
Große Mononucleäre	3 ..
Lymphozyten	36 ..
Schollen	4 ..

Morphologische Veränderungen der Plättchen: Auffällige Verminderung. Die vorhandenen Plättchen zeigen verhältnismäßig geringe Veränderungen. Vereinzelt Riesenschollen mit unregelmäßig verteilten Azurgranula. Stellenweise ein Plättchen, welches nur noch ein Granulum enthält. Formen mit zentraler pyknotischer Masse. Sehr selten kleine stark basophile Plättchen.

a) Ein 10 jähriges Töchterchen bekommt ebenfalls seit dem 6. Lebensjahr anfallsweise heftiges Nasenbluten, besonders in der Sommerhitze. Wenn sie sich anstößt, treten mit großer Leichtigkeit große Echyosen auf. Sie zeigt eben am Arm einen blauen Fleck, der vom bloßen Anfassen

herrührt. Nach einem Fall bekam sie einmal eine unverhältnismäßig große Blutunterlaufung im Gesicht.

Das Kind hat einen graziilen, zarten Körperbau, schwache Muskulatur, Skoliose leichten Grades. Kein Milztumor.

Blutuntersuchung:

Blutungszeit 3 Min. In der kurzen Zeit tritt jedoch ungewöhnlich viel Blut aus.

Blutgerinnung beginnt nach 5 Min., bleibt jedoch unvollständig, so daß es nie gelingt, wie beim Normalen das Gläschen umzustülpen. Schließlich tritt Sedimentierung ein und oben sammelt sich eine flüssige Plasma-Serumschicht an.

Retraktibilität fehlt vollständig.

Hgl. 75 pCt., Rote 4,8 Mill., Weiße 6000.

Blutplättchen : 71/1000 = 315 000.

Blutbild :

Neutrophile	49,5 pCt.	
Eosinophile	4,5 ..	
Mastzellen	0,5 ..	
Myelozyten (eosinophil)	0,5 ..	
Große Mononucleäre	5,5 ..	
Große Lymphozyten	4,5 ..	} 38 pCt.
Kleine Lymphozyten	33,5 ..	
Schollen	2 ..	

Morphologie der Blutplättchen : Als eine besonders auffallende Erscheinung sind hier eigenartige Protoplasmakugeln zu erwähnen, welche in diesem Fall besonders reichlich vorhanden sind. Es handelt sich um runde, sehr scharf begrenzte, farblose und daher oft etwas schwer sichtbare Scheiben. Nur der Rand zeigt gewöhnlich einen basophilen, leicht bläulichen Farbenton. Im Innern sind keine Granula zu sehen. Ihre Größe ist wechselnd, ganz entsprechend den Blutplättchen. Die Basophilie sowie die stets gut erhaltene scharfe Begrenzung weisen darauf hin, daß es besonders jugendliche Elemente sind. Es kann sich auch nicht um eine einfache Auslaugung des Innenkörpers handeln. Den Übergang zu anderen Blutplättchen vermitteln Formen, welche ganz gleiche Protoplasmatische darstellen, aber bereits einige wenige Azurgranula enthalten. Auch pyknotische Formen und stärker basophile Plättchen mit beginnender Granulation kommen vor.

Prof. Stoß verordnete dem Kind Arsen in Form von Solutio Fowleri. Danach trat das Nasenbluten nicht wieder auf. Die Blutuntersuchung ergab nun am 2. X. 1917, daß das Blut viel weniger leicht aus der Wunde austrat; die Gerinnung erfolgte in 7—8 Min. und war nun kompakt. Es trat Retraktibilität ein, allerdings immer noch etwas schwach, mit abnorm großem Sediment rötter Blutkörperchen.

Das Kind ist hochgradig *neuropathisch*. Es zeigt häufigen Farbenwechsel im Gesicht; sieht oft bei geringster Erregung totenblau aus. Facialisphänomen beiderseits stark positiv. Patellarreflexe gesteigert. Das Kind ist in letzter Zeit auffallend stark gewachsen.

b) 6jähr. Mädchen beginnt nun auch ab und zu heftig aus der Nase zu bluten.

Blutungszeit 2 Min.

Gerinnung: Beginn nach 4 Min., bleibt jedoch unvollständig, so daß es nie gelingt, das Gläschen vollkommen umzustülpen. Es sammelt sich oben eine flüssige Plasmaschicht an.

Retraktibilität: Es besteht eine geringe Andeutung.

Blutplättchen: 73/1000 R. = 365 000.

Blutbild:

Polynucleäre Neutrophile	37 pCt.	
Eosinophile	6 „	
Mastzellen	0 „	
Große Mononucleare	5 „	
Große Lymphozyten	1 „	} 45 pCt.
Kleine Lymphozyten	44 „	
Schollen	7 „	

Morphologie der Blutplättchen: Hier sind die Protoplasmakugeln bedeutend seltener wie bei der Schwester. Es finden sich aber viele basophile Scheibchen mit etwas unregelmäßiger Begrenzung, welche nur spärliche Granula enthalten. Besonders auffallend sind zahlreiche Riesenformen mit unregelmäßig verteilten Granulis. Auch besonders kleine Plättchen, sowie pyknotische Formen kommen vor. (s. Taf. III Fig. 4 u. 5.)

c) 4 Jahr. Knabe hatte schon im ersten Lebensjahr Darmblutungen, welche sich öfters wiederholten. Letztes Jahr bekam er im Anschluß an eine Diphtherie einen *Morbus maculosus Werlhofii* und starb an unstillbaren Blutungen aus Nase, Mund, Darm. Bei der Autopsie konnte eine lokale Ursache für die Darmblutungen nicht gefunden werden.

Familie III. P. Mutter und Töchterchen bekommen auf geringste Traumen große blaue Flecken. Auch bei kleinen Schnittverletzungen bluten sie auffallend stark.

Schon die Großmutter hat beim bloßen Anfassen große blaue Flecken bekommen.

Bei der Mutter besteht die Erscheinung, so lange sie sich erinnern kann. Ab und zu hat sie auch etwas aus der Nase geblutet. Sie wurde mit dem 15. Jahr menstruiert. Die Periode war immer abnorm stark und mit erheblichen Schmerzen verbunden. Bei der ersten Schwangerschaft kam es im 3. Monat zum Abortus. Nach einem Monat bekam sie starke Uterinblutungen, welche mehrere Monate mehr weniger andauerten und nach Entfernung eines Placentarpolypen aufhörten (1909).

In der 2. Gravidität wurde ihr eine Bluteyste im Abdomen operativ entfernt. Danach trat wieder Abort ein (1910). Keine abnorme Blutung bei der Operation.

Die 3. Gravidität verlief normal. Keine abnorme Blutung bei der Geburt. Ebenso bei der 4. Gravidität.

Eine Schwester der Mutter wurde mit dem 12. bis 13. Jahre menstruiert und litt an häufigem Nasenbluten.

Blutbefund der Mutter:

Blutungszeit 2 ½ Min.

Gerinnungszeit 5 Min.

Plättchen: 317 000.

Blutbild:

Neutrophile	65 pCt.
Eosinophile	1 „
Mastzellen	0 „
Große Mononucleäre	2,5 „
Myelozyten	0,5 „
Große Lymphozyten	2 „
Kleine Lymphozyten	29,5 „
	} 31,5 pCt.

Morphologie der Plättchen: Anisozytose. Riesenformen sehr spärlich. Ebenso basophile Plättchen ohne Granula und Protoplasmakugeln. Reichlich sind Formen mit zentraler pyknotischer Masse. Auch Plättchen, die nur noch vereinzelte Granula enthalten, kommen vor. Besonders viele Plättchen erscheinen bereits in Chromatinfäden ausgezogen, als ein Zeichen, daß sie besonders leicht zerfallen.

a) Mädchen, geb. 1911. Im ersten Lebensjahr wurde nichts Besonderes bemerkt. Erst als das Kind gehen lernte, fiel auf, daß es bei geringsten Traumen immer blaue Flecke bekam, so daß die Beine wie tätowiert aussehen. Einmal etwas Nasenbluten.

Blutbefund:

Blutungszeit 2 Min.

Gerinnungszeit 4 Min. Gerinnung vollständig.

Retraktilität vorhanden, aber abnorm reichliches Sediment roter Blutkörperchen. Blutplättchen 504 000.

Blutbild:

Neutrophile	53,5 pCt.
Eosinophile	4 „
Myelozyten	0,5 „
Große Mononucleäre	3,0 „
Große Lymphozyten	0,5 „
Kleine Lymphozyten	38,5 „
	} 39 pCt.

Morphologie der Plättchen: Ausgesprochene Anisozytose. Größere Plättchen mit unregelmäßig verteilten distinkten Azurgranula. Plättchen mit Auflösung der Granula. Besonders viele pyknotische Formen. Protoplasmakugeln spärlich. Viele Formen mit ausgeworfenen Chromatinfäden.

b) Knabe, 1 Jahr und 4 Mon. Seit dem er gehen lernt, bekommt er beim Anstoßen ebenfalls leicht blaue Flecken am Arm und an den Beinen.

Familie IV. von B. Die Großmutter mütterlicherseits hat sehr stark aus der Nase geblutet, gewöhnlich immer im Sommer. Die Kinder durften sie nicht küssen, da sie sonst blaue Flecken bekam.

Die Mutter und ein Onkel mütterlicherseits starben an Thrombosen und Embolien. Ein Onkel ist nach einer Zahnextraktion verblutet.

Pat. von ausgesprochen asthenischem Habitus hat in früheren Jahren nach geringsten Traumen blaue Flecken bekommen und aus der Nase geblutet. Einmal hat sie eine starke Blutung nach einer Zahnextraktion gehabt. Später hat sich die Diathese ziemlich erschöpft.

Blutuntersuchung:

Blutungszeit $2\frac{1}{2}$ —3 Min.

Gerinnungszeit 4 Min.

Retraktilität etwas verspätet. Abnorm starkes Sediment roter Blutkörperchen.

Blutplättchen 64/1000 R. = 320 000.

Blutbild:

Neutrophile	54,5 pCt.	
Eosinophile	6	„
Mastzellen	1	„
Große Lymphozyten	5	„
Kleine Lymphozyten	28,5	„
Türcksche Reizungsformen	0,5	„
Schollen	4	„

} 33,5 pCt.

Morphologie der Plättchen: Anisozytose, besonders kleine Formen. Die meisten sehr zart gebaut, zum Teil mit Granulolyse. Hyaloplasma oft sehr schwach gefärbt. Größere Formen mit unregelmäßiger Verteilung distinkter Azurgranula. Protoplasmakugeln selten; häufiger pyknotische Formen. Viele Plättchen mit abnorm großen Vacuolen.

Familie V. M., stammt aus meiner Privatpraxis. Die Mutter hat schon von früher Jugend auf oft beim bloßen Anfassen blaue Flecken bekommen. Als Kind hatte sie hin und wieder Nasenbluten. Nach Zahnextraktion hat sie nie auffallend geblutet.

Sie ist seit dem 12. Jahre mens ruiert, früher wie ihre Schwestern. Die Periode war anfangs stark, ohne Verlängerung der Dauer. Vom 30. Lebensjahr an wurde sie schwächer.

Bei den Geburten hatte die Frau bei beiden Kindern erhebliche Nachgeburtsblutungen.

In ihrer Jugend litt die Frau an erheblicher Chlorose.

Blutbefund: Hgl. 65 pCt., Rote 4,8 Mill., Weiße 6500.

Blutungszeit 1 1/2 Min. Es tritt abnorm reichlich Blut aus.

Gerinnungszeit 5 Min.

Retraktilität fehlt vollständig. Kein Serum nach 24 Stunden.

Blutplättchen : 393 600.

Blutbild:

Neutrophile	50,5 pCt.	
Eosinophile	2,5	„
Mastzellen	0	„
Große Mononucleare	4	„
Große Lymphozyten	1	„
Kleine Lymphozyten	37,5	„
Schollen	1,5	„
Myelozyten	2	„

} 38,5 pCt.

Morphologie der Plättchen: Besonders auffallend sind zahlreiche granulafreie Plättchen mit graurötlichem blaßgefärbtem Protoplasma von wechselnder Größe. Die größeren Formen können Erythrozytengröße erreichen und sehen dann wie Erythrozytenschatten aus, da sie ganz hämoglobinfrei sind. Von den granulierten Plättchen zu diesen Formen, die ihnen in ihrer Lagerung ganz entsprechen und oft mit den granulierten Plättchen abwechselnd beieinander liegen, bestehen alle Übergänge. Es finden sich auch zahlreiche gut granuliert Riesensplättchen von gleicher Größe wie die

granulösen Involutionsformen. Auch Pyknose der Granu'la kommt häufig vor. Ihr Töchterchen,

a) *Rosa M.*, 3½ Jahre, wurde rechtzeitig geboren; bekam nur kurze Zeit die Brust. Dann Milch mit Tee, Hafer- und Reisschleim. Beizeiten bekam es Beifütterung in Form von Suppe und Gemüse. Das Kind hat immer nur wenig Milch zu sich genommen.

Im 7. Monat erkrankte es an heftigem Keuchhusten, welcher monatelang ohne anderweitige Komplikationen mehr weniger andauerte.

Im Herbst 1916 litt es an einer vorübergehenden Verdauungsstörung. Es bekam leicht Skrofulus.

Das Kind ist von jeher sehr blaß gewesen. Seitdem es gehen kann, bekommt es sehr leicht bei geringsten Traumen blaue Flecken an den Unterschenkeln.

Die Untersuchung ergibt ein im Wachstum nicht zurückgebliebenes Kind von gutem Fettpolster, frei von makroskopischer Rachitis. Es zeigt eine ganz auffallende Blässe der Haut und der Schleimhäute von eigentümlich gelblich-bräunlichem Farbenton. Die Unterschenkel sehen wie mit blauen Flecken marmoriert aus.

Die physikalische Untersuchung der Lungen ergibt nichts Besonderes. Das Herz ist nicht vergrößert. Am Herzen hört man überall ein sehr lautes blasendes Geräusch mit dem Maximum am linken Sternalrand. Trotz der schweren Anämie ist das Geräusch wahrscheinlich organischer Natur und auf einen Septumdefekt zurückzuführen (*Maladie de Roger*).

Das Abdomen liegt mit dem Thoraxniveau in einer Flucht. Kein Pseudoascites. Kein Leber- oder Milztumor.

Blutbefund:

Hgl. 25—30 pCt. Sahli, Rote 2 150 000, Weiße 4000.

Blutplättchen: 59 200 = 28/1000 R. = erheblich vermindert. Gerinnung unvollständig. Retraktivität fehlt.

Morphologie der Roten: Ausgesprochene Oligochromämie einzelner Erythrozyten; andere wieder gut hämoglobinhaltig. Anisozytose Poikilozytose leichten Grades. Keine Polychromatophilie. Sehr selten basophile Punktierung. Keine kernhaltigen Roten, überhaupt keine Regenerationserscheinungen.

Weißes Blutbild:

Neutrophile	55 pCt.	
Eosinophile	0 „	
Mastzellen	0 „	
Myelozyten	0,5 „	
Große Lymphozyten	6 „	} 40,5 pCt.
Kleine Lymphozyten	34,5 „	
Schollen	2 „	

Morphologie der Blutplättchen: Riesenformen fehlen. Mehr kleine im Zerfall begriffene Plättchen. Ähnliche Involutionsformen wie bei der Mutter mit fortschreitender Auflösung der Granu'la. Stark basophile Regenerationsformen fehlen. Das Protoplasma der meisten Blutplättchen ist bei *May-Grünwald-Giemsa* rötlich gefärbt, wie das Plasma der reifen Granulozyten.

Es handelt sich somit um eine schwere Anämie, welche sich durch äußere Ursachen allein nicht erklären läßt. Insbesondere ist eine alimentäre

Anämie auszuschließen. Die Anämie ist offenbar auf dem Boden der von der Mutter vererbten Schwäche des Knochenmarks erwachsen, wie wir sie für die Thrombasthenie annehmen müssen. Die Anämie ist somit myelohypoplastischen Ursprungs. Bemerkenswert ist dabei der aplastische Charakter, das Fehlen aller Regenerationserscheinungen an den Roten, insbesondere das Fehlen der Erythroblasten, die Leukopenie mit sehr spärlichen Myelozyten, das Fehlen der Eosinophilen, das Auftreten stark azurgranulierter großer Lymphozyten (Leukoblasten) und endlich die Thrombopenie. Auch an den Blutplättchen fehlen jene Erscheinungen, welche wir als Zeichen lebhafter Regeneration angenommen haben (Riesenformen, Basophilie).

Familie VI. von G. Die jetzt 53 jährige Frau erinnert sich deutlich, daß schon ihre Mutter zu ihren Kindern sagte: „Ihr dürft mich nicht anfassen, sonst bekomme ich blaue Flecken.“

Die Frau selber bekommt von Zeit zu Zeit meist an den Beinen, einmal auch in der Augengegend anscheinend spontan einen mehr weniger großen blauen Fleck. Gewöhnlich geht ein unbestimmtes unbehagliches Gefühl, Furcht vor Ohnmacht und leichtes Unwohlsein, dem Erscheinen der Flecken voraus. Auch plötzlich auftretender Durchfall und Kolik werden angegeben. In dem Augenblick, in welchem der Fleck entsteht, fühlt die Frau einen plötzlich stechenden Schmerz an der betreffenden Hautstelle.

Selten hat die Frau auch aus der Nase geblutet. Schnittverletzungen bluten nicht auffallend stark.

Sie wurde mit dem 16. Jahr menstruiert. Die Periode war nie sehr stark, hatte aber Neigung, 6—8 Tage anzudauern. Bei drei Geburten ist die Frau fast verblutet. Sie mußte in jedem Wochenbett 6 Wochen lang das Bett hüten und ganz ruhig liegen, da die geringste Bewegung wieder eine Uterinblutung auslöste.

Dreimal bekam sie nach den Geburten Thrombosen. Auch sonst hat sie öfters an Thrombophlebitis gelitten, zuletzt vor 2 Jahren. Seither hat sie Herzbeschwerden und Schmerzen in der linken Brustseite.

Sie hatte von jeher eine zarte Konstitution, neigte leicht zu Husten und Keuchhusten. Sie war etwas nervös und fiel bei starken Erregungen leicht in Ohnmachten. Zeitweise litt sie auch an Beschwerden, welche von einer Ptose des Magens herrührten; ferner wird eine chronische Appendicitis erwähnt. Mit 18 Jahren machte sie einen Typhus durch.

Die Frau hat sieben Kinder. Die Diathese hat sich anscheinend auf ein einziges Kind und zwar auf einen Sohn vererbt. Dieser Sohn bekam nie blaue Flecken, aber anfallsweise fast unstillbares Nasenbluten, so daß er jeweilen genötigt war, deswegen das Spital aufzusuchen.

Blutbefund von Frau v. G.:

Blutungszeit 3 Min. Es blutet nicht auffallend stark, offenbar, weil die Frau einen sehr niedrigen Blutdruck hat.

Gerinnung nach 11 Min. kompakt.

Retraktibilität fehlt vollkommen.

Blutplättchen: 202 400 = 48/1000 R.

Morphologische Veränderungen der Blutplättchen: Viele Formen sind in offensichtlichem Zerfall begriffen, unregelmäßig begrenzt. Auffallende Anisozytose, überwiegend kleine punktförmige Gestalten. Riesenformen spärlich. Ziemlich reichlich deutliche Pyknose der Granula, welche oft zu

einer homogenen zentralen Masse verschmolzen sind. Größere Formen mit weit auseinander stehenden und anscheinend in Auflösung begriffenen Granulis.

Blutbild :

Neutrophile	35 pCt.	
Eosinophile	2 „	
Mastzellen	0 „	
Große Mononucleare	2 „	
Myelozyten	1 „	
Große Lymphozyten	1 „	} 61 pCt.
Kleine Lymphozyten	60 „	

Familie VII. U. Die jetzt 32 jährige Frau erzählt, daß schon ihre Mutter leicht blaue Flecken bekam.

Sie selber wurde mit dem 15. Lebensjahr menstruiert und hatte seither besonders in der Zeit kurz vor der Periode, große Neigung, oft beim bloßen Anfassen oder auch anscheinend spontan blaue Flecken zu bekommen. Die Periode ist immer sehr stark, dauert 8—9 Tage. Ab und zu hatte sie auch starkes Nasenbluten oft nach bloßem Niesen. Nach Schnittverletzungen blutet sie ziemlich lang. Nach einer Frühgeburt hatte sie 6 Wochen lang Uterinblutungen.

Einmal hat sie einen Ikterus durchgemacht; auch ist sie wegen Appendicitis operiert worden.

Anfallsweise bekam sie Urticaria. In letzter Zeit leidet sie wieder an einem quälenden Pruritus der Haut, welche neben einzelnen blauen Flecken zahlreiche Kratzeffekte zeigt (vergl. *Lenobles* Beobachtungen).

Sie hat 3 Geschwister. Ein Bruder leidet an sehr heftigem anfallsweise auftretendem Nasenbluten.

Blutungszeit 2 Min., bei einer früheren Beobachtung verlängert.

Gerinnungszeit 10 Min.

Retraktibilität fehlt.

Blutplättchen : 403 000 = 96/1000 Rote.

Morphologie : Vorherrschend kleine Formen. Die etwas größeren Plättchen erscheinen äußerst zart gebaut und zeigen vielfach deutliche Granulolyse. Pyknose ist hier selten; ebenso selten sind ganz granulafreie Protoplasmakugeln.

Ich verdanke den interessanten Fall Frau Dr. *Lipska*, Gemeindespital Bern.

Familie VIII. K. Die Mutter, Frau K., bekommt von Kind auf beim bloßen Anfassen oder leichtem Anstoßen blaue Flecken. Früher hat sie, besonders in der Sommerhitze, auch starkes Nasenbluten gehabt. Nach Zahnextraktionen blutete sie 3 Tage lang.

Sie wurde mit 14 Jahren menstruiert. Die Periode war immer sehr stark, dauerte 4—5 Tage lang und war oft mit Schmerzen verbunden. Auch bei den Geburten hat sie immer viel Blut verloren.

Anfallsweise hatte sie einen heftigen Pruritus.

Die Mutter hat 7 Geschwister; alle zeigen dieselbe Erscheinung, daß sie mit Leichtigkeit blaue Flecken bekommen. Ein Bruder und eine Schwester litten außerdem an anfallsweise auftretendem fast unstillbarem Nasenbluten, welches sich jedoch in den reiferen Jahren ziemlich verloren hat.

Sie hat 3 Kinder. Ein 3 jähriger Knabe bekommt ebenfalls sehr leicht blaue Flecken. Vor zwei Jahren hatte er Masern. Der Ausschlag wurde hämorrhagisch. Die blaugefärbten Flecken blieben sehr lange sichtbar.

Heute, 17. XI. 1917, wird der Knabe wegen Varicellen zu mir gebracht. Im Zentrum einer jeden Vesikel findet sich ein Blutaustritt, ohne daß das Allgemeinbefinden irgendwie schwerer gestört wäre.

Zwei andere Kinder haben bisher keine Manifestationen der Diathese gezeigt.

Blutbefund bei der Mutter:

Blutungszeit 4 Min.

Gerinnung bleibt unvollständig.

Retraktibilität fehlt.

Blutplättchen: 216 000.

Neutrophile	57 pCt.	
Eosinophile	2 „	
Mastzellen	1 „	
Große Mononucleare	3 „	
Große Lymphozyten	8 „	} 36 pCt.
Kleine Lymphozyten	28 „	
Myelozyten	1 „	

Die meisten Plättchen sind sehr zart gebaut, viele in Auflösung begriffen. Auch pseudopodienartige Formen. Besonders schöne Riesenformen von der Größe roter Blutkörperchen. Die meisten Formen sind größer wie normal und besitzen meist weit auseinander stehende sehr zarte Granula.

Blutbefund bei dem 3 jährigen Knaben:

Blutungszeit 3 Min. Es tritt noch ziemlich viel Blut aus.

Gerinnung nach 20 Min. kompakt.

Retraktibilität: Leichte Andeutung unten an der Glaswand. Höchstens ein kleiner Tropfen Serum wird ausgepreßt.

Blutplättchen . 302 000.

Morphologische Veränderungen ähnlich wie bei der Mutter. Auch pyknotische Formen.

Neutrophile	23 pCt.	
Eosinophile	3 „	
Große Mononucleare	2 „	
Große Lymphozyten	8 „	} 72 pCt.
Kleine Lymphozyten	64 „	

Von ganz besonderem Interesse ist hier die Beobachtung, daß ganz offenbar unter dem Einfluß der ererbten hämorrhagischen Diathese *akute Exantheme* wie Masern und Varicellen ohne irgendwie schwerere Alterationen des Krankheitsverlaufes *hämorrhagisch* werden. Schon *Lindvall* hat in den Beiträgen zur Klinik der Infektionskrankheiten 1915 hämorrhagische Varicellen bei einem entsprechenden Fall von Morbus maculosus Werlhofii (Thrombopenie) beschrieben. Es zeigt sich hier wieder die gleiche Erscheinung, daß eine an und für sich geringfügige Gefäßschädigung durch das

Exanthem genügt, um die latente hämorrhagische Diathese sofort manifest werden zu lassen.

Familie IX. J. Der folgende Fall, welcher eine ältere Dame betrifft, ist durch die besondere Lokalisation der Blutaustritte auf der Mundschleimhaut sehr bemerkenswert. Diese Beobachtung verdanke ich ebenfalls der Liebenswürdigkeit von Prof. Stooß.

Die Dame hat soeben wieder eine große Blutblase auf der Schleimhaut des linken Gaumensegels bekommen. Solche Blasen treten gewöhnlich nach dem Essen auf. Dabei verspürt die Dame plötzlich einen stechenden Schmerz an der betreffenden Stelle. Schließlich bersten die prall mit hellrotem Blut gefüllten Blasen, das Blut tritt aus und ein bläulich roter Fleck bleibt zurück. Auch besonders an den Unterschenkeln treten ab und zu vereinzelte blaue Flecken auf.

In früheren Jahren litt sie auch an heftigem rezidivierendem Nasenbluten.

Ein Bruder litt ebenfalls an fast unstillbarem Nasenbluten ohne Purpura der Haut. Eine Schwester ist gesund.

Einer ihrer Söhne litt ebenfalls viel an Nasenbluten.

Blutuntersuchung:

Gerinnungszeit $5\frac{3}{4}$ Min.

Retraktilität verspätet und sehr schwach, nur an einer eng umschriebenen Stelle ist etwas Serum ausgetreten.

Blutplättchen: 405 000.

Morphologie: Besonders auffällig tritt in diesem Fall die Granulolyse hervor. Die meisten Plättchen enthalten sehr feine, weit auseinander stehende Granula, einzelne besitzen sie nur noch spärlich, andere haben sie ganz verloren. Pyknose ist hier seltener. Auch Riesenformen mit chromidienartig verzweigtem „Chromatin“ sind zu finden; ferner Plättchen mit ausgeworfenen Chromatinfäden.

Blutbild:

Neutrophile	52,5 pCt.	
Eosinophile	1,0 „	
Mastzellen	0 „	
Große Lymphozyten	9,0 „	} 43 pCt.
Kleine Lymphozyten	34,0 „	
Große Mononucleäre	2 „	
Myelocyten u. Metamyeloc	1,5 „	

Ich will hier im Anschluß an die eigenen Beobachtungen noch einzelne Fälle aus der Literatur erwähnen.

So berichtet *Kehrer sen.* von einer solchen Familie, welche er fälschlicherweise der echten Hämophilie zurechnet.

Die Frau ist kräftig gebaut und gesund aussehend, aber nervös. Vom 14. Jahr an alle 2—3 Wochen unregelmäßig und reichlich menstruiert. Sie hatte 11 Geburten, einmal Zwillinge und drei Aborte. In der 12. Gravidität bis zum fünften Monat Uterinblutungen. Nach der Niederkunft $2\frac{1}{2}$ Monate lang heftige Uterinblutungen (vergl. Familie III. P.). Nach einer mehr-

wöchentlichen Pause neue Nasen- und Uterinblutung. In der 13. Gravidität wiederholte Uterinblutung, starkes Erbrechen.

Das Kind (ein Knabe) von sehr zarter, durchsichtiger Haut, bekam am 9. Tag eine erst geringe, dann *tödliche Nabelblutung*.

Wenige Tage später traten bei der 6 jährigen Tochter Purpuraflecken und größere Ekchymosen an den Beinen auf. 3 Tage später Bluthusten und blutige Diarrhoe. 8 Tage später Nasenbluten, das durch 7 Wochen 1—2 mal täglich 5—10 Min. lang sich wiederholte und am Ende ein gelblich-fahles Aussehen sowie Hinfälligkeit und Nervosität hervorrief (Morbus maculosus Werlhofii).

Eine andere schlanke, etwas blasse, jetzt 13 jährige Tochter leidet seit dem zweiten Jahre alle paar Wochen an heftigem Nasenbluten, zumal nach Erhitzung und Gemütsbewegung. Seit dem 12. Jahr noch häufiger führt es oft zu Ohnmachten.

Ein 5 jähriger Sohn bekommt seit dem 2. Jahr täglich 1—2 mal durch 5—10 Min. Nasenbluten.

Wir sehen hier somit, obwohl Blutuntersuchungen fehlen, klinisch ganz entsprechende Beobachtungen einer hämorrhagischen Diathese, welche im Gegensatz zur Hämophilie beide Geschlechter in gleicher Weise befällt und innige Beziehungen zum Morbus Werlhofii zeigt. Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß die hämorrhagische Diathese schon beim Neugeborenen zu einer letalen Nabelblutung geführt hat.

Auch unter den Krankengeschichten *Hayems* finden sich neben den häufigen sporadischen Fällen Angaben über diese eigentümliche hereditär familiäre hämorrhagische Diathese. So erwähnt er zwei Schwestern, von denen die eine an einem chronisch intermittierenden Morbus Werlhofii litt, die andere an einer akuten Form im Anschluß an eine Zahnextraktion nach 18—20 Tagen starb. Bei einem 7½ Jahre alten Knaben, welcher an einer chronischen Form des Werlhof litt, schreibt er, daß ein Vetter mütterlicherseits so leicht aus dem Zahnfleisch blutete, daß man nicht wagte, seine Zähne zu pflegen. Ein anderer Vetter hat bis zum 10. Jahr häufig reichliches und schwer stillbares Nasenbluten gehabt. Eine Schwester der Mutter blutete während ihrer Jugend häufig aus der Nase. Bei einem anderen Fall von Werlhof (Thrombopenie) erzählt er, daß der Vater des 25 jährigen Patienten in seiner Jugend häufig aus der Nase geblutet hat. Der Großvater väterlicherseits soll im Anschluß an eine Zahnextraktion an einer Blutung gestorben sein.

Analoge Beobachtungen finden sich in neuester Zeit besonders in der amerikanischen Literatur. *Austin* und *Pepper* berichten über eine 24 jährige Frau, welche eine große Neigung hat, Purpuraflecken zu bekommen, ohne daß die allgemeine Gesundheit darunter

litte. Drei Schwestern der Mutter zeigten alle die gleiche Diathese, ebenso eine Tante der Mutter. Die Autoren fanden 215 300 Blutplättchen und bei wiederholter Untersuchung eine verzögerte Gerinnung des Oxalatplasmas, welche sie auf einen vermehrten Antithrombosingehalt zurückführen.

Wertvolle Beobachtungen verdanken wir ferner Heß (New-York). Er erwähnt in den Krankengeschichten entsprechender Familien besonders auch das Vorkommen von Blutungen aus dem Nabel und bei der Beschneidung von Neugeborenen, Blutungen nach Zahnextraktion. Auch die sehr selten vorkommenden Blutungen in Gelenken werden angeführt, z. B. in dem folgenden Fall.

Lilian P., 18 jährig. Häufiges Nasenbluten und Purpuraflecken seit dem Alter von 12 Jahren. Menstruation seit dem 14. Jahr. Sie nahm sehr profusen Charakter an. Gangrän eines Fingers. Vor einem Jahr *Blutung im Fußgelenk*.

Der Vater leidet an häufigem Nasenbluten. Seine Familie besteht aus Nasenblutern. Eine Schwester starb an Apoplexie. Ihre Mutter bekam, wie manche anderen Familienmitglieder, sehr leicht blaue Flecken. Die Schwester der Mutter ist eine Bluterin. Sie hat 5 Kinder, welche alle häufig aus der Nase bluten.

Lilian hat einen Bruder, welcher vor 2 oder 3 Jahren nach einer Zahnextraktion eine starke Blutung hatte; ein anderer hat häufig Nasenbluten; ein dritter bekommt leicht blaue Flecken. Von den zwei Schwestern ist eine normal, die andere hat einen Naevus.

In dem erwähnten Fall fand Heß eine Thrombopenie von 80—90 000 Blutplättchen mit verlängerter Blutungszeit. Er beobachtete ebenfalls morphologische Abweichungen der Plättchen in Form von Anisozytose, in diesem Fall besonders zahlreiche Mikroplättchen.

Heß sieht als eines der Hauptkriterien für die Unterscheidung von Hämophilie und Purpura das Verhalten der Blutplättchenzahlen und der Gerinnung an. Die eingehende Analyse ergibt jedoch leicht, wie wir noch sehen werden, die Unhaltbarkeit dieser Unterscheidungsmerkmale, insbesondere bei Geschwistern. Es ist wohl nicht richtig anzunehmen, daß beim Bruder Hämophilie, bei der Schwester dagegen Purpura bestehe, wie dies Heß in den folgenden Fällen tut.

4 jähriges Mädchen. Keine Familienanamnese erhältlich. Profuses Nasenbluten, große Ekehymosen und stecknadelkopfgroße Blutungen, besonders in der Haut der Extremitäten, den Schleimhäuten des Mundes, der Konjunktiva. Blutung nach Punktion der Haut. Plättchen 76 000. (*Thrombopenie*.) Plasmagerinnung nach 13—20 Min.

Der Knabe blutete im ersten Jahr nach der Zirkumzision. Er zeigt nur zwei große Blutunterlaufungen über dem Knie und der Stirn, während kleine Petechien fehlen. Blutungszeit etwas verlängert. Schmerzen und wahrscheinlich Blutung im Kniegelenk.

Die Blutplättchen zählten 351 000 bis 400 000. Das Plasma koagulierte einmal in 21, später in 30 Min.

Die Retraktivität wurde leider nicht beachtet, sonst hätte Heß wohl die Zusammengehörigkeit dieser anscheinend divergenten Formen bei Geschwistern, wie sie auch in unseren Krankengeschichten vertreten sind, erkannt.

Heß findet daher auch große Schwierigkeiten in der Klassifikation gewisser Fälle, welche sich jedoch ohne Zwang dem neu von uns aufzustellenden Begriff der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie einordnen lassen.

So berichtet Heß von einem 4 jährigen Mädchen mit großen subkutanen Blutflecken, Kieferblutungen, vergrößerter Leber und Milz. Heß fand in diesem Fall nur 21 000 Blutplättchen, somit ausgesprochene *Thrombopenie* (Morbus maculosus Werlhofii). Das Plasma gerann überhaupt nicht auf Zusatz von Calcium, wenigstens nicht genügend, um das Reagensgläschen umstülpen zu können, wie bei den gewöhnlichen Fällen, eine Erscheinung, welche wir in unseren Fällen ebenfalls ab und zu angetroffen haben. Die Natur dieser Gerinnungsstörung ist nach Heß noch unklar; wir werden später sehen, daß sie jedenfalls auf etwas ganz anderem beruht wie die Gerinnungsverzögerung bei der Hämophilie. Man muß daher für die Differentialdiagnose die Natur und Ursache der Gerinnungsverzögerung bei der Hämophilie und der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie mit ihrer besonderen Manifestationsform, der Thrombopenie zu eruieren suchen.

Der Morbus maculosus Werlhofii erscheint somit nur als eine meist vorübergehende, besonders schwere Manifestationsform, einer hämorrhagischen Diathese, für welche ich den Ausdruck „*hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie*“ vorschlagen möchte. Die Diathese wird mit einer gewissen Vorliebe, aber nicht ausschließlich, durch das weibliche Geschlecht übertragen. Sie befällt beide Geschlechter in gleicher Weise. Die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie ist offenbar in ihren leichteren Formen sehr verbreitet, wie etwa die exsudative Diathese, jedenfalls viel weiter verbreitet, als man aus den üblichen Hand- und Lehrbüchern entnehmen könnte. Die leichten Fälle wurden offenbar wenig beachtet, da man nichts Rechtes mit ihnen anzufangen wußte; die schwereren Fälle wurden meist mit der Hämophilie zusammengeworfen, trotzdem sie sich weit von ihr in grundlegenden Punkten unterscheiden. Wie bei einer erbten Krankheitsbereitschaft zu erwarten ist, handelt es sich zunächst um einen klinisch streng latenten Zustand. Man

kann es einem Neugeborenen nicht ohne weiteres ansehen, ob er mit der Diathese behaftet ist oder nicht.

Über die ersten Manifestationen im Säuglingsalter ist noch sehr wenig bekannt, da das bisher vorliegende Material nicht nach allen Gesichtspunkten genügend untersucht ist, um eine sichere Abgrenzung vornehmen zu können. Schon *Ritter v. Rittershain* hat in seiner verdienstvollen Arbeit im österreichischen Jahrbuch für Pädiatrik mit Recht hervorgehoben, daß die Nabelblutungen, die Melaena und andere Erscheinungsformen einer transitorischen hämorrhagischen Diathese der Neugeborenen nicht zur Hämophilie gehören; er betont auf Grund seiner Sektionsprotokolle die innige Vergesellschaftung mit puerperalen pyämischen Prozessen; sie gehören somit in das Gebiet der anaphylaktoiden Purpura. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß nicht in seltenen Fällen eine Nabelblutung bereits eine Manifestation der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie oder der Hämophilie sein kann. *Kehrer* und *Heß* machen sogar in ihren Krankengeschichten entsprechende positive Angaben. Auch eine ungewöhnlich starke Blutung bei der Beschneidung kann die erste Manifestation der Diathese darstellen (*Heß*).

In der Mehrzahl der Fälle zeigen sich jedoch die ersten Manifestationen erst im Spielalter im zweiten bis dritten Lebensjahr, wenn die Kinder gehen gelernt haben und dabei noch öfter zu Fall kommen. Da zeigt sich, daß sie auf die geringsten Traumen, welche bei normalen Individuen keinen Denkmittel hinterlassen, ungewöhnlich große bläuliche Ekchymosen bekommen. Oft tritt die Diathese auch erst später, etwa im 6.—8. Lebensjahr, oft auch erst in der Pubertät stärker hervor, während sie sich im reifen Alter meist erschöpft. In einigen Fällen bleibt sie jedoch in unverminderter Stärke zeitlebens bestehen.

In etwas schwereren Fällen findet man wiederholt krisenartig auftretendes mehr weniger heftiges Nasenbluten. Dabei wird häufig die Angabe gemacht, daß dieses Nasenbluten besonders in der Sommerhitze zu exazerbieren pflegt. Dieses Nasenbluten kann auch als ganz isoliertes Symptom ohne Purpura auftreten.

Kleine Schnittwunden bluten oft auffallend lang und stark. Besonders nach Zahnextraktionen können sehr erhebliche Blutungen auftreten. Meist sind sie aber nicht so lebensgefährlich wie bei der Hämophilie, indem der Verblutungstod glücklicherweise recht selten einzutreten scheint.

Auch innere Organe, wie der Darm und die Harnwege, können unter Umständen eine Quelle von Blutungen sein.

Bei den Frauen ist das Verhalten der hämorrhagischen Diathese zum Geschlechtsleben von großem Interesse.¹⁾

Es ist möglich, daß schon im frühen Kindesalter Genitalblutungen auf Grund dieser Diathese vorkommen können. *Lafargue* (zit. bei *Kehrer*) beobachtete den Exitus eines 6 Wochen alten Kindes durch Blutung aus der Scheide. *Grandidier* erwähnt einen Fall von Genitalblutung im 8. Lebensjahr. *Schönlein* betont den frühzeitigen Eintritt der Menses. Diese Angabe braucht aber nach unseren Beobachtungen nicht in jedem Falle zuzutreffen.

Von besonderem Interesse ist die Erfahrung, daß sich die Diathese in einigen Fällen mit besonderer Vorliebe vor oder zur Zeit der Periode, z. B. durch besonders leichtes Eintreten von Hautblutungen, manifestiert.

Die Menstruation kann in ihrer Dauer und der Größe des Blutverlustes normal sein. Häufiger wird eine abnorm starke Periode sowohl hinsichtlich der Dauer wie des Blutverlustes an gegeben. So erwähnt schon *Nasse* (zit. bei *Kehrer*) eine Bonner Familie, worin männliche und weibliche Personen an der Neigung zu Blutungen leiden. Mutter und Tochter litten zur Zeit des Monatsflusses an starken Blutungen.

Ähnlich wie die Menstruation verhalten sich auch die physiologischen Blutungen bei der Geburt. Manche Geburten können ganz normal ohne auffallenden Blutverlust verlaufen. Bei anderen Fällen treten sehr schwere Nachgeburtsblutungen auf, welche nahe an den Verblutungstod führen können: Die Großmutter unseres Werlhof hat in jedem Wochenbett schwere Blutungen gehabt. Die Mutter des Kindes ist in der Nachgeburtsperiode fast verblutet und brauchte lange Zeit, um sich wieder zu erholen.

Es ergeben sich somit hier sehr komplizierte Verhältnisse. Auffallend ist, daß die physiologischen Genitalblutungen des Weibes durch die Diathese im allgemeinen nicht in dem Maße gefährvoll werden, wie man es vielleicht erwarten würde.

Von Gynäkologen wie *Kehrer*, *Fränkel-Böhm* wurden diese Fälle als Hämophilie bei Frauen aufgefaßt, trotzdem z. B. *Kehrer* in seinen Fällen normale Blutgerinnung fand. *Fränkel-Böhm* kümmerten sich überhaupt nicht um das Verhalten des Blutes.

¹⁾ Vgl. auch de Bovis de l'hémophilie chez la femme. La Semaine médicale 1905 S. 421.

Es ist jedoch klar, daß nur eine sehr eingehende Blutuntersuchung uns dazu führen kann, die echte Hämophilie schärfer zu begrenzen und von anderen nahe verwandten Formen der hämorrhagischen Diathese abzutrennen. Ich persönlich glaube aus gewichtigen Gründen an die strenge Gültigkeit des *Nasseschen* Vererbungsgesetzes bei der Hämophilie. Wenn wir daher von Hämophilie bei Frauen hören, so gehören diese Fälle a priori jedenfalls in der größten Mehrzahl nicht zur Hämophilie, sondern zur hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie.

Es ist ferner noch hervorzuheben, daß bei dieser hämorrhagischen Diathese Gelenkblutungen nur äußerst selten vorkommen. In meinen Fällen fehlen sie ganz.

Milztumoren wurden im Gegensatz zu den Beobachtungen *Kaznelsons* bei den hier mitgeteilten Fällen ebenso wie bei denen *Lenobles* vermißt.

In einzelnen Fällen kann man in Übereinstimmung mit Beobachtungen *Lenobles* einen eigentümlichen *Pruritus* finden. Dieser *Pruritus* ist wohl am besten mit jenen Formen zu vergleichen, welche man nicht selten bei Leukämie oft als initiales Symptom sieht. Eine hämatogene Ursache erscheint mir plausibler als die von *Lenoble* angenommene intestinale Autointoxikation. Bei der ersten hier mitgeteilten Familie bestand bei mehreren weiblichen Mitgliedern eine eigentümliche *Akne*, welche sich besonders zur Zeit der Menstruation und der Gravidität verschlimmerte. Eine direkte Beziehung zur hämorrhagischen Diathese ließ sich nicht feststellen. Sie weist vielleicht auf Störungen in der inneren Sekretion der Ovarien hin.

In vielen Punkten ist diese hämorrhagische Diathese der Hämophilie klinisch sehr ähnlich; Hautblutungen, Nasenbluten, Blutung nach Zahnextraktion usw. finden wir bei der Hämophilie in gleicher Weise; in anderen Beziehungen unterscheidet sich jedoch die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie deutlich von der Hämophilie. Aber erst die nähere Untersuchung des Blutes kann uns in der Erkenntnis des Wesens dieser Diathese weiterführen, welche allein eine rationelle Abgrenzung von der Hämophilie ermöglicht.

Hämoglobingehalt und Zahl der *Erythrozyten* bewegen sich, wenn nicht unmittelbar stärkere Blutverluste vorangingen, in normalen Grenzen. Es bestehen auch keine wesentlichen morphologischen Veränderungen der roten Blutkörperchen. Kernhaltige rote Blutkörperchen vom Typus der Normoblasten konnte

ich im Gegensatz zu *Lenoble* und in Übereinstimmung mit *Hayem* nur nach starken Blutverlusten als Regenerationserscheinung finden. Die Normoblastenkrise ging bei unserem Fall von Werlhof der Hämatoblastenkrise voraus; die Normoblasten waren am zahlreichsten, als die Plättchenzahlen sehr tief standen; mit der Vermehrung der Plättchen verschwanden die Normoblasten aus dem Blut.

Auch die *Leukozytenzahlen* zeigen keine erheblichen Abweichungen von der Norm. Es zeigt sich eine gewisse Neigung zur Leukopenie. Eine ausgesprochene Lymphozytose pflegt meistens zu fehlen. Die Leukozytenformel zeigt keine konstantere Veränderungen. Der einzige etwas auffällige Befund ist das reichliche Auftreten von zerfallenen Leukozytenschollen und das gelegentliche Erscheinen von Myelozyten im peripheren Blut ohne sonst nachweisbaren Grund. Letztere Beobachtung stimmt vollständig mit den Untersuchungen *Lenobles* überein.

Die *Blutplättchenzahlen* sind sehr wechselnd. Oft sind sie leicht erhöht, oft normal. Viele Fälle zeigen eine leichte Verminderung zwischen 70 000 bis 200 000 auch in der Latenzzeit, ohne daß wir diese Verminderung an und für sich nach den *Dukes*-schen experimentellen Erfahrungen allein für die hämorrhagische Diathese verantwortlich machen könnten. Nach *Duke* bilden etwa 30 000 Plättchen die Grenze, unter die sie nicht sinken dürfen, ohne daß in gesetzmäßiger Weise das hämorrhagische Syndrom auftritt. Auf Werte unter 30 000 sinken die Plättchen in der Tat nur bei den schwersten gewissermaßen spontanen Manifestationsformen der hämorrhagischen Diathese (*Morbus maculosus Werlhofii*-Thrombopenie).

Über die sehr eigenartigen morphologischen Veränderungen der Plättchen werde ich weiter unten eingehend berichten, ebenso über die Störungen in ihrer Funktion.

Die *Blutungszeit* ist nur in den Fällen von Thrombopenie verlängert; bei normalen Plättchenzahlen ist sie normal (1 ½—3 Min.). Dieser Befund bestätigt wieder die Anschauung, daß zwischen Plättchenzahl und Blutungszeit enge Beziehungen bestehen müssen. Es können aber auch andere Faktoren, wie der Blutdruck und die Herabsetzung des Fibrinogengehalts die Blutungszeit verlängern. So findet man nach *Whipple* bei der Chloroformvergiftung eine verlängerte Blutungszeit bei gesteigerten oder normalen Plättchenzahlen infolge einer starken Abnahme an Fibrinogen.

Öfters beobachtet man bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie, daß trotz normaler Blutungszeit aus der Fingerringwunde meist mehr Blut austritt wie bei der normalen Kontrolle. Es gelingt so mit Leichtigkeit, eine größere Blutmenge aus dem Finger zu gewinnen, während man beim normalen Mähe hat, genügend Blut für die Untersuchung zu erhalten. In dieser Hinsicht unterscheidet sich unsere hämorrhagische Diathese ebenfalls auffällig von der anaphylaktoiden Purpura, bei welcher man oft kaum mehr als eine Pipette mit Blut füllen kann, so schwer tritt das anscheinend eingedickte Blut aus der Hautwunde aus. Die größere Ausflußgeschwindigkeit des Blutes bei unserer Diathese dürfte auf eine Herabsetzung der Viskosität zurückzuführen sein.

Die *Gerinnungszeit* bewegt sich meist in normalen Grenzen ($4\frac{1}{2}$ —10 Min. bei Gläschen von 0,8 cm Durchmesser). Immerhin kommen Fälle mit verzögerter oder ausbleibender Gerinnung vor. Dabei zeigt sich besonders die Eigentümlichkeit, daß die Gerinnung oft zu normaler Zeit beginnt, aber nicht vollständig beendet wird, so daß es nie gelingt, wie beim normalen Blut, das Reagensgläschen umzustülpen, ohne daß die nur teilweise geronnene Blutsäule sich verschiebt. Bei starken Graden der Gerinnungsverzögerung sedimentieren sich die roten Blutkörperchen und oben sammelt sich eine mehr weniger reichliche meist flüssige, seltener geronnene (*Lenoble*) Plasmaschicht an. Eine Einziehung an der Grenze der beiden Schichten fehlt. Trotz normaler Reaktionszeit kann somit die Gerinnung unvollständig bleiben.

Retraktibilität. Beim normalen Blut beginnt sich der Blutkuchen schon nach einer Viertelstunde nach beendeter Gerinnung napfförmig auszuhöhlen und im Verlauf einer Stunde von den Wänden des Reagensglases loszulösen. In dem Maße, wie der Blutkuchen sich retrahiert, tritt transsudiertes Serum aus, während das Blutvolumen immer dasselbe bleibt. Ist die Retraktion beendet, so hat der Blutkuchen sich wenigstens auf einer Seite von der Wand des Gefäßes zurückgezogen und schwimmt in einer Atmosphäre von Serum. Am Boden des Reagensglases findet sich ein minimales Sediment von roten Blutkörperchen, in Form eines feinen Bodenbeschlags. Alle anderen werden von dem Blutkuchen erfaßt und festgehalten.

Gerade diese letzte Phase der Gerinnung ist nun bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie am konstantesten in charakteristischer Weise gestört.

Der mildeste Grad der Störung besteht darin, daß zwar die Retraktion, wenn auch oft etwas verzögert, schließlich doch vollständig eintritt. Statt des minimalen normalen Sedimentes roter Blutkörperchen finden wir aber ein abnorm reichliches Sediment, welches bis zu einem Drittel der Höhe der Blutsäule ansteigen kann. Auch *Emile Weil* hat, wie ich aus einer Bemerkung schließe, bei chronischen Purpurafällen analoge Beobachtungen gemacht.

Von dieser pathologischen Form der Retraktion führen nun alle Übergänge von sehr schwacher, vielleicht nur an einer einzigen zirkumskripten Stelle auftretender Retraktion zu jenen Formen, bei denen der Blutkuchen sich gar nicht retrahiert und kein Tropfen Serum ausgepreßt wird. Der Blutkuchen bildet eine weiche gelatinöse Masse, welche überall den Wandungen des Reagensgläschens anhaftet (vollständige Irretraktilität des Gerinnsels).

Der Grad der Retraktilitätsstörung ist bis zu einem gewissen Punkte unabhängig von der Zahl der Blutplättchen. Fälle mit über normalen Plättchenzahlen konnten vollständige Irretraktilität zeigen. Sinken die Plättchenzahlen auf ein niederes Niveau, so tritt die Irretraktilität gesetzmäßig ein.

Man könnte annehmen, daß die Blutungszeit von der Retraktilität des Gerinnsels abhängig ist. Unsere Befunde sprechen jedoch entschieden dagegen. Selbst bei vollständiger Irretraktilität kann die Blutungszeit normal sein, sofern nur die Plättchenzahl genügend groß ist.

Die hier auftauchenden Probleme bedürfen zu ihrer Klärung vorerst einer kurzen Besprechung der **Rolle der Blutplättchen bei der Blutstillung und Gerinnung.**

Als Beweis dafür, daß die Plättchen den Ausgangspunkt für die Blutgerinnung darstellen, wird seit *Hayem* immer die Beobachtung der Gerinnung eines Blutropfens zwischen Objektträger und Deckgläschen angeführt. Man sieht unter dem Mikroskop zunächst zwischen den roten und weißen Blutkörperchen kleine unregelmäßige granulierten Massen, welche den zu Häufchen angeordneten Blutplättchen entsprechen. Diese kleinen Massen werfen sehr bald feine Fortsätze aus, aus denen Fibrinfäden zu entstehen scheinen, welche sich sehr rasch bilden, wenn die Gerinnung eintritt.

Allein *Achard* und *Ayraud* konnten zeigen, daß auch ohne diese Veränderungen der Plättchen das Plasma gerinnen und Fibrin bilden kann. Die Agglutination der Plättchen ist somit für den Gerinnungsvorgang nicht notwendig. In der Tat ist zweifel-

los festgestellt, daß die Gerinnung auch ohne Vorhandensein der Plättchen eintreten kann. Man kann aus dem Plasma durch Zentrifugieren alle Formelemente entfernen und doch enthält das Plasma alle Gerinnungsfaktoren und kann spontan gerinnen. Auch andere Körpersäfte, welche keine Blutplättchen enthalten, können gerinnen. Die Gerinnung ist als ein rein physikalischer, nicht fermentativer Vorgang aufzufassen. Die einfache Berührung mit der Glaswand oder mit anderen Fremdkörpern löst die Gerinnung aus. Glaspulver kann, wie *Nolf* gezeigt hat, die Gerinnung beschleunigen durch die einfache Vergrößerung der Berührungsoberfläche der drei colloidalen Substanzen, welche für die Gerinnung erforderlich sind: des Serozyms, des Thrombozyms und des Fibrinogen.

Aber auch der Gegenbeweis wurde bereits erbracht. Die Agglutination der Plättchen, welche, wie *Bizzozero* (1882) zuerst nachgewiesen hat, die Grundlage für die Thrombenbildung darstellt, kann auch im künstlich durch *Hirudin* oder Pepton ungerinnbar gemachten Blut vor sich gehen ohne jede nachfolgende oder begleitende Gerinnung (*Löb, Schwalbe*). Die entgegengesetzten Befunde von *Sahli* erklären sich wohl durch die Wahl ungeeigneter Versuchstiere. Blutgerinnung und Thrombenbildung sind somit scharf zu trennen.

Löb konnte zeigen, daß die Agglutinationserscheinung der Zellen in der Tierwelt viel weiter verbreitet ist, als die bei höheren Tieren damit verbundenen Coagulationsprozesse. Dieser Agglutinationsprozeß scheint daher den ursprünglichen Mechanismus darzustellen, durch den einer Verblutung nach Verwundung entgegengewirkt wird. Durch die Agglutination der Zellen entsteht ein Schorf, der die Blutbewegung nicht hindert.

Besonders instruktiv sind die schönen Studien *Löbs* am Blut des Arthropoden *Limulus*. Hier sind es die granulierten uninnucleären Amoebozyten, welche beim Auffallen auf den Objektträger gleichsam zerspringen. Dabei veranlaßt der mechanische Shock oder die Berührung mit rauhen Gegenständen weitgehende Veränderungen in der Zelle. Diese äußern sich nicht nur in beginnender amoeboider Bewegung, sondern auch in Konsistenz und Strukturveränderungen des Protoplasmas, Vacuolenbildung, ganz besonders aber in der Auflösung aller oder sehr vieler Zellgranula. Die Zellen vereinigen sich zu einer Art Syncytium. Ein Teil des Protoplasmas fließt aus und bildet lange Fäden. Die physikalischen

Eigenschaften dieser Zellmassen und der aus ihnen gebildeten Fäden sind denen des Fibrins ähnlich, aber nicht identisch. Den Amoebozyten der Arthropoden entsprechen bei den Vögeln kleine uninucleäre Zellen, bei den Säugetieren und Menschen die Blutplättchen. Auch bei letzteren sind Zellveränderungen und Fibrinogengerinnung scharf zu trennen. Zellveränderung und Fibrinogengerinnung werden koordiniert durch ähnliche Faktoren ähnlich beeinflußt. Wie die Amoebozyten der Arthropoden, so haben auch die Blutplättchen des Menschen bei Berührung mit einem Fremdkörper Neigung zu agglutinieren und Fäden auszuwerfen, welche allmählich ein immer dichteres netzförmiges Filter bilden. Diese den Zellen entstammenden Fäden, welche für die Blutstillung und Organisation des Thrombus von großer Bedeutung sind, muß man vom eigentlichen aus dem Plasmafibrinogen entstandenen Fibrin scharf abtrennen. Dies geht auch daraus hervor, daß die aus den Blutplättchen ausgeworfenen Fäden sich bei *Giemsa* rubinrot färben, wie die Plättchen granula, während das Fibrin sich blau färbt.*

Wenn nun auch Blutgerinnung und Thrombenbildung ganz unabhängig voneinander verlaufen können, so ist damit natürlich nicht gesagt, daß sie sich bei den Säugetieren und beim Menschen, wo die beiden Prozesse gewöhnlich so innig miteinander verbunden sind, nicht gegenseitig beeinflussen. Die Plättchen beschleunigen gewissermaßen, ähnlich wie Glaspulver, rein physikalisch die Gerinnung durch Bildung von Gerinnungszentren. Bei ihrem Zerfall geben sie einen der wesentlichen Gerinnungsfaktoren, das Thrombozym, an das Plasma ab. Der normale Plättchenzerfall ist groß genug, um das Plasma mit einem genügenden Thrombozymvorrat zu versehen, so daß schließlich die Gegenwart der Thrombozyten für den weiteren Verlauf der Gerinnung nicht erforderlich ist. Immerhin enthält ihr Protoplasma reichlich thromboplastische Substanzen, welche ihrerseits ebenfalls die Gerinnung beschleunigen.

Diese Studien sind für das Verständnis der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie von größter Bedeutung. Sie erklären uns die paradoxe Tatsache, daß trotz normaler Blutgerinnung die Blutstillung schwer gestört sein kann; ferner die merkwürdige Erscheinung, daß beim Morbus maculosus Werlhofii die Gerinnung ganz normal sein kann, trotzdem die Blutplättchen fast vollständig fehlen. Weshalb in diesen Fällen das Plasma gewöhnlich noch einen Überschuß an Thrombozym enthält, wird sich später aufklären. Umgekehrt kann die Gerinnung eine stark verzögerte

sein und doch die Blutstillung in normaler Zeit erfolgen. Die Blutgerinnung als rein physikalischer Vorgang ist eben kein Maß für die gewissermaßen vitale Tätigkeit der zellulären Faktoren, für die Fähigkeit der Thrombenbildung. Bei der *hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie* ist nun durchweg charakteristisch, daß während die Blutgerinnungszeit eine normale sein kann, die Thrombenbildung, die Bildung eines konsistenten Gerinnsels und damit die Blutstillung gestört ist.

Wir haben gefunden, daß die beiden ersten Stadien der Gerinnung, welche durch die Reaktionszeit und die eigentliche Gerinnungszeit gemessen werden, ganz unabhängig von den Plättchen verlaufen können. Ganz anders verhält sich nun das dritte Stadium, die *Retraktilität* des Gerinnsels. Hierfür sind die Blutplättchen selber oder von ihnen gelieferte Stoffe absolut notwendig. Schon *Hayem* hat immer die Koindizenz der Irretraktilität mit der Verminderung der Plättchen betont. In der Tat verliert das Plasma die Retraktilität, wenn man die Plättchen abzentrifugiert, während die Gerinnungsfähigkeit nicht verändert wird. *Le Sourd* und *Pagniez* brachten durch ein Antiplättchenserum die Thrombozyten zum Verschwinden und beobachteten dabei das Auftreten der Irretraktilität. Fluornatrium, destilliertes Wasser, die Kälte, welche die Plättchen schädigen, hemmen auch die Retraktilität.

Nun war schon lange bekannt und wurde immer wieder gegen die Rolle, welche die Plättchen bei der Retraktilität spielen sollen, ins Feld geführt, daß Fälle mit normalen oder vermehrten Plättchenzahlen vorkommen zusammen mit Irretraktilität des Gerinnsels. Solche Fälle wurden bisher hauptsächlich bei schweren Infektionskrankheiten, besonders Pneumonie, beobachtet. Ein von mir untersuchter Fall von Streptokokkensepsis zeigte ein analoges Verhalten. *Hayem* machte daher schon lange die Annahme, daß hier eine bisher *unbekannte und unerklärte besondere Veränderung der Blutplättchen* vorliegen müsse. Wir fanden nun bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie ebenfalls normale, ja sogar vermehrte Plättchenzahlen zusammenfallen mit Irretraktilität des Gerinnsels. Diese Erscheinung war hier nicht durch exogene Einflüsse, wie Infektionskrankheiten, sondern durch endogene Vererbung bedingt.

Um nun in die Frage weitere Klarheit zu bringen, habe ich das Problem experimentell durch Isolierung und Analyse der einzelnen Faktoren zu lösen versucht. Ich wählte dabei folgende *Methodik*:

Für jeden pathologischen Fall war eine normale Kontrollperson erforderlich. Es wurden Beiden entweder durch Venenpunktion oder aus dem Finger 1—2 ccm Blut entnommen und in einem Reagensgläschen von 8 mm Durchmesser aufgefangen. Alsdann wurde die Gerinnungszeit bestimmt, d. h. die Zeit, welche verstrich, bis es gelang, das Gläschen ohne Flüssigkeitsverschiebung umzustülpen. Diese Zeit dauert beim normalen regelmäßig $4\frac{1}{2}$ —10 Min. Die meisten Werte liegen bei 5 Min. Die Gerinnungszeit ist übrigens abhängig von der Grösse der relativen Berührungsoberflächen mit der Glaswand. Verwendet man weitere Reagensgläser oder Uhrschaalen so erhält man andere Gerinnungszeiten.

Das geronnene Blut wurde stehen gelassen und das Verhalten der Retraktivität bei dem normalen und pathologischen Fall beobachtet.

Eine zweite Probe Blut von einem normalen und pathologischen Fall wurde nach den Angaben von *Fonio* in 14-proz. Magnesiumsulfatlösung im Verhältnis 7 : 2 aufgefangen und durchgemischt.

Diese Proben wurden 10 Minuten lang zentrifugiert. Die roten und weißen Blutkörperchen setzen sich unten ab. Oben bleibt die Plasma-Magnesiumsulfatschicht, welche noch leicht getrübt ist, durch suspendierte Blutplättchen; sie sammeln sich besonders an der Trennungsstelle von Plasma und körperlichen Elementen in Form einer grauen dünnen Schicht an.

Die Plättchen-Plasma-schicht wurde vorsichtig abpipettiert und eine Stunde lang scharf zentrifugiert, bis das Plasma ganz klar ist und die Plättchen einen feinen weißen Boden- und Wandbeschlag bildeten. Das Magnesiumsulfatplasma wurde abgossen und durch physiologische Kochsalzlösung ersetzt.

Durch kräftiges Schütteln wurden nun die Plättchen in der Kochsalzlösung suspendiert und durch Waschen von dem anhaftenden Magnesiumsulfat befreit. Darauf wurde nochmals eine Stunde scharf zentrifugiert, bis die Kochsalzlösung ganz klar war und die Plättchen wieder einen feinen Bodenbeschlag bildeten. Die Kochsalzlösung wurde ausgegossen und durch frische ersetzt, in welcher durch Schütteln wieder eine Plättchensuspension hergestellt wurde, welche für die Versuche gebrauchsfertig war.

Eine dritte Probe Blut wurde von einem normalen und pathologischen Fall zu gleichen Teilen in 10-proz. Kochsalzlösung aufgefangen, die Formelemente 1—2 Stunden scharf abzentrifugiert, bis man ein ganz plättchenfreies Salzplasma erhielt. Dieses Salzplasma wurde nun mit der vierfachen Menge destillierten Wassers verdünnt. Das so gewonnene Plasma kann spontan nach etwa 30 Min. gerinnen; meist bleibt es aber 24 Stunden und länger flüssig.

Auf diese Weise gelang es, die einzelnen Gerinnungsfaktoren einer Analyse zu unterziehen. Für den beweisenden Ausfall der Versuche ist es wichtig, daß man bei der Isolierung der Plättchen keinen allzu großen Verlust erleidet und versucht, möglichst gleich stark konzentrierte Plättchensuspensionen zu erhalten. Dabei ist dringend zu empfehlen, unnötiges Umgießen der Plättchensuspensionen zu vermeiden und das Plasma jeweilen den Plättchensuspensionen zuzusetzen und nicht umgekehrt. Man muß auch vermeiden, die Plättchensuspensionen in zuviel Kochsalzlösung vorzunehmen; einige Tropfen — $\frac{1}{2}$ ccm genügen. Stärkere Verdünnung ist unzweckmäßig.

Versuch I. vom 6. VI. 1917.

1. *Normale Kontrolle*: 9 jähr. gesundes Mädchen. Venenblut: Gerinnungszeit $4\frac{1}{2}$ —5 Min., Retraktivität normal.

2. Kind G., 5 jähr., früher Werlhof. Hämorrhagische Thrombasthenie. Fingerblut: Gerinnungszeit 5 Min., Retraktivität fehlt. Blutplättchen: 148 500.

Es wurden nach obiger Methode die Gerinnungsfaktoren isoliert und drei Proben aufgestellt:

a) Normale Blutplättchen + normales Salzplasma.

α) *Gerinnung* nach 12 Min. kompakt.

β) *Retraktivität*: Nach einer Stunde beginnt sich der Blutkuchen oben auszuhöhlen und von der Wand des Gefäßes, wenigstens im oberen Drittel, zurückzuziehen. Im Verlauf von 12 Stunden sieht man in der oberen Hälfte einen zarten Fibrinschleier, der sich von einer klaren durchsichtigen Serum-schicht dermaßen abgesondert hat, daß das coagulierte Plasma oben zu $\frac{3}{4}$ von Serum umgeben ist. Die Retraktivität ist somit nicht so stark wie beim Gesamtblut wegen der bei der Reindarstellung unvermeidlichen Verluste an Blutplättchen und der geringen damit verbundenen Schädigung.

b) Pathologische Blutplättchen (Kind G.) + Normal-Salzplasma. (Plättchen in doppelt so starker Konzentration, um die Zahlendifferenz auszugleichen.)

α) *Gerinnung*: Nach 10 Min. kompakt.

β) *Retraktivität*: Nach 12 Stunden ist von einer Retraktion nichts zu sehen. Kein Tropfen Serum wird ausgepreßt. Das Plasma verhält sich ganz so wie das Salzplasma, welchem keine Blutplättchen zugesetzt wurden.

c) Normal-salzplasma ohne Zusatz.

α) *Gerinnung* in ca. 30 Min.

β) Keine Retraktion.

Versuch II. vom 8. VI. 1917.

1. Frau G. Normale Kontrolle. Venenblut: Gerinnung nach $4\frac{1}{2}$ bis 5 Min., Retraktivität normal.

2. Frau S., Mutter des Werlhof. Bluterin. Fingerblut: Gerinnung nach 7—8 Min., Retraktivität fehlt vollständig.

a) Normale Blutplättchen von Frau G. + Normal-Salzplasma (Frau G.)

α) Gerinnung nach 11—12 Min.

β) Retraktion in der oberen Hälfte mit Auspressen von Serum.

b) Thrombasthenische Blutplättchen von Frau S. + Normal-Salzplasma von Frau G.

α) Gerinnung nach 10 Min.

β) Retraktion fehlt vollständig.

c) Normal-Salzplasma bleibt 24 Stunden ungeronnen.

Versuch III und IV. 1. Normale Kontrolle: Herr S., Vater des Werlhof, Nichtbluter. Venenblut: Gerinnung 5 Min. Retraktivität normal. Plättchen 270 600.

2. Alfred Sch., Bluter, Onkel des Werlhof. Venenblut: Gerinnung 5 Min. Retraktivität mit sehr starkem Sediment roter Blutkörperchen. Blutplättchen: 249 600.

3. Fritz Sch., früher Werlhof. Venenblut: Gerinnung nach $4\frac{1}{2}$ Min. Retraktivität fehlt fast ganz. Blutplättchen: 202 500.

- a) Normale Blutplättchen S. + Normal-Salzplasma S.
 - α) Gerinnung nach 9 Min.
 - β) Retraktion normal. Es wird reichlich Serum ausgepreßt.
- b) Thrombasthenische Blutplättchen (Alfred Sch.) + Normal-Salzplasma S.
 - α) Gerinnung nach 4 Min.
 - β) Keine Retraktivität, kein Serum.
- c) Pathologische Blutplättchen (Fritz Sch.) + Normal-Salzplasma S.
 - α) Gerinnung nach 6 Min.
 - β) Keine Retraktivität, kein Serum.

Man sieht, das Resultat mit den isolierten Blutplättchen ist noch eindeutiger wie die Beobachtung am Gesamtblut. Durch die Reindarstellung der Plättchen wird die ohnehin stark geschwächte Retraktivität vollständig vernichtet, während bei den Normalplättchen sich der schädigende Einfluß lange nicht in diesem Maße geltend macht.

Versuch V. 1. Normale Kontrolle: 10 jähr. Knabe. Venenblut: Gerinnung $3\frac{1}{2}$ Min. Retraktion normal.

2. Kind Sch., 10 jähr. Blutplättchen: 315 000. Fingerblut: Gerinnung bleibt unvollständig. Retraktivität fehlt.

- a) Normale Blutplättchen + Normal-Salzplasma. Gerinnung nach $4-4\frac{1}{2}$ Min. Normale Retraktion.
- b) Pathologische Blutplättchen von Kind Sch. + Normal-Salzplasma. Gerinnung nach $2\frac{1}{2}$ Min.
- c) Normal-Salzplasma ohne Zusatz gerinnt nach 7 Min. Keine Retraktion.

Versuch IV und VII. 1. Normale Kontrolle: 12 jähr. Mädchen, gesund. Fingerblut: Gerinnung nach 5 Min., Retraktion normal.

2. Kind Sch., 6 jähr. Thrombasthenie. Blutplättchen: 365 000. Fingerblut: Gerinnung bleibt unvollständig. Minimale Retraktion.

3. Frau Sch. Thrombasthenie. Blutplättchen: 112 500. Fingerblut: Gerinnung nach 5 Min. Minimale Retraktion.

- a) Normale Plättchen + Normal-Salzplasma.
 - α) Gerinnung nach 8 Min.
 - β) Retraktivität normal.
- b) Thrombasthenische Plättchen (Kind Sch., 6 jähr.) + Normal-Salzplasma.
 - α) Gerinnung nach 3 Min.
 - β) Keine Retraktion.
- c) Thrombasthenische Plättchen (Frau Sch.) + Normal-Salzplasma.
 - α) Gerinnung nach 6 Min.
 - β) Keine Retraktion.
- d) Normal-Salzplasma nach 24 Stunden flüssig.

Zur besseren Übersicht wollen wir hier die Resultate der Gerinnungsversuche mit isolierten Plättchen zusammenstellen.

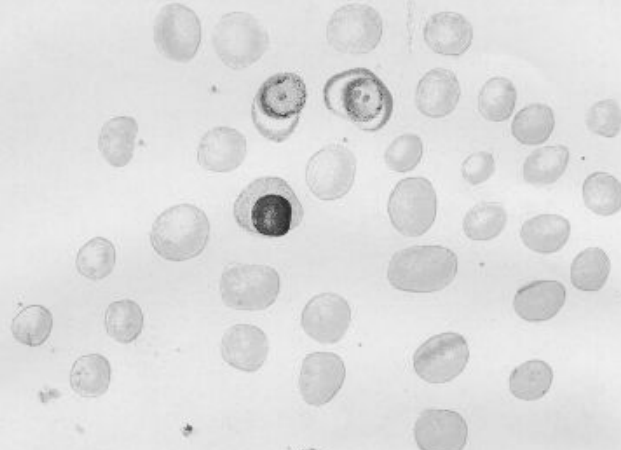


Fig. 1.

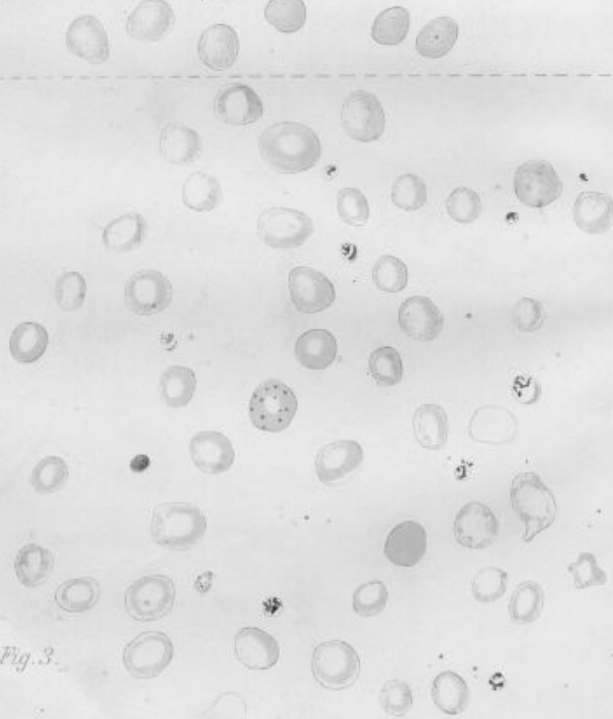


Fig. 3.

Glanzmann

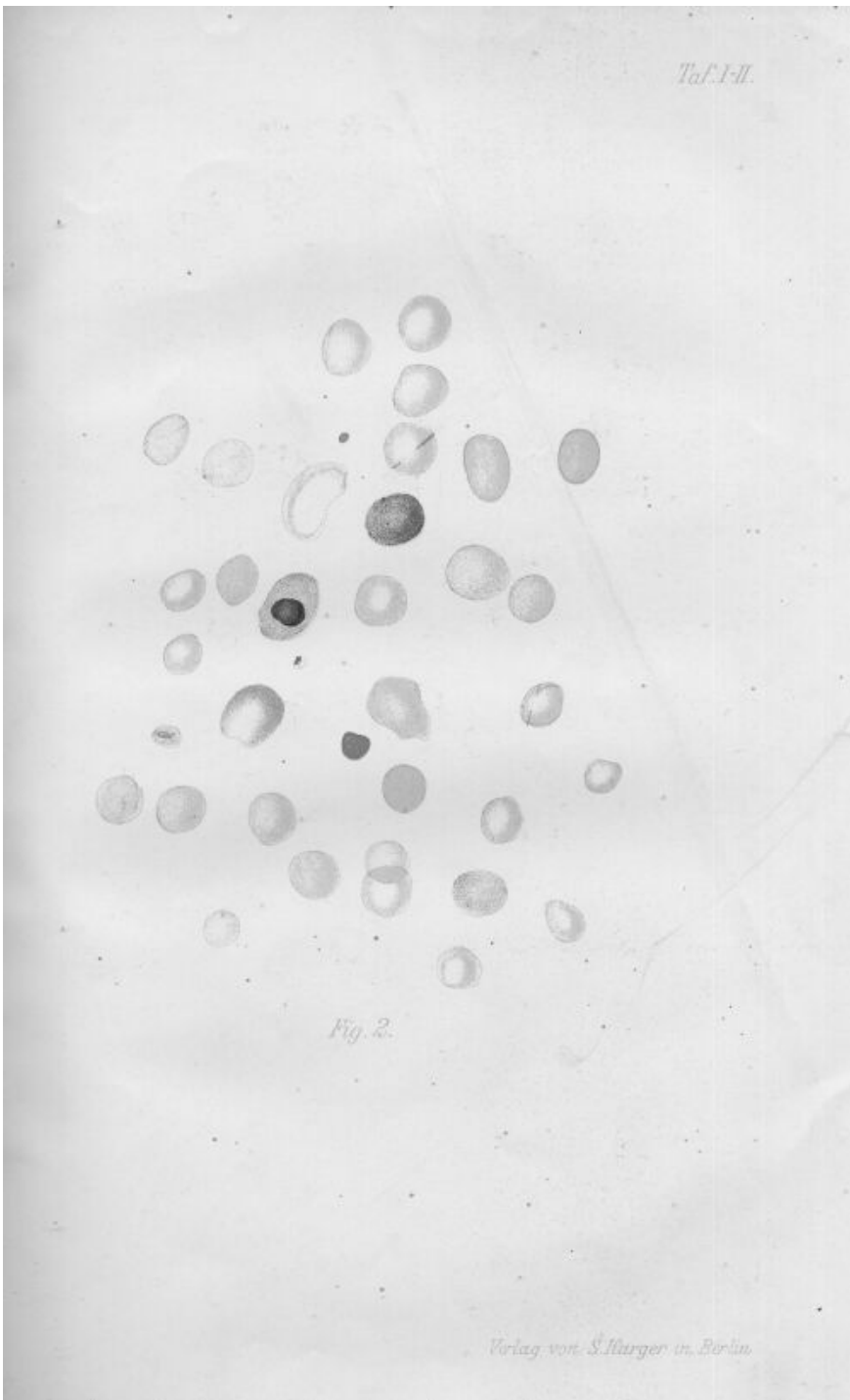


Fig. 2.

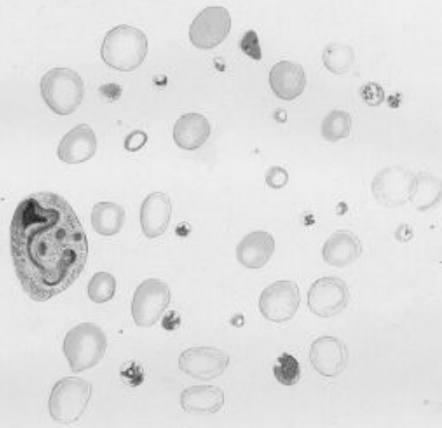


Fig. 4.

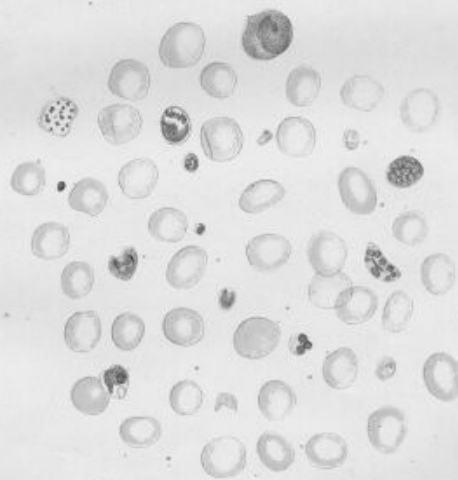


Fig. 5.

Gerinnungszeit	Normale Plättchen	Pathologische Plättchen	Normal-Salzplasma ohne Zusatz
Versuch 1	12'	10'	30'
„ 2	11—12'	10'	ungeronnen
„ 3	9'	4'	dto.
„ 4	4'	6'	dto.
„ 5	4—4½'	2½'	7 Min.
„ 6	8'	3'	ungeronnen
„ 7	8'	6'	dto.

Aus diesen Versuchen geht folgendes hervor:

1. Die thrombasthenischen Plättchen beschleunigen die Gerinnung stärker wie die normalen Plättchen, offenbar, weil sie weniger resistent sind, leichter in Lösung gehen und dabei gerinnungsfördernde Substanzen abgeben.

2. Die Retraktivität des Blutkuchens beruht auf einer Funktion der Blutplättchen.

3. Diese Funktion der Plättchen ist bei der hereditären Thrombasthenie gestört oder vernichtet.

Es läßt sich daraus der klare und eindeutige Schluß ziehen, daß bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie eine funktionelle Insuffizienz der Blutplättchen besteht, welche offenbar das Wesen dieser hämorrhagischen Diathese ausmacht.

Weitere Beobachtungen zeigen nun, daß die Retraktivität nicht unbedingt an die Gegenwart lebender Thrombozyten gebunden ist. *Sacerdoti* (zit. bei *Achard* und *Aynaud*) konnte durch Seruminjektionen die Plättchen aus dem peripheren Blut zum Verschwinden bringen. Es trat Irretraktivität ein. Dann aber erschien nach einiger Zeit zuerst die Retraktivität, bevor noch Blutplättchen im peripheren Blut nachzuweisen waren. Eine Temperatur von über 40 Grad, welche die Blutplättchen abtötet, schädigt die Retraktivität noch nicht. Dagegen konnte ich die Befunde von *Le Sourd* und *Pagniez* bestätigen, daß die Retraktion ausbleibt, wenn man eine normale Plättchensuspension während 10 Min. auf 55—58 Grad erhitzt. Letztere Autoren konnten auch ein Antiferment erhalten.

Diese Befunde machen es sehr wahrscheinlich, daß die Abscheidung des Serums und damit die Retraktivität auf ein Ferment zurückzuführen ist, welches ich *Retraktozym* nennen möchte. Bei der hämorrhagischen Thrombasthenie würde dieses wichtige Fer-

ment in den Blutplättchen fehlen oder es wäre in einer wenig wirksamen Form enthalten. Es bestände demnach eine Dys- oder Aretraktozymie.

Auch bei anderen Diathesen wurde die Vermutung ausgesprochen, es möchten Fermentanomalien im Spiele sein. Aber nirgends hat man bisher so gute Anhaltspunkte dafür gewonnen wie bei der hämorrhagischen Thrombasthenie.

Unverständlich ist die Ansicht von *Achard* und *Aymard*, welche die Retraktivität einfach als eine Mortifikationserscheinung ansehen. Wäre dies richtig, so müßte die Retraktion immer gesetzmäßig eintreten, auch am plättchenfreien Plasma, Fälle von Irretraktivität wären gar nicht denkbar. Die Erfahrung beweist aber unzweideutig die Unrichtigkeit ihrer Ansicht.

(Schluß im nächsten Heft.)