

**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, 1886, pp. 113-141*

VI.

(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.

(Schluß.)

Morphologische Veränderungen. Pathologische Blutplättchen.

Da wir erkannt haben, daß bei der hämorrhagischen Thrombasthenie eine funktionelle Insuffizienz und krankhafte Abartung der Blutplättchen besteht, so erhebt sich nun die Frage, ob wir nicht auch ein morphologisches Substrat im Sinne der Zellulopathologie für die Funktionsstörungen finden können. Schon *Martius* hat jedoch betont, daß es auch Determinanten mit modifizierten Eigenschaften gibt: ererbte Funktionsanomalien und funktionelle Minderwertigkeit bei anscheinend normalen Strukturverhältnissen der Organe. Ein negativer morphologischer Befund würde somit unsere Schlußfolgerung in keiner Weise umstürzen. Nun bin ich jedoch in der günstigen Lage, auch morphologische Anhaltspunkte für meine Darstellung zu bringen.

Über pathologische Morphologie der Blutplättchen war bis jetzt so gut wie nichts bekannt, war doch bis in die letzten Jahre Ursprung und Morphologie der normalen Blutplättchen eines der verworrensten und meist umstrittenen Gebiete der Hämatologie.

Donné war der erste, welcher erkannte, daß neben den roten und weißen Blutkörperchen ein drittes Formelement im Blute nachweisbar ist (1844). *Zimmermann* hat die Plättchen 1848 ebenfalls entdeckt und Elementarkörperchen genannt. Er studierte zuerst ihre Beziehungen zur Blutgerinnung. Als bahnbrechender Forscher ist dann *Bizzozero* zu nennen, von welchem der Name Blutplättchen stammt. Sein Hauptverdienst besteht darin, als erster die Blutplättchen im strömenden Blut gesehen und damit ihre selbständige Stellung sicher gestellt zu haben. Er erkannte auch als erster die

Bedeutung der Blutplättchen für die Thrombenbildung. Der verdienstvolle französische Forscher *Hayem* hat in einer Reihe von Arbeiten den Blutplättchen große Beachtung geschenkt und ihre Rolle bei der Gerinnung und der Retraktivität des Gerinnsels studiert. Die Beobachtung der Vermehrung der Blutplättchen nach Blutungen, welche er auch experimentell erheben konnte, führte ihn zu seiner Theorie der erythro-poetischen Funktion der Blutplättchen, weshalb er sie Hämatoblasten nannte, eine Theorie, welcher jedoch bis jetzt die allgemeine Anerkennung versagt blieb. Zur Lehre *Bizzozeros* bekannten sich mit Bezug auf die selbständige Stellung der Blutplättchen die Arbeiten von *Deetjen*, *Deekhuizen* und *Kopsch*. Sie versuchten vor allem den Nachweis eines Kerns zu erbringen.

Die lange Zeit herrschende Verwirrung in der Frage der Morphologie der Blutplättchen, unter welchem Namen verschiedene Autoren, wie z. B. *Arnold* und *Schwalbe*, verschiedenes verstanden, ist vielfach auf Mängel in der Technik der Plättchendarstellung zurückzuführen. Diese Technik hat große Fortschritte gemacht. Vor allem hat das von *Nocht* zuerst beschriebene und angewandte Verfahren der Färbung nach dem Romanowskyprinzip, welches in der *Giemsa*- und in neuester Zeit der *Pappenheimschen* panoptischen Färbung seine Triumphe feiert, das Studium der Morphologie der Blutplättchen sehr erleichtert. Sodann hat *Sahli* einen weiteren Fortschritt inauguriert durch das Auffangen des Bluttröpfens in 14 proz. Mgsulfatlösung und 3—4 Stunden lange *Giemsa*färbung, wodurch die Plättchen in ihrer Form gut erhalten und ausgezeichnet gefärbt werden. Wenn man solche gut gelungene Präparate durchmustert, so erscheinen die normalen Plättchen als Gebilde von solcher Gleichmäßigkeit, Ähnlichkeit und Gesetzmäßigkeit der Form, daß daneben andere Zelltrümmer unter gewöhnlichen Verhältnissen gar nicht in Betracht kommen und man keinen Grund hat, an der Einheitlichkeit der Plättchengenese zu zweifeln.

Die normalen Blutplättchen stellen rundliche Gebilde von 2—3 μ Größe dar. Bei der Behandlung mit Essigsäure erscheint in ihrem Innern eine granuliert Masse. Auch die Färbung nach *Giemsa* läßt sehr deutlich zwei Substanzen erkennen: eine periphere Hyaloplasmaschicht, welche bei *Giemsa* einen leicht bläulichgrauen, bei der *Pappenheimschen* May-Grünwald-*Giemsa*-Färbung einen rötlichen Farbenton annimmt und einen sog. Innenkörper (*Argutinsky*, *Foa*, *Vallet*), welcher sich aus einzelnen Granula zusammensetzt, die sich nach *Giemsa* rubinrot färben. Nicht selten ist auch

ein feines chromidienartiges Netzwerk zu erkennen. Inmitten der Granula sieht man oft bei Giemsa-Färbung 1—2—3 helle Lücken von verschiedener Größe. *Achard* und *Aynaud* wiesen nach, daß diese Lücken Vacuolen entsprechen, die durch Neutralrot vital färbbar sind.

Die Granula erscheinen somit ganz ähnlich gefärbt wie die Kerne der Leukozyten. Aber außer den Zellkernen nehmen auch andere Bestandteile der Zellen nach *Giemsa-Romanowsky* diese Färbung an, so z. B. die Karyosomen gewisser Protozoen, wie die Malaria-plasmodien, die Trypanosomen und auch gewisse Bakterien (*Bacillus Bütschli*). Immerhin sind bestimmte Unterschiede vorhanden, so daß man die bei den Plättchen gefundenen Innenkörper nicht ohne weiteres als Kerne auffassen darf. Der Innenkörper der Blutplättchen färbt sich viel weniger leicht wie die Zellkerne der Leukozyten. Nur wenn die Granula der Leukozyten, insbesondere auch die feinen Granula der großen Mononucleären und Übergangsformen gut gefärbt sind, erscheinen gewöhnlich auch die Granula der Innenkörper in allen Blutplättchen deutlich. Auch *Pappenheim* hat schon früher die Bemerkung gemacht, daß, falls in dem Innenkörper der Plättchen wirklich Kernsubstanz vorhanden sei, dieselbe stark modifiziert sein müsse, da sie sich mit Methylgrün nur höchst mangelhaft färbe. Auch andere Tatsachen sprechen dafür, daß man den Innenkörper der Blutplättchen nicht ohne weiteres als Kern auffassen darf. So konnte eine Kernmembran nie nachgewiesen werden, ebensowenig Nucleolen und Mitosen.

Erst die neueren Arbeiten von *Wright*, welche von *Bunting*, *Ogata*, *Schridde*, *Nägeli* u. A. bestätigt wurden, brachten in die Genese der Blutplättchen und ihrer Innenkörper neues Licht. Man konnte zeigen, daß die Knochenmarks-Riesenzellen, die sogenannten Méyakaryozyten, Pseudopodien in die Blutkapillaren senden. Die Ausläufer zerfallen hier in kleinere Abschnitte, welche die normalen Blutplättchen darstellen. Der zusammengeballten *Schridde*schen Granula der Knochenmarks-Riesenzellen bilden nun den sogenannten Innenkörper der Blutplättchen, welcher somit mit einem echten Kern nichts zu tun hat.

Gewiß zeigen schon die normalen Blutplättchen einige aber meist nur geringe Variationen in ihrer Größe, ihrer Form und der Anordnung der Granula des Innenkörpers, welche auf Schädigungen und Absterbeerscheinungen schließen lassen. Es gibt schließlich Formen, bei denen sich nur noch ganz vereinzelte Granula nachweisen lassen, aber Formen, die gar keine mehr enthalten, sieht

man kaum. Die abweichenden Formen machen nur einen sehr geringen Prozentsatz aus.

Anders verhält sich nun die Morphologie der Plättchen bei der hämorrhagischen Thrombasthenie. Hier hat man oft bei der Hälfte der Plättchen im gefärbten Präparat den Eindruck, daß es besonders hinfällige im Zerfall begriffene Elemente sind. Das Hyaloplasma zeigt oft eine unregelmäßige Begrenzung und erscheint von zartestem bläulichem Farbenton. Die Granula sind oft stark aufgelockert, durch weite Zwischenräume getrennt und sehen ähnlich aus wie die Azurgranula vieler Lymphozyten. Viele Formen enthalten nur noch 1—2 Granula. Schließlich gibt es Degenerationsformen, welche in ihrem Hyaloplasma gar keine Granula mehr enthalten. Daß es sich um Involutionsformen, Altersformen handelt, geht aus der Färbung des Hyaloplasma hervor. Sie hat bei der May-Grünwald-Giemsa-Färbung einen zarten, graurötlichen Ton wie das Plasma der reifen Granulozyten. Diese vollkommen granulafrei gewordenen Degenerationsformen können in einzelnen Fällen sogar die Größe von roten Blutkörperchen erreichen und erscheinen dann als sogenannte Blutkörperchenschatten, von denen man bisher angenommen hat, daß sie durch Hämolyse aus Erythrozyten entstanden. Diese Gebilde sind vollkommen hämoglobinfrei, graurötlich gefärbt und es bestehen alle Übergangsstufen zwischen diesen sehr großen Formen und den kleineren granulafreien gealterten Thrombozyten, welche in ihrer Form und Lagerung den echten Blutplättchen entsprechen. Oft sieht man sie in Gruppen mit an den nicht so weit fortgeschrittenen Involutionsformen beisammen liegen.

Neben der Granulolyse gibt es jedoch noch eine andere Involutionsform, die sogenannte Pyknose der Granula, welche *Frank* schon bei der Thrombopenie beobachtet hat. Diese Form findet man bei der Thrombasthenie recht häufig. Die einzelnen Granula verschmelzen miteinander zu einem kompakten, meist sehr intensiv dunkelviolett schwarz gefärbten Gebilde, welches man am besten mit einem pyknotischen Erythroblastenkern vergleichen kann.

So treffen wir bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie einen recht großen Prozentsatz von gealterten und im Absterben und Zerfall begriffenen Thrombozyten. Auch diese morphologischen Befunde stützen somit die Annahme, daß bei der hereditären Thrombasthenie die Blutplättchen minderwertig sind und ein vermehrter Plättchenzerfall besteht.

Dies wird ferner bewiesen durch den großen Reichtum an evolutiven Formen, welche auf eine pathologisch überstürzte Regeneration hinweisen. Es kommt vor allem zu einer ganz auffallenden Anisozytose der Blutplättchen. Es treten einerseits wie bei anderen Zuständen überstürzter Regeneration (Leukämie, *Hayem* und *Ferrata*) sogenannte Riesenformen auf, welche in ihrer Größe fast Lymphozyten oder Erythrozyten entsprechen und gewöhnlich gut granuliert sind. Des ferneren erscheinen oft in ihrer Form noch ganz gut erhaltene ganze Pseudopodienartige Fortsätze der Knochenmarksriesenzellen, wie sie *Bunting* z. B. auch bei der Lymphogranulomatose beobachtet hat, welche oft mit einer ungewöhnlich starken Knochenmarksreizung einhergeht; andererseits gibt es ungewöhnlich kleine Formen, welche ein verschwindendes Pünktchen darstellen.

Von ganz besonderem Interesse sind neue *evolutive pathologische* Formen, welche ich zum erstenmal bei den Patienten mit hämorrhagischer Thrombasthenie und zwar bei den verschiedenen Familien wiederholt und immer in gleicher Weise angetroffen habe. Diese Formen sind meines Wissens bis jetzt noch nie beschrieben worden; ich habe sie bisher in anderen Blutpräparaten auch nicht entdecken können.

Die ersten fielen mir bei dem Morbus maculosus auf, als ich das Wiedererscheinen der Blutplättchen mit Spannung erwartete. Da erschienen eines Tages ganz vereinzelt Blutplättchen von verschiedener Größe mit stark basophilem blauem Plasma meist ohne Granula, nur in einer Form wurden auch basophile Granula gesehen. Auch bei der Durchmusterung von Präparaten anderer Fälle von Thrombasthenie habe ich, wenn auch meist etwas kleinere, in ihrer scharf begrenzten rundlichen Form und Lagerung ganz den Plättchen entsprechenden Gebilde gesehen.

Ungleich häufiger wie diese intensiv basophilen Formen sind solche mit weniger stark ausgesprochener Basophilie. Nur der Rand, der gewöhnlich sehr scharf begrenzt ist, erscheint dann in zartem graublauen Farbenton, während im Innern eine große, völlig granulafreie und farblose Scheibe besteht. Neben sehr kleinen, fast punktförmigen solchen Formen finden sich alle Übergänge zu solchen, welche in ihrer Größe normalen Blutplättchen entsprechen. In einem Fall, welcher auch sonst besonders viele Riesenplättchen enthielt, erlangten auch diese pathologischen Plättchenreizungsformen ungewöhnliche Größe, welche fast derjenigen eines Erythrozyten gleichkam. Eine Täuschung durch Kunstprodukte ist bei

der gesetzmäßig wiederkehrenden und in ihrer Größe und Lagerung den Blutplättchen entsprechenden Form ausgeschlossen.

Es finden sich nun alle Übergänge von diesen vollkommen granulafreien Formen, welche während ihrer Weiterentwicklung anscheinend auch granulafrei bleiben, zu Formen, welche eine ganz entsprechende zartblau begrenzte Protoplasmascheibe darstellen, aber in ihrem Innern erst spärliche, dann immer reichlicher rubinrote Granula enthalten.

Wie sind diese pathologischen Evolutionsformen zu deuten? Daß es sehr jugendliche unfertige Elemente sind, geht aus der mehr weniger starken Basophilie ihres Protoplasmas hervor. Sie teilen diese Eigenschaft mit den jungen Leukozyten und den Myeloblasten. Offenbar stammen diese Plättchen ab von einer Vorstufe des Megakaryozyten, den Megakaryoblasten, welche als besonders jugendliche Elemente noch stark basophil und ungranuliert sind. So können diese höchst interessanten pathologischen Plättchenformen wieder die Abstammung von eigenartigen Knochenmarkselementen bestätigen. Ich bin überzeugt, daß die histologischen Untersuchungen des Knochenmarks einmal die Richtigkeit dieser Schlüsse beweisen wird.

Es ist sehr interessant zu sehen, daß die morphologischen Veränderungen neben einer besonderen Zartheit und Lädierbarkeit der Plättchenwandungen vor allem die Granula des Innenkörpers betreffen. Diese Granula sind in ihrem ganzen Verhalten den Leukozytengranula an die Seite zu stellen, von denen wir wissen, daß sie die Träger bestimmter Fermente sind. Es erscheint somit möglich, die Aretraktozymie mit dem Fehlen, der Auflösung oder Abartung der Blutplättchengranula in Beziehung zu setzen.

Veränderungen des Plasmas.

Daß solche in der Tat bestehen, geht schon daraus hervor, daß wir beim Gesamtblut eine normale oder sogar verzögerte Gerinnungszeit treffen, trotzdem die Plättchen die Gerinnung stärker beschleunigen wie die normalen. Es müssen somit gewisse andere Faktoren der Gerinnungsbeschleunigung entgegenwirken. Da im Blut nach *Nolf* ein Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und hemmenden Substanzen besteht, so ruft eine vermehrte Gerinnungsförderung einer entsprechenden oder sogar stärkeren Gerinnungshemmung. In der Tat haben amerikanische Autoren, wie *Minot* und *Denny*, *Austin* und *Pepper*, *Whipple* in solchen Fällen

wiederholt einen vermehrten Gehalt des Plasmas an Antithrombosin gefunden. Nun bestehen aber nach *Nolf* zwischen dem Fibrinogen und dem Antithrombosin wahrscheinlich zahlreiche Übergangsstufen. Beide werden von der Leber sezerniert. Die Übergangsstufen unterscheiden sich vom Fibrinogen durch die mit der fortschreitenden Abnahme ihrer Molekulargröße zunehmende Stabilität ihrer Lösungen.

Mit der Abnahme der Molekulargröße nimmt aber auch die Viscosität ab. Nun haben wir schon bei den meisten Fällen von hämorrhagischer Thrombasthenie aus der vergrößerten Ausfließgeschwindigkeit eine Abnahme der Viscosität erschlossen. Da nun die morphologischen Elemente, welche in erster Linie den Viscositätsgrad bedingen, sich, abgesehen von den Blutplättchen, welche dafür kaum in Betracht kommen, normal verhalten, so muß man, da auch keine Anhaltspunkte für entsprechende Änderungen im Gas- oder Salzgehalt des Plasmas bestehen, diese Abnahme der Viscosität auf eine Verminderung des Eiweißgehalts zurückführen. Dabei kommt in erster Linie eine Abnahme des Fibrinogengehalts in Betracht.

In der Tat kann man die Gerinnungsstörung, welche wir bei einigen Fällen beobachtet haben, am normalen Plasma reproduzieren, wenn man dasselbe mit destilliertem Wasser verdünnt. Wie *Nolf* gezeigt hat, tritt mit fortschreitender Verdünnung eine Verzögerung der Gerinnung ein. Ein 20 fach verdünntes Normalplasma kann ungefähr ein Verhalten zeigen wie das bloß zehnfach verdünnte pathologische Plasma, d. h. die Gerinnung tritt nach Zusatz von Blutplättchen noch in annähernd normalen Zeitabschnitten ein, aber das Plasma gerinnt nicht so kompakt, daß es gelingt, das Gläschen umzustülpen. Bei fortschreitender Verdünnung wird das Coagulum immer weicher, schließlich entsteht nur noch eine kleine Fibrinflocke, die oben adhärirt, dann ein frei schwimmendes schleierförmiges Gerinnsel und schließlich hört bei etwa 100 facher Verdünnung die Gerinnung ganz auf, offenbar weil es an gerinnungsfähigem Material, also in erster Linie an Fibrinogen mangelt. *Nolf* konnte zeigen, daß im Gegensatz zum Fibrinogen der Thrombozymvorrat erst bei einer Verdünnung mit einer 500 fachen Fibrinogenlösung, der Serozymvorrat erst bei einer fünfzigtausendfachen Verdünnung mit einer Fibrinogen-Thrombozymlösung erschöpft ist. Wenn wir daher, wie in diesen Fällen, von Thrombasthenie eine Abnahme der Gerinnungsfähigkeit wahrnehmen, so ist sie in erster Linie auf eine Abnahme des

Fibrinogengehalts zu beziehen. So entstand bei einem Normalfall nach Zusatz von Blutplättchen zu 100 fach verdünntem Salzplasma noch ein ordentliches schleierförmiges Gerinnsel, während bei einem Fall von hereditärer Thrombasthenie schon bei 70—80 facher Verdünnung die Gerinnselbildung aufhörte.

Auch die Beobachtung des Blutkuchens in denjenigen Fällen, in welchen ausnahmsweise die Retraktivität zeitweise wieder deutlich in Erscheinung tritt, spricht entschieden für die Annahme einer verminderten Fibrinbildung. Infolge anscheinend vermehrter Ausschwitzung des Serums löst sich der Blutkuchen oft ringsum von der Wand des Gefäßes los und bildet eine schmale zentrale Säule. Oft löst er sich auch von dem Boden des Reagensgläschens los und ist auch unten von einer freien Serumschicht umspült, welche sich zwischen ihm und das meist abnorm reichliche Sediment roter Blutkörperchen einschleibt. Dieses reichliche Sediment freier roter Blutkörperchen spricht ebenfalls dafür, daß der Blutkuchen zu wenig Fibrin enthält, um fast alle roten Blutkörperchen in dem Blutkuchen mitzufassen, wie es beim normalen Blut geschieht.

Diese Faserstoffverminderung oder Hypinose ist nicht etwa nur die Folge der wiederholten Blutverluste, sondern sie findet sich auch da, wo größere Blutungen bisher noch nicht eingetreten oder längere Zeit ausgeblieben sind. Sie ist somit neben den Veränderungen der Blutplättchen als ursächliches Moment für die hämorrhagische Diathese anzusehen, wie schon *Andral* und *Gavarret* angenommen haben. Ja stärkere Grade der Hypinose, wie z. B. bei der Chloroformvergiftung, können selbst ohne nachweisbare Veränderungen der Blutplättchen zu starker Neigung zu schwer stillbaren Blutungen führen, weil der Faserstoff als Stopfmittel fehlt. Bei der hämorrhagischen Thrombasthenie ist charakteristisch, daß beide Faktoren, die Insuffizienz der Plättchen und die mangelhafte Fibrinbildung die Blutungen begünstigen. Oft scheint es, als ob die beiden Faktoren miteinander alternieren; bald tritt die Irretraktivität mehr in den Vordergrund, bald die Fibrinverminderung bei anscheinend normaler Retraktivität.

Wie wir nach den vorhergehenden Versuchen bereits a priori annehmen müssen, ist der Grund der Irretraktivität *nicht* im pathologischen Plasma gelegen. Denn setzen wir dem fünffach verdünnten pathologischen Salzplasma normale Blutplättchen zu, so erscheint wohl das Gerinnsel wegen der Fibrinarmut zarter, schleierförmiger, aber die Retraktion tritt in normaler, oft sogar anscheinend verstärkter Weise ein, weil aus dem dünnflüssigen

Plasma abnorm reichlich Serum ausgeschieden wird. Pathologische Blutplättchen erzeugen dagegen, wie zu erwarten, im pathologischen Plasma keine Serumabscheidung.

Veränderungen der Blutgefäße.

Es ist wahrscheinlich, daß auch die Blutgefäße besonders leicht lädierbar sind, zumal die Leukozyten und Blutplättchen mit den Endothelien einen gemeinsamen embryonalen Ursprung aus der Area vasculosa des Mesoblasten der Keimblase haben (Nolf). So sagt auch Morawitz im *Mohr-Stähelinschen* Handbuch: „Bei allen diesen Krankheiten, Skorbut, Barlow, Morbus maculosus, Hämophilie können Blutaustritte aus den Gefäßen erfolgen. Besonders leicht kommen sie durch Trauma zustande: geringe Stöße, Kontusionen die beim Normalen spurlos vorübergehen, hier führen sie zu Blutaustritten, am häufigsten ins Unterhautzellgewebe. Daraus geht hervor, daß die Gefäße erkrankt, in ihrer Funktion verändert sein müssen. Anatomisch sind diese Gefäßveränderungen bisher nicht faßbar. Bei mikroskopischer Untersuchung findet man nichts. Trotzdem kommt man meines Erachtens um die Annahme einer sehr weit verbreiteten generalisierten Gefäßschädigung nicht herum.“

Da es bisher nicht gelungen ist, ein anatomisches Substrat für die Gefäßveränderungen zu finden, müssen wir bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie das Hauptgewicht auf die hier nachweisbaren Blutveränderungen legen. Wie sollte man auch den oft so raschen Wechsel in der Intensität der Disposition zu Blutungen durch eine so generalisierte Gefäßerkrankung erklären können? Die Abhängigkeit von rasch eintretenden und wechselnden Blutveränderungen rückt uns diese Erscheinungen unserem Verständnis viel näher.

Pathogenese.

Das Studium der hämorrhagischen Thrombasthenie ist von großer allgemein pathologischer Bedeutung für die Diathesenlehre, welche für die Pädiatrie so überaus wichtig ist. Die verdienstvollen Arbeiten Czernys haben ihr auch in der deutschen Medizin nach einer Zeit einseitig bakteriologischer Betrachtungsweise wieder vermehrte Beachtung verschafft. Bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie treffen wir besonders instruktive durchsichtige Verhältnisse, während wir bei anderen Diathesen wie der

exsudativ-lymphatischen oder der spasmophilen vielfach noch im Dunkeln tappen.

Die Diathesen haben eine so große Bedeutung für die Kinderheilkunde, weil ihre Manifestationen mit besonderer Vorliebe im jugendlichen Alter zur Zeit des lebhaftesten Wachstums hervortreten, indem die minderwertigen Elemente oft mit der Mehrung der Körpermaße offenbar nicht Schritt zu halten vermögen. Ist das Wachstum einmal zum Abschluß gekommen und der Organismus zu einer größeren Stabilität gelangt, so erleben wir recht häufig ein allmähliches Erstarren auch der primär minderwertigen Organfunktionen. Die Diathesen erschöpfen sich häufig mit dem Alter.

Auch bei der hereditären Thrombasthenie zeigen sich die ersten Manifestationen besonders im Kindesalter und zur Zeit der Pubertät, wie sich bei Erhebung einer exakten Anamnese fast regelmäßig ergibt. Manche Individuen, die in früher Jugend sogar die schwerste Manifestation, den Morbus maculosus Werlhofii oder die Thrombopenie gezeigt haben, können schließlich die Diathese verlieren oder auf geringe Reste zurückdrängen. Bei anderen wieder kann die hämorrhagische Diathese auch bis ins höhere Lebensalter bestehen bleiben und zu wiederholten krisenartigen Verschlimmerungen führen, bis ihr Träger schließlich einer solchen Krise erliegt. (*Hayem, Bensaude und Rivet*).

Die Diathese, als Krankheitsbereitschaft aufgefaßt, ist zunächst ein latenter Zustand. Erst bei einer funktionellen Belastungsprobe, wie sie das tägliche Leben bei Gelegenheit eines Druckes auf eine Hautstelle, bei einer Schnittverletzung, nach einer Zahnextraktion, bei den physiologischen Genitalblutungen des Weibes mit sich bringt, tritt sofort das Mißverhältnis zwischen Inanspruchnahme und Leistungsfähigkeit in Erscheinung. So genügt schon das bloße Anfassen am Arme, das Kreuzen der Beine übereinander, um an der Druckstelle eine Ekchymose zu erzeugen, während der Normale nicht die geringsten Druckspuren zeigt.

Wenn nun der Diathese funktionelle Minderwertigkeiten bestimmter Organe oder Zellsysteme zugrunde liegen, so muß es möglich sein, sie auch in der Latenzperiode auf dem Wege der funktionellen Prüfung nachzuweisen. Dies ist in der Tat der Fall. Einer solchen funktionellen Prüfung haben wir in dieser Arbeit die Blutplättchen unterworfen, welche bei der Blutstillung die wichtigste Rolle spielen.

Dabei zeigte sich, daß die pathologisch veränderten Plättchen die Gerinnung stärker beschleunigen, wie die normalen. Ferner

waren sie nicht imstande, wie die normalen Blutplättchen die Abscheidung des Serums aus dem Blutkuchen zu bewirken.

Bei der morphologischen Blutuntersuchung ergaben sich als ein wertvolles Latenzsymptom eigenartige morphologische Veränderungen der Blutplättchen.

Alle diese Prüfungen weisen darauf hin, daß das anatomische Substrat für die hämorrhagische Diathese im Sinne der Zellulopathologie in einer isolierten Anomalie, einer funktionellen Minderwertigkeit der Blutplättchen zu suchen ist. Zu demselben Schluß ist auf anderem Wege bereits *Lenoble* gekommen. Auch bei den meisten seiner Fälle von sporadischem Morbus Werlhof vermochte die Plättchenzahl allein die Irretraktilität nicht zu erklären. *Lenoble* deutet denn auch ausdrücklich auf Formanomalien der Blutplättchen (Riesenformen) und einen angeblichen Verlust ihrer Agglutinationsfähigkeit hin.

Da nun die Plättchen nach den Untersuchungen *Wrights*, welche von *Bunting*, *Ogata*, *Schridde*, *Nägeli* u. A. bestätigt wurden, von den Megakaryozyten des Knochenmarks abstammen, so muß daher die Diathese in letzter Linie auf eine Minderwertigkeit dieser Knochenmarkszellen zurückgeführt werden.

Nach den Untersuchungen der oben genannten Autoren gehen die Blutplättchen aus pseudopodienartigen Fortsätzen der Knochenmarks-Riesenzellen hervor. Wir können ihnen nicht eine eigentliche Zellnatur vindizieren, zumal auch der Nachweis eines eigentlichen Kerns in den Plättchen nie geglückt ist. Es ist daher wahrscheinlich, daß die Lebensdauer der Blutplättchen ähnlich wie diejenige der ebenfalls kernlosen roten Blutkörperchen eine sehr beschränkte ist. Nur haben wir bei ihnen nicht wie bei den roten Blutkörperchen im Urobilinogengehalt der Fäzes ein Maß für den Plättchenzerfall. Anatomische Untersuchungen von *Foa* und *Carbone* (1889) und von *Aschoff* u. A. sprechen im Verein mit den Resultaten der Milzextirpation dafür, daß die Blutplättchen wie die roten Blutkörperchen in der Milz ihr Grab finden.

Die Blutplättchen sind die einzigen Elemente des Blutes, welche bei der Gerinnung einen Zerfall erleiden und dadurch die Gerinnung beschleunigen. Wenn nun die pathologischen Plättchen die Gerinnung stärker beschleunigen wie die normalen, so ist der nächstliegende Schluß zu ziehen, daß sie leichter und rascher zerfallen wie die normalen. Es ist daher anzunehmen, daß sie auch intravaskulär eine geringere Lebensdauer besitzen und leichter der

thrombolytischen Funktion der Milz erliegen. Auch die morphologischen Befunde stimmen gut mit dieser Annahme überein: wir finden in der Tat bei der hämorrhagischen Diathese zahlreiche in offensichtlichem Zerfall begriffene Degenerationsformen, anderen teils Zeichen einer lebhaften Regeneration (Riesenplättchen, Mikroplättchen, stark basophile Formen).

Diese Verhältnisse geben uns nun den Schlüssel in die Hand, um das wichtige Problem der Pathogenese der überaus auffälligen *Thrombopenie* zu erschließen, welche wir als konstantes Symptom bei den schwereren gewissermaßen spontanen Manifestationsformen der hämorrhagischen Thrombasthenie antreffen (*Morbus maculosus Werlhofii*).

Infolge einer vererbten fehlerhaften Anlage erleiden die Plättchen einen vermehrten Zerfall. Dieser stellt an und für sich erhöhte Anforderungen an die Regenerationskraft der Knochenmarkselemente, welche die fehlerhaften Blutplättchen liefern. Da ist es kein Wunder, daß die Regenerationskraft dieser ebenfalls funktionell minderwertigen Knochenmarkselemente ab und zu erlahmt. So kommt es bei dem weiter bestehenden Plättchenzerfall und der insuffizienten Regeneration zu einem Defizit an Plättchen im Blut, zu einer fulminanten, akuten oder chronisch intermittierenden Thrombopenie und den entsprechenden klinischen Erscheinungen des *Morbus maculosus Werlhofii*.

Dazu trägt noch der Umstand bei, daß die Produkte des vermehrten Plättchenzerfalls in der Milz vermutlich einen schädigenden Einfluß auf das Knochenmark ausüben. Denn *Kaznelson* sah bei Fällen von chronischer Thrombopenie mit Milztumor nach Milzextirpation die Blutplättchenzahl krisenartig ansteigen, was sich wohl nur aus dem Wegfall einer myelodepressorischen Wirkung der Milz erklären läßt, da Lymphdrüsen, Knochenmark und Leber vikariierend für die thrombolytische Funktion der Milz eintreten. Die weitgehende Schädigung kann sich in dauernder Thrombopenie und Leukopenie äußern. In schwersten Fällen kann sie zu vollkommener Vernichtung des roten Knochenmarks und damit zum Bilde der letalen aplastischen Anämie führen.

Nach unseren Untersuchungen verhalten sich die Blutplättchen bei der hämorrhagischen Thrombasthenie ähnlich wie die roten Blutkörperchen beim hereditären hämolytischen Ikterus. Bei letzterem verrät sich die funktionelle Minderwertigkeit in einer vermehrten Neigung der roten Blutkörperchen zur Hämolyse, bei ersterer äußert sie sich in einer vermehrten Gerinnungsbeschleu-

nigung durch den Blutplättchenzerfall. Schon *Minot* und *Kaznelson* haben in der Tat die große Ähnlichkeit der klinischen Krankheitsbilder hervorgehoben. Bei beiden beobachten wir ein eigentümliches krisenartiges Auftreten der Manifestationen, oft verbunden mit dyspeptischen Begleiterscheinungen und leichtem Unwohlsein (*Bensande* und *Rivet*). Bei der hämolytischen Krise entsteht akute Anämie und Ikterus, bei der thrombolytischen Thrombopenie und Purpura. Bei beiden können die Krisen aus uns unbekanntem im Organismus verborgenen Gründen eintreten, oft aber treffen wir bei beiden in ähnlicher Weise greifbare auslösende Faktoren ganz besonders in der Form akuter Infektionskrankheiten. Beim hereditären hämolytischen Ikterus wurden gelegentlich unter dem Einfluß einer einfachen Angina plötzlich recht bedrohliche Erscheinungen gesehen (*Götzky* und *Isaak, Czerny*, zit. bei *Kleinschmidt*). Eine entsprechende auslösende Rolle der Infekte tritt bei dem Fall von *Morbus maculosus Werlhofii*, der den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen bildete, besonders schön hervor. Hier sind es zwei rasch aufeinanderfolgende Infektionskrankheiten, croupöse Pneumonie und Masern, welche offensichtlich bei dem mit der erbten hämorrhagischen Diathese behafteten Kind zu einer akuten Erschöpfung der regenerativen Fähigkeiten des Knochenmarks führen. Infolge des fortschreitenden abnormen Zerfalls sinken die Plättchen sehr rasch auf ein sehr niedriges Niveau und nun treten spontane lebensbedrohende Blutungen auf. Erst durch energische Stimulation des Knochenmarks gelingt es schließlich, der Regeneration wieder den Vortritt vor dem Zerfall zu verschaffen und die akute Manifestation der Diathese wieder in das Stadium der Latenz zurückzuführen.

Auch bei anderen Diathesen, wie z. B. der Spasmophilie oder der exsudativen Diathese, spielen Infekte in analoger Weise recht häufig den „agent provocateur“.

Während sonst die normalen Plättchen in der Rekonvaleszenz von Infektionskrankheiten beim Abfall des Fiebers, wenn sich die Immunität ausbildet, wieder ansteigen (*crise hématoblastique Hayem*) haben die thrombasthenischen Plättchen im Gegenteil Neigung, auf recht tiefe Werte zu sinken, und dadurch die Disposition zum *Morbus maculosus Werlhofii* zu verstärken.

Überhaupt ist die Disposition zu den Blutungen einem auf-fallenden Wechsel unterworfen. Schon das normale Knochenmark arbeitet wahrscheinlich in gleichmäßigen Wellenbewegungen, indem Zeiten lebhafter Funktion mit Zeiten der Ruhe regelmäßig ab-

wechseln. Leidet das Knochenmark an einer erbten Funktionschwäche, so muß dieser Wechsel noch viel schärfer hervortreten. Es gibt Zeiten, wo das Knochenmark mit seiner Reservekraft den angeborenen Defekt zu verdecken sucht und eine selbst übernormale Zahl von Blutplättchen an das Blut abgibt. Zu solchen Zeiten wird die hämorrhagische Diathese verschwinden oder viel geringer sein. Dann kommen aber wieder Zeiten entsprechend stärkerer Erschöpfung, welche zur Bildung sehr minderwertiger Blutplättchen und schließlich zur Thrombopenie und dadurch zur maximalen Disposition zu Blutungen führt.

Der Umstand, daß im Blute minderwertige Plättchen kreisen, welche abnorm leicht zerfallen und dabei Blutgerinnung und Thrombose auslösen könnten, kann nicht ohne Einfluß sein auf die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit. Nach *Nolf* ist das Blut bestrebt, einen Gleichgewichtszustand zwischen den gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Substanzen aufrecht zu erhalten. Die vermehrte Gerinnungsneigung wird daher mit der Anreicherung gerinnungshemmender Substanzen beantwortet. Den größten Einfluß auf die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit hat wohl die Leber, welche daher ebensogut ein blutbildendes Organ ist wie das Knochenmark in Bezug auf die zellulären Bestandteile. Statt des Fibrinogens gibt nun die Leber Substanzen ab, welche wahrscheinlich weniger hoch molekular sind und sich durch größere Stabilität ihrer Lösungen auszeichnen. Eine Reihe von Zwischenstufen führt wahrscheinlich vom Fibrinogen bis zum Antithrombosin, welches direkt die Gerinnung hemmt. Durch diesen Regulationsmechanismus wird erreicht, daß die Gerinnung trotz der stärkeren Gerinnungsbeschleunigung der zerfallenden Blutplättchen normal bleibt oder sogar durch Überkompensation verzögert wird. Kommt es zu Störungen dieses Regulationsmechanismus, so rückt die Gefahr der Thrombose nahe. In der Tat ist bei manchen Mitgliedern solcher Bluterfamilien von Thrombosen und Embolien die Rede (*Heß*, eigene Beobachtungen). Andererseits wird allerdings durch die Herabsetzung des Fibrinogengehalts die Viskosität vermindert, dadurch das Haften der Blutplättchen aneinander erschwert, die Konsistenz des Blutgerinnsels verringert und dadurch die Blutstillung ungünstig beeinflußt. Die Zweckmäßigkeit ist daher ein zweiseitiges Schwert und es ist wohl denkbar, daß im Grunde eine primäre, der Knochenmarksinsuffizienz parallele Schwäche der fibrinogenbildenden Fähigkeit der Leber vorliegt. Möglicherweise spielt auch eine Schädigung der Leber

durch die Zerfallsprodukte der Blutplättchen die Rolle des Bindegliedes für die bei der hämorrhagischen Thrombasthenie gefundenen Blutveränderungen.

Wenn auch die Konstitutionsanomalie in erster Linie eine zelluläre ist, so fehlt es somit doch nicht an Beziehungen zu einer fehlerhaften Mischung der Körpersäfte, einer *Dyskrasie*. Dabei ergibt sich die interessante Tatsache, daß die Dyskrasie wahrscheinlich eine Funktion der zellulären Anomalien ist. Nicht die Dyskrasie wird vererbt, sondern die Anomalie der Zellen. Die Diathese selber, im Sinne der Disposition, der Krankheitsbereitschaft aufgefaßt ist sowohl von den zellulären Anomalien als auch der Dyskrasie abhängig.

So müssen wir für das abnorm leichte Eintreten von Haut- und Schleimhautblutungen nach geringsten Traumen sowohl die veränderte Beschaffenheit der Thrombozyten selber als auch der Blutflüssigkeit verantwortlich machen. Die resistenzlosen Blutplättchen bilden an der Stelle der Läsion ein ungenügendes Hindernis für das Austreten des Blutes; bildet sich ein Thrombus, so ist er weich, preßt kein Serum aus oder faßt eine große Zahl roter Blutkörperchen nicht mit, so daß diese ins umgebende Gewebe diffundieren können. Die Herabsetzung der Viskosität des Plasmas durch Fibrinogenmangel hindert die Agglutination der Plättchen; andererseits bewirkt sie, daß in der gleichen Zeit eine viel größere Blutmenge in das umgebende Gewebe oder auf die Schleimhäute sich ergießt wie beim Normalen. Die schwere Stillbarkeit der Blutungen aus größeren Wunden, wie nach Zahnextraktion, hängt ganz offenbar ebenfalls damit zusammen, daß die betreffenden Individuen nicht imstande sind, durch ein festes und sich retrahierendes Gerinnsel die Wunde zu verschließen und dadurch die Blutung zum Stehen zu bringen.

Soweit ließe sich die Diathese ohne Zwang auf eine unizentrische Ursache, die Insuffizienz der Plättchen zurückführen. Die dyskrasischen Veränderungen könnten nur als Folgezustände abgeleitet werden.

Es ist jedoch selten, daß nur *eine* Determinante fehlerhaft ist. Meist hat man es mit einem plurizentrischen System zu tun, wie schon *Pfundler* betont hat.

Sehr häufig sind die thrombasthenischen Individuen überhaupt Menschen von „schlaffer Faser“, welche an einer Insuffizienz des Mesenchyms leiden. Diese Tatsache ist umso interessanter, als die Thrombenbildung eigentlich ebenfalls als eine Bindegewebs-

bildung aufzufassen ist. Die thrombasthenischen Individuen haben häufig überhaupt asthenischen Habitus, zarten Knochenbau und schwache Muskulatur. Es ergeben sich hier interessante Berührungspunkte mit der bekannten Gerinnungsschwäche des Blutes bei degenerativer hypoplastischer Konstitution (*Bauer*), so daß man versucht sein könnte, die Funktionstüchtigkeit der Thrombozyten als ein Maß für die Valenz der Gesamtkonstitution anzusehen.

Wie bei anderen Diathesen, der exsudativ lymphatischen, der spasmophilen, ist die Kombination mit hereditärer Neuropathie häufig, übrigens wie auch bei der hereditären Hämophilie. Ob die veränderte Blutmischung die Ernährung des Gesamtnervensystems beeinträchtigt, wie *Wunderlich* schon beim Studium der Hypinosen aufgefallen ist, oder ob es sich um einen ungenügenden Schutz und eine mangelhafte Isolierung der Nervensubstanz durch die Bindegewebelemente handelt, will ich dahingestellt lassen. Jedenfalls läßt sich eine nervöse Verknüpfung der Symptome bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie nicht feststellen. Es handelt sich offenbar wie bei anderen Diathesen einfach um eine Kombination mit mehreren Teilbereitschaften, besonders mit dem dystrophischen und neuropathischen Zeichenkreis.

Diagnose und Differentialdiagnose. Abgrenzung von der Hämophilie und der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie.

Das markanteste Symptom ist die Störung der Retraktivität des Gerinnsels in ihren verschiedenen Graden. Sie beweist, wie wir zeigen konnten, eine sichere Funktionsstörung der Blutplättchen. Man sollte daher in Zukunft bei allen Formen hämorrhagischer Diathese auf dieses wichtige Symptom achten. Man wird darnach die Zugehörigkeit vieler Fälle zur hämorrhagischen Thrombasthenie erkennen.

Durch dieses Symptom unterscheidet sich die Thrombasthenie wesentlich von der anaphylaktoiden Purpura. Eine Ausnahme machen nur sehr schwere septische Infektionen, bei denen es zu einer funktionellen Lähmung der Plättchen kommt. Die Differentialdiagnose ist leicht, da wir bei der hämorrhagischen Thrombasthenie wie beim Morbus maculosus Werlhofii jegliche Anzeichen einer Infektion gewöhnlich vermissen, wenigstens im Beginn des letzteren.

Die anaphylaktischen Blutungen stellen meist symmetrisch angeordnete Petechien dar und unterscheiden sich deutlich von

den viel größeren und unregelmäßig angeordneten Blutungen der Haut bei der Thrombasthenie, bei denen sich wohl stets ein traumatischer Ursprung nachweisen läßt.

Die anaphylaktoide Purpura zeigt gewöhnlich jene anderen Begleitphänomene wie Exantheme, Erytheme, Urticaria, Ödeme, Gelenkerscheinungen, abdominale Symptome, Albuminurie und hämorrhagische Nephritis, alles Erscheinungen, welche bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie vermißt werden.

Die Irretraktilität scheint auch eine Abgrenzung gegenüber dem Skorbut und der *Möller-Barlowschen* Krankheit zu ermöglichen, klinisch dürfte wohl kaum je eine Verwechslung vorkommen. Die Ernährungsanamnese, die Zahnfleischveränderungen, die Brüchigkeit und hochgradige Schmerzhaftigkeit der Knochen, die subperiostalen Blutungen fehlen bei der Thrombasthenie vollständig. Andererseits sprechen *Saxl* und *Melka*¹⁾ neuerdings dem Skorbut den Charakter einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese ab. Sie vermißt Blutungen nach Kontusionen, nach subkutanen und intramuskulären Injektionen, nach Zahnextraktionen, welche für die Thrombasthenie wie für die Hämophilie charakteristisch sind. Sie halten die Blutungen auch nicht für die Folge einer allgemeinen Gefäßschädigung, da die exsudativen Erscheinungen, welche wir bei der anaphylaktoiden Purpura beobachten, fehlen, sondern für den Ausdruck einer lokalen Gewebeerkrankung.

Auch die oben beschriebenen morphologischen Veränderungen der Blutplättchen kann man zur Differentialdiagnose heranziehen.

Einer eingehenden Besprechung bedarf noch die *Abgrenzung von der Hämophilie*. Die klinische Symptomatologie ist derjenigen der Hämophilie so ähnlich, daß Fälle von hereditärer Thrombasthenie bisher wohl immer als leichtere Formen der Hämophilie aufgefaßt wurden. So schreibt schon *Wunderlich* in seiner Pathologie und Therapie (1856) „Ohne Zweifel kommen auch mäßige Fälle und selbst geringe Andeutungen von habitueller Hämorrhophilie oft genug vor und werden meistens ihrer Geringfügigkeit wegen übersehen. Hierher gehören die bei weiblichen Gliedern von Bluterfamilien zu beobachtenden profusen und vorzeitigen Menstruationen, ferner überhaupt übermäßige Menstruation und Geneigtheit zu starken Blutverlusten während der Geburt, die wir bei manchen Individuen, ohne daß sie plethorisch wären oder

¹⁾ Über den Skorbut und seine Beziehungen zu den hämorrhagischen Diathesen. Med. Klin. 1917. No. 37.

bemerkliche Lokalstörungen des Uterus darböten, wahrnehmen; endlich die nicht selten sowohl bei zarten und schwächlichen als auch bei robusten Subjekten, besonders im Kindesalter, vorkommende Geneigtheit zu Nasenbluten.“

Als einen ganz fundamentalen Punkt müssen wir nun hervorheben, daß das Gesetz von *Nasse*, welches in strenger Weise für die Hämophilie gültig ist, nicht gilt für die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. *Nasse* hat nämlich (*Horns Arch.* 1820. S. 390) zuerst den Satz ausgesprochen, daß die Frauen aus jenen Bluterfamilien von ihren Vätern her, auch wenn sie an Männer aus anderen mit jener Neigung nicht behafteten Familien verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung übertragen, daß aber an ihnen selbst und überhaupt an einer weiblichen Person sich eine solche Neigung niemals äußere. In der Tat konnte *Lossen* unter den 212 Mitgliedern der Bluterfamilie Mampel, welche seit 1827 (*Max Joseph von Chelius* und Dr. *Mutzenbecher* (1841)) unter ärztlicher Beobachtung steht, unter den 96 weiblichen Familienmitgliedern auch nicht eine einzige Bluterin eruieren, während von den 111 männlichen Gliedern 37 Bluter waren. Eine solche Beobachtungsreihe spricht Bände. Die hämophile Determinante scheint unlösbar mit der Determinante für das männliche Geschlecht verbunden zu sein, wie wir eine solche Verknüpfung auch in anderen vererbten Eigenschaften sehen, z. B. hellblonde Haare und blaue Augen. Eingehende Untersuchungen müssen somit erst noch den Beweis erbringen, ob Hämophilie bei Frauen überhaupt vorkommt.¹⁾

Ganz anders verhält sich nun die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Hier zeigen beide Geschlechter gleich häufig Manifestationen der Diathese. Oft zeigen sich dabei die schwereren Formen mit dauernd niederen Plättchenzahlen (chronische Form des *Morbus maculosus Werlhofii*) bei den Frauen, während die männlichen Glieder mit normalen oder vermehrten Plättchenzahlen nach den bisherigen Anschauungen der Hämophilie zugerechnet werden mußten (*Heß*). Hätte *Heß* bei den von ihm mitgeteilten Fällen die Retraktivitätsverhältnisse, die eigenartige Funktionsstörung der Blutplättchen berücksichtigt, so hätte er

¹⁾ *Höbli* u. A. fanden bei der berühmten Bluterfamilie von Tenna (400 Personen, davon 26 Bluter) nur 2—3 weiblichen Geschlechts. *Höbli*, Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna (Kanton Graubünden). Basel 1885.

wohl die Zusammengehörigkeit dieser anscheinend divergenten Formen bei Geschwistern erkannt. Diese Familien sind nicht der echten Hämophilie, sondern der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie zuzurechnen.

Ein weiteres differentialdiagnostisches Merkmal geben die bei der Hämophilie häufigen *Gelenkeränderungen* durch Blutungen und ihre Folgezustände ab, welche vor allem Knie- und Ellenbogengelenke betreffen. Solche Gelenkblutungen kommen bei der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie äußerst selten vor. Nur ganz vereinzelte Fälle sind bekannt (*Heß*).

Nicht die Zahl der Blutplättchen, sondern die Natur ihrer Funktionsstörung ist für die Differentialdiagnose maßgebend. Da zeigt sich nun, daß die Blutplättchen bei der Hämophilie und bei der hämorrhagischen Thrombasthenie sich gerade entgegengesetzt verhalten.

Die erste Beobachtung über das Verhalten der isolierten Blutplättchen bei der Hämophilie stammt von *Fonio*, während *Sahli* in seiner Hämophiliearbeit schon analoge Untersuchungen mit den gesamten zelligen Elementen ohne nähere Trennung durchgeführt hatte.

Während nun das Hämophilieblut eine stark verzögerte Gerinnung zeigte, trotzdem es 354 000 Plättchen im cmm enthielt, erzeugten die isolierten Plättchen von einem thrombasthenischen Patienten nach unserer Nomenklatur eine ebenso starke Gerinnungsbeschleunigung des Hämophilieblutes wie die normalen Blutplättchen. Daraus zog *Fonio*, welcher nur die Gerinnung im Auge hatte, den generell unrichtigen Schluß, daß der Unterschied zwischen Hämophilie und unserer hämorrhagischen Diathese darin beruhe, daß bei der Haemophilie die Plättchen insuffizient seien, bei der „Purpura“ dagegen seien sie normal und nur in ihrer Zahl vermindert.

Die Krankengeschichte des *Fonioschen* Falles gibt ein gutes Beispiel für die hämorrhagische Thrombasthenie. Es scheint sich auch um einen der seltenen Fälle gehandelt zu haben, welcher mit Gelenkblutungen kompliziert ist, weshalb *Fonio* wohl mit Unrecht von Purpura rheumatica spricht. Bei dem 24 jährigen Patienten traten die Erscheinungen seit dem 18. Lebensjahr auf, alle paar Wochen rezidivierend. In letzter Zeit Verschlimmerung. An den Knien stellen sich oft mit heftigen Gelenkschmerzen verbundene große blaue Flecken ein. Auch an anderen Stellen, so an den

Armen und an der Konjunktiva beobachtete *Fonio* Blutungen. Einmal nach Zahnextraktion langandauernde Blutungen usw. Die Zahl der Plättchen betrug 149 000. Die Blutungen lassen sich somit aus der Herabsetzung der Plättchenzahl allein noch lange nicht erklären, wie *Fonio* meint, da viele Menschen so niedrige Plättchenzahlen besitzen können, ohne die geringsten Zeichen einer hämorrhagischen Diathese zu zeigen. Wir müssen somit auch für den Fall *Fonios* annehmen, daß bei der Thrombasthenie die Blutplättchen nicht für die Blutgerinnung, wohl aber für die Blutstillung insuffizient sind. Leider hat *Fonio* die Retraktivität nicht berücksichtigt.

Angeregt durch die *Foniosche* Arbeit hat nun *Minot* mit besserer Methodik auf einem ähnlichen Wege, wie ich es für die hereditäre Thrombasthenie getan habe¹⁾, den Einfluß hämophiler und normaler Blutplättchen auf das hämophile Plasma untersucht (Plasma durch Zentrifugieren bei 0 Grad gewonnen, oder auch recalcifiziertes Oxalatplasma). Er kam dabei zu folgendem Resultat:

1. Setzte er normale Blutplättchen dem hämophilen Plasma zu, so trat Gerinnung in normaler oder nahezu normaler Zeit ein.
2. Setzte er dagegen hämophile Plättchen selbst in 75 mal stärkerer Konzentration wie beim Normal-Blut zu, so verkürzten sie wohl etwas die Gerinnung des hämophilen Plasmas, brachten sie jedoch nie auch nur annähernd in normaler Zeit zustande.

Nach der Methode von *Bordet* und *Delange* brauchten die hämophilen Plättchen längere Zeit um Thrombin zu bilden. Eine partielle Lösung der Blutplättchen in Wasser war wirksamer als die hämophile Blutplättchensuspension. Die Verzögerung der Gerinnung erfolgt bei der Hämophilie in den ersten Stadien, welche darin bestehen, die Plättchen durch eine Art Lösung verwertbar zu machen durch Abgabe ihres Gehalts an Thrombozym und thromboplastischen Substanzen. Bei der Hämophilie sind die Plättchen in normaler Zahl vorhanden, aber sie sind abnorm resistent. Deshalb fehlt dem Plasma ein für die Gerinnung unbedingt notwendiger Bestandteil, das Thrombozym. Daraus erklärt sich die eigenartige Verlängerung der Reaktionszeit bei der Hämophilie.

¹⁾ Meine Untersuchungen wurden unabhängig von den Arbeiten von *Le Sourd* und *Pagniez* sowie von *Minot* vorgenommen. Erst nach Abschluß derselben bin ich beim Literaturstudium mit den genannten Arbeiten bekannt geworden.

Minot hebt hervor, daß sich bei der „Purpura haemorrhagica“ die Plättchen ganz entgegengesetzt verhalten. Die Plättchen, ob schon in ihrer Zahl vermindert, bilden genügend Thrombin und bringen das Fibrinogen in wesentlich normaler Zeit zur Gerinnung.

Meine Untersuchungen bei der hämorrhagischen Thrombasthenie bestätigen dies in schönster Weise. Bei normalen Plättchenzahlen beschleunigen die thrombasthenischen Plättchen in ausgesprochenem Gegensatz zu den hämophilen Plättchen die Gerinnung des Normalplasmas sogar stärker wie die normalen Plättchen, offenbar weil sie weniger resistent sind und leichter in Lösung gehen. Da diese Plättchen schon intravaskulär in vermehrte Maße zerfallen, enthält das Plasma stets einen Überschuß an Thrombozym, selbst wenn infolge des vermehrten Zerfalls die Plättchen mehr weniger vermindert sind.

Tritt bei der *Hämophilie* schließlich Gerinnung ein, so ist das Gerinnsel fest und zeigt *normale Retraktivität*. So schreiben *Morawitz* und *Lossen* in ihrer Hämophiliearbeit: „Der Blutkuchen des hämophilen Blutes war fest und zog sich in normaler Weise zusammen.“

Nolf schildert das Verhalten des Hämophilieblutes mit folgenden Worten: „Die Sedimentierung der roten Blutkörperchen ist gewöhnlich vollendet, ehe das Plasma zu erstarren beginnt, so daß das Coagulum aus einem roten und einem darüber befindlichen weißen Teil (plasmatisches Coagulum) sich zusammensetzt. An der Grenze der beiden Schichten entsteht eine starke Einschnürung.“

Diese Befunde wurden neuerdings auch von *Minot* bestätigt. Er schreibt: „Der Blutkuchen des (hämophilen) Gesamtblutes zog sich ebenso stark zusammen, wie der normale Blutkuchen, und zeigte die typische Erscheinung des hämophilen Blutkuchens, weiß an der Spitze und rot unten mit stärkerer Retraktion an der Spitze des Kuchens wegen des größeren Plättchenreichtums in dieser Gegend.“

Ganz anders verhalten sich die thrombasthenischen Plättchen. Für sie ist charakteristisch, daß die Retraktivität des Blutkuchens gestört ist oder vollständig fehlt. Es mangelt — meiner Auffassung nach — den Plättchen nicht an Thrombozym, sondern an einem Ferment, dem „Retraktozym“, welches die Exsudation des Serums bewirkt.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können nur in denjenigen Fällen erwachsen, in denen es bei der Hämophilie infolge

wiederholter starker Blutverluste zu einem sekundären Erschöpfungszustand des Knochenmarks kommt. Dieser kann sich dann in einer Herabsetzung der Blutplättchenzahlen und einer Irretraktivität äußern. Meist besteht dann aber ausgesprochene Leukopenie und Anämie. Die Familienanamnese, welche zeigt, daß immer nur männliche Mitglieder erkranken, die Häufigkeit der Gelenkerkrankungen, eventuell das Fehlen der für die Thrombasthenie charakteristischen morphologischen Veränderungen der Blutplättchen ermöglichen dann die Differentialdiagnose.

Schwierigkeiten erwachsen ferner in denjenigen Fällen, in welchen bei der hämorrhagischen Thrombasthenie ähnlich wie bei der Hämophilie eine starke Gerinnungsverzögerung besteht. Der Typus derselben ist jedoch gewöhnlich ein ganz anderer wie bei der Hämophilie. Bei der Hämophilie ist vor allem der Beginn gestört; die sogen. Reaktionszeit ist verlängert. Bei der Thrombasthenie ist dagegen die Reaktionszeit normal, aber die Gerinnung bleibt unvollständig, so daß es häufig nicht gelingt, ein scharfes Ende anzugeben. Eine Scheidung in ein rotes und weißes plasmatisches Coagulum ist oft nicht festzustellen, vielmehr bleibt das überstehende Plasma gewöhnlich ganz flüssig, falls die roten Blutkörperchen sedimentieren. An der Trennungsstelle tritt keine Retraktion ein.

Wie ich oben schon gezeigt habe, läßt sich dieser Gerinnungsablauf durch Verdünnung des Plasmas genau imitieren. Es besteht daher eine Herabsetzung des Fibrinogengehalts. Die Gerinnung erscheint verzögert durch einen Mangel an gerinnungsfähigem Material. Das hämophile Blut hat dagegen nach den Untersuchungen von *Sahlé* einen normalen Fibrinogengehalt.

Man sieht somit, daß die Gerinnungsverzögerung bei der hämorrhagischen Thrombasthenie meist auf etwas ganz anderem der Hämophilie.

Entsprechend den normalen Plättchenzahlen ist die Blutungszeit bei beiden Diathesen eine normale. Nur wenn bei der Thrombasthenie der Plättchenzerfall aus äußeren oder inneren Ursachen durch die regenerative Tätigkeit des Knochenmarks nicht mehr kompensiert werden kann und die Plättchenzahl auf ein sehr niederes Niveau sinkt, kommt es zu einer Verlängerung der Blutungszeit aus kleinen Stichwunden. Das Sinken des Fibrinogengehaltes begünstigt sie in gleicher Weise.

Die Hämophilie ist somit charakterisiert durch eine *erhöhte Resistenz*, eine Art „*Pachydermie*“ der Blutplättchen, welche daher

ihr Thrombozymb schwerer an das Plasma abgeben. Auch hier bedingt die zelluläre Anomalie eine Dyskrasie, einen Mangel an Thrombozymb im Plasma. Die hämophilen Blutplättchen verhalten sich gewissermaßen wie dieroten Blutkörperchen beim kachektischen oder Stauungsikterus. Ist aber der Widerstand der resistenteren Zellwandung endlich überwunden, so geben sie Thrombozymb ab;¹⁾ sie enthalten in normaler Weise Retraktozymb. Die Vermehrung der Plättchen, welche häufig gefunden wird, erklärt sich aus einem verminderten Zerfall. Der Fibrinogengehalt des Plasmas ist normal. Es besteht somit lediglich eine Bradythrombie im Gegensatz zur asthenischen Tachythrombie unserer hämorrhagischen Diathese.

Der Ausdruck „hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie“ charakterisiert unsere Form der hämorrhagischen Diathese gegenüber der Hämophilie als eine Schwäche der Thrombenbildung:

1. Infolge Verminderung der Blutplättchenresistenz durch vererbte fehlerhafte Anlage. Die Plättchen verhalten sich ähnlich wie die roten Blutkörperchen beim hereditären hämolytischen Ikterus.

2. Infolge der ausbleibenden oder mangelhaften Abscheidung des Serums aus dem Blutkuchen (Irretraktilität durch Aretraktozymbie) und endlich

3. infolge einer verminderten Fibrinbildung. Da der Ursprung des Fibrinogens noch nicht vollständig klargelegt ist, kann letztere nach den Untersuchungen Müllers (zit. bei Morawitz) ebenfalls auf eine Schwäche des Knochenmarks oder eine ihr parallel gehende Insuffizienz der fibrinogenbildenden Fähigkeit der Leber zurückgeführt werden. Die Thrombasthenie hat ihren Grund in einer vererbten Funktionsschwäche der blutbildenden Organe, insbesondere des Knochenmarks, in einer *Myelasthenie*.

Außer der Hämophilie kommt noch eine andere ebenfalls hereditäre Affektion für die Differentialdiagnose in Betracht: Die **hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie**. Dieses ursprünglich mit der Hämophilie — es geht mit der Hämophilie wie etwa mit der Rachitis — zusammengeworfene Leiden wurde zuerst von Rendu von der Hämophilie abgetrennt. Es handelt sich um eine exquisit hereditäre Affektion, welche sich in lokalisierten nävusartigen Teleangiektasien, besonders in der Haut des Gesichtes, der Nasen- und Mundschleimhaut, äußert, die entweder spontan oder durch

¹⁾ Vergleiche auch Schloßmann, Studien zum Wesen und zur Behandlung der Hämophilie. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 79.

Trauma zu profusen Hämorrhagien Anlaß geben. Die mikroskopische Untersuchung hat ergeben, daß die Gefäße in den Teleangiektasien, Kapillaren und kleine Venen nur von einer dünnen Endothellage und etwas Bindegewebe umgeben sind. Elastische oder Muskelfasern fehlen. Die Hautpapillen, erscheinen durch die Teleangiektasien oft abgeflacht (*Gjessing*).

Der Vererbungsmodus dieser hereditären Teleangiektasie welche besonders von *Chiari*, *Oster Hawthornee*, *Parkes-Weber*, *Hanes* u. A. studiert wurde, ist dem der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie gleich: beide Geschlechter können die Krankheit übertragen und in gleicher Weise erkranken.

Die Blutungen erfolgen nur aus den Teleangiektasien; wie *Rendu* zuerst hervorgehoben hat, fehlt eine allgemeine hämorrhagische Diathese: Purpuraflecken treten nicht auf, ebenso wenig Blutungen nach Verletzungen anderer Körperstellen als der Teleangiektasien, nach Zahnextraktionen usw. Blutplättchen und Blutgerinnung verhalten sich normal.

Die Blutungen aus den Teleangiektasien zeigen sich gewöhnlich zuerst als Nasenblutungen etwa vom 8. Lebensjahre an, welche im Gegensatz zu den Blutungen bei der hämorrhagischen Thrombasthenie Neigung haben, mit dem Alter zuzunehmen, wie auch die übrigen Teleangiektasien sich erst spät, nach dem 35. Jahr, entwickeln und zu bluten beginnen.

Die **Therapie** hat wie bei anderen Diathesen drei Aufgaben zu erfüllen:

1. lokale Behandlung der Manifestationen,
2. allgemeine Behandlung der Manifestationen,
3. Beeinflussung der Diathese als solcher.

Ad 1. Am wichtigsten ist die lokale Beherrschung der Schleimhautblutungen. Hier wird insbesondere beim Morbus maculosus Werlhofii oft der Fehler gemacht, daß diese lokalen Blutungen, besonders aus der Nase, unterschätzt und nicht genügend behandelt werden, so daß oft erst der Eintritt einer erheblichen Anämie auf die große Gefahr auch anscheinend nicht bedeutender Blutungen aufmerksam macht.

Es kommt bei den Nasenblutungen vor allem eine sachgemäße Tamponade in Betracht. Die Quelle der Blutung sitzt meist ganz vorne am Septum, wo sie meist durch ein geringes Trauma, oft auch bloß durch Niesen ausgelöst werden kann. Es ist daher meist ganz unnötig, die *Bellocqsche* Röhre anzuwenden. Zweckmäßig hat sich die Verwendung von Coagulen-Vioformgaze für die Tam-

ponade erwiesen. Bei weniger starken Blutungen glaube ich auch von dem oft wiederholten Einträufeln einer 10 proz. Coagulenzlösung in die Nasenlöcher günstiges gesehen zu haben.

Nach *Fonio* kann das Coagulen auch innerlich gegeben werden: 5/200 aq. zweistündlich einen Eßlöffel. Ich würde diese Darreichung zur lokalen Blutstillung bei gleichzeitiger Magen-Darmblutung empfehlen. Auch die Blutungen in der Mundhöhle können durch Coagulen günstig beeinflusst werden.

Über das von *Fischl* dargestellte Hämostatikum aus Lungengewebe fehlen mir noch eigene Erfahrungen. Das Präparat kommt unter dem Namen *Clauden* in den Handel.

Ad 2. Hier ist zunächst für absolute körperliche und geistige Ruhe zu sorgen, da die Blutungen nur durch Traumen und Anstrengungen ausgelöst werden. Diese Forderung ist jedoch bei Kindern oft gar nicht leicht zu erfüllen, da diese Fälle gar kein Krankheitsgefühl haben und zu dem oft merkwürdig gesteigerte Agilität zeigen.

Bei den schweren und lebensbedrohenden Blutungen des *Morbus maculosus Werlhofii* ist die idealste Blutstillungsmethode die direkte Bluttransfusion. Dadurch werden dem Blut normale Blutplättchen mit ihren wirksamen Stoffen, an denen es Mangel leidet, zugeführt. Es ist zweckmäßig, vorher zu untersuchen, ob das transfundierte Blut sich normal verhält resp. normale Retraktivität zeigt. Bei kleinen Kindern stößt aber die Transfusion auf große, unüberwindliche Schwierigkeiten. An ihrer Stelle möchte ich die direkte subkutane Injektion von 5—10 cem Normalblut ohne vorhergehende Defibrinierung empfehlen. Auch auf diesem Wege können wir dem pathologischen Blut z. B. „Retrakozym“ zuführen. Außerdem kommt noch die starke Reizwirkung solcher Injektionen auf das Knochenmark in Betracht.

Schwieriger ist die Coagulenwirkung bei intravenöser oder subkutaner Injektion zu erklären. Hier kann es sich nicht um eine Retrakozymierung handeln; denn bei der Darstellung wird das Retrakozym durch Hitze zerstört. In der Tat beeinflusst auch ein Zusatz von Coagulen zu einer Blutprobe, welche einen irretraktilen Blutkuchen gibt, die Irretraktivität in keiner Weise *in vitro*. Immerhin kann es sich hier ebenfalls um eine indirekte Wirkung auf das Knochenmark handeln.

Im Gegensatz zur anaphylaktoiden Purpura und zur Hämphilie ist hier die Therapie mit artfremdem Eiweiß kontraindiziert.

Die Gelatine-, Serum- und Pepton-Injektionen wirken bei der anaphylaktoiden Purpura wahrscheinlich dadurch, daß sie die sensibilisierten Thrombozyten in vermehrtem Maße agglutinieren und zur Abgabe fermentativer Stoffe reizen, welche die Entgiftung gewisser toxischer Eiweißabbauprodukte durch raschen Übergang in noch tiefere nicht mehr toxische Verbindungen beschleunigen.

Bei der Hämophilie werden die abnorm resistenten Blutplättchen durch die Proteinkörpertherapie ebenfalls in vermehrtem Maße zur Auflösung und Abgabe von Thrombozym gezwungen.

Dieser günstige Einfluß wird entfaltet, trotzdem nach der Proteinkörperwirkung eine vermehrte Antithrombosinsekretion von seiten der Leber einsetzt, welche zur Verzögerung oder Aufhebung der Gerinnung führen kann.

Dagegen ist bei der hämorrhagischen Thrombasthenie eine Proteinkörpertherapie falsch und schädlich. Die ohnehin resistenzlosen Blutplättchen werden noch mehr geschädigt und vernichtet. Das ohnehin schon in seinem Gerinnungsvermögen geschädigte Plasma durch vermehrte Antithrombosinsekretion noch stärker in der falschen Richtung verändert.

Ad 3. Die Beeinflussung der Diathese als solcher hat für möglichst günstige hygienische Verhältnisse zu sorgen, insbesondere auch für eine mannigfaltige gemischte Kost mit reichlich Gemüse und Obst. Eine einseitige Milchernährung ist wie bei anderen Diathesen sehr zu widerraten, da sie nicht ohne schädigenden Einfluß auf die Knochenmarkstätigkeit, insbesondere das Granulozytensystem ist.

Als ein direktes Spezifikum für die Behandlung der Diathese ist das Arsen in Form der Solutio Fowleri zu empfehlen. Es bewirkt nicht nur eine Reizung des Knochenmarks zur Abgabe von vermehrten Blutplättchen beim Morbus maculosus Werlhofii, sondern es scheint auch die Bildung normaler Blutplättchen, welche wieder vermehrte Resistenz zeigen und Retraktozym enthalten, anzuregen. Es ist somit geeignet, die Diathese nachhaltig zu beeinflussen und ex juvantibus die Auffassung über das Wesen dieser hämorrhagischen Thrombasthenie, wie sie hier vorgetragen wurde, zu stützen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Achard u. Aynaud, Le Globulin Le Semaine méd. 1909. S. 169.
2. Argutinsky, Zur Kenntnis der Blutplättchen. Anatom. Anz. 1901. 19.
3. L. Aschoff, Über den Aufbau von menschlichen Thromben und das Vorkommen von Plättchen in den blutbildenden Organen. Virch. Arch. 1892. 130.

4. *Austin und Pepper*, Experimental observations on the coagulation of oxalated Plasma with a study of some cases of Purpura. The Arch. of intern. med. 1913. S. 305.
5. *Bauer, Julius*, Einige Grundlagen der Lehre von der konstitutionellen Krankheitsdisposition. Med. Klin. 1917. No. 20.
6. Derselbe, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Wien 1917. Springer.
7. *Bensaude u. Rivet*, Les formes chroniques du Purpura hém. Arch. gén. de Méd. 1905.
8. *v. Behring*, Experimentelle Analyse und Theorie der anaphylaktischen und apotoxischen Vergiftung. Dtsch. med. Woch. 1914. II. No. 42.
9. *Biedl und Kraus*, Experimentelle Studien über Anaphylaxie II. Zbl. f. Bakt. 1909. Bd. 44. (Beiheft.)
10. *Bizzozzero*, Virch. Arch. 1882. 90.
11. *Bunting*, Bloodplatelets in Hodgkins disease. John Hopkins Hosp. Bull. 1911.
12. *Chiari*, Erfahrungen aus dem Gebiet der Ha's- und Nasen-Krankheiten 1887.
13. *Deetjen*, Untersuchungen über die Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 164.
14. *Dekhuysen*, Über die Thrombozyten. Anatom. Anz. 1901. 19. No 21.
15. *Donné*, Cours de Microscopie. Paris 1844.
16. *Duke*, Amer. Journ. of the med. Ass. 1910.
17. *Emile Weil*, La Coagulation du Saug dans les états hemorragipares Soc. de Biol. 1906. S. 588.
18. *Ferrata*, Piastrini ederitroci in un caso dileucemia spleno medullare. Ref. Folia. Haematolog. 1910. 9.
19. *Foa u Cartone*, Ref. Fol. haematolog. 4.
20. *Fonio*, Über vergleichende Blutplättchen-Untersuchungen. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1915. No. 48.
21. *Frank*, Essentielle Thrombopenie. Berl. klin. Woch. 1915.
22. *Fränkel-Böhm*, Genitalblutungen bei Hämophilie. Mon. f. Geburtsh. u. Gyn. 1908.
23. *Gjessing*, Derm. Ztschr. 1916. 23.
24. *Glanzm ann*, Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1916. Bd. 83.
25. Derselbe, Zur Frage der anaphylktoiden Purpura. Ebenda. 1916. Bd. 84.
26. *Gätzky und Isaac*, Zur Kenntnis der familiären hämolytischen Anämie und über die Bedeutung des konstitutionellen Momentes in ihrer Pathogenese. Fol. haematologica. 1914. Bd. 17.
27. *Hanes*, Bull. John Hopkins Hosp. 1909.
28. *Hawthorne*, Lanc. 1906.
29. *Hayem*, Lecons sur les Ma'adies du Sang. Masson u. Cie. 1900.
30. *Heß*, The Blood and Bloodvessels in Hemophilia and other Hemorrhagic Diseases. The Arch. of intern. Med. 1916.
31. *Herz*, Über hämorrhagische Diathese, Purpura symptomatica und Skorbut bei Typhus abdominalis, Paratyphus A und B. Wien. klin. Woch. 1917.

32. *Kaznelson*, Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Fall von essentieller Thrombopenie nach Milzexstirpation. Splenogene thrombolytische Purpura. Wien. klin. Woch. 1916. No. 46.
33. *Kehrer*, Die Hämophilie beim weiblichen Geschlecht. Arch. f. Gyn. 1876. 10.
34. *Kleinschmidt*, Zur Klinik der kongenitalen hämolytischen Anämie (des sog. hämolytischen Ikterus). Jahrb. f. Kinderheilk. 1916. 84. 4.
35. *Lenoble*, La Conception des Purpuras. Arch. de Méd. Exp. 1903. XV.
36. *Löb*, Virch. Arch. 173, 176, 185.
37. *Lossen*, Die Bluterfamilie Mampel in Kirchheim bei Heidelberg. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1905. 76.
38. *Le Sourd* u. *Pagniez*, Du Rôle des Hématoblastes dans la Rétraction du Caillot. Soc. de Biol. 1906. S. 110. Ebenda. S. 562. 1907. S. 561 u. 934. 1918. II. S. 400.
39. *Minot*, Blood-Platelets in Hemophilia. The Arch. of intern. Med. 1916. II. S. 474.
40. Derselbe, Diminished Blood-Platelets and Marrow-Insufficiency. The Arch. of intern. Med. 1917. S. 1062.
41. *Minot* u. *Denny*, Prothrombin and Antithrombin factors in the Coagulation of Blood. The Arch. of intern. Med. 1916. S. 101.
42. *Morawitz*, Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebnisse der Phys. IV.
43. *Morawitz* u. *Lossen*, Über Hämophilie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1903.
44. *Nasse*, Horns Arch. 1830. S. 390.
45. *Naegeli*, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 1914.
46. *Nolf*, Eine neue Gerinnungstheorie. Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilk. 1913. 10.
47. Derselbe, Une propicité intéressante des Solutions vieillies de fibrinogen. Ann. de l'Inst. Past. 1917. No. 4.
48. *Ogata*, Ziegler's Beitr. 1912. Bd. 53.
49. *Osler*, Bull. John Hopkins Hospital. 1901.
50. *Pfaundler*, Diathesen in der Kinderheilkunde. Verhandl. des dtsh. Kongr. f. innere Med. 1911.
51. *Picki, Fr. edel*, Über Vererbung von Krankheiten. Dtsch. med. Woch. 1911. No. 32.
52. *Rendu*, Gaz. des Hop. 1896. 49.
53. *Ritter von Rittersheim*, Über die Blutungen im frühesten Kindesalter. Österr. Jahrb. f. Päd. 1871.
54. *Sahl*, Lehrb. klinischer Untersuchungsmethoden.
55. Derselbe, Über das Wesen der Hämophilie. Ztschr. f. klin. Med. 1904. u. 1905.
56. Derselbe, Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 99.
57. *Schwalbe*, Die Blutplättchen, insbesondere ihr Bau und ihre Genese. Ergebnisse der allgem. Path. u. patholog. Anat. 1902.
58. Derselbe, Thrombose, Gerinnung, Blutplättchen. Ebenda. 1907. II. S. 901.
59. *Schridde*, Dtsch. med. Woch. 1911. Verhandl. d. Naturf. u. Ärzte. 1911.
60. *Stoß*, Barlowsche Krankheit (Skorbut der kleinen Kinder). Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1903. No. 45.

61. *Whipple*, Hemorrhagic Disease. The Arch. of intern. Med. 1912. S. 365.
 62. *Wright*, Virch. Arch. 1906. 186.
 62 a. Derselbe, Journ. of Morphol. 1911. Ref. Fol. haematol. XI.
 63. *Wunderlich*, Versuch einer pathologischen Physiologie des Blutes. 1854.
 64. Derselbe, Spezielle Pathologie und Therapie. 1865. Bd. 4. S. 588.
 65. *Ziegler*, Über Osteotabes infant und Rachitis. Verhandl. d. pathol. Ges. 1902.
 66. *Zimmermann*, Rusts Magazin für die gesamte Heilkunde. 1884. Virch. Arch. 1860. 18.

Erklärung der Abbildungen auf den Tafeln 1—3.

Figur 1. Blutbild des Morbus maculosus Werlhofii am 30. V. 1917: Auf der Höhe der Blutungen. Rote Blutkörperchen gut gefärbt, groß. Anisozytose. Im Zentrum ein Erythroblast mit pyknotischem Kern. Oben zwei Lymphozyten. Unten ein im Zerfall begriffenes Blutplättchen mit pyknotischem „Chromatin“. Links davon ein Mikropplättchen mit einem einzigen pyknotischen Chromatinkorn. Sonst keine Plättchen.

Figur 2. Blutbild desselben Falls am 4. VI. 1917: Rote Blutkörperchen groß, wie gequollen. Deutliche Polychromatophilie. Im Zentrum ein Erythroblast. Nach unten davon ein Mikropplättchen. Außerdem zwei große und ein kleines stark basophiles Plättchen. In einem derselben findet sich eine Andeutung von Granula.

Figur 3. Blutbild desselben Falls am 16. VI. 1917: bei fortgeschrittener Heilung: Krisenartige Vermehrung der Blutplättchen. Noch zwei große, leicht basophile Plättchen mit leichter Andeutung von Granulation. Auffallende Größenunterschiede der Plättchen. (Mikropplättchen rechts oben.) In der Mitte links ein Plättchen mit Pyknose des Chromatins. Im Zentrum ein Erythrozyt mit basophiler Punktierung.

Figur 4. Blutbild des älteren Kindes Sch. (Familie II): Links ein Leukozyt (neutrophil polynucleär mit phagozytierten Blutplättchen). Oben ein stark basophiles Plättchen mit 2 Azurgranula. Basophile „Protoplasmascheibchen“ ohne Granula. In der Mitte rechts eine entsprechende Form mit beginnender Granulation. Rechts unten Riesenform mit pyknotischem Chromatin (Kombinationsbild).

Figur 5. Blutbild der jüngeren Schwester. Oben ein Lymphozyt. Auffallende Anisozytose mit zahlreichen Riesenplättchen mit unregelmäßig verteilten Granulis. Links oben ein Riesenplättchen mit weit auseinanderstehenden Granulis. Mehrere kleinere leicht basophile Formen mit zum Teil pyknotischen Granulis (Kombinationsbild).

Die Tafeln VI und VII konnten aus äußeren Gründen nicht ausgeführt werden.