

**Dictionnaire des maladies  
éponymiques et des observations  
princeps : Rabe - Salomon (syndrome  
de)**

**RABE, F. / SALOMON, E. - Über  
Faserstoffmangel im Blute bei einem  
Falle von Hämophilie**

*In : Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1920,  
Vol. 132, pp. 240-4*

Aus der medizinischen Klinik (Direktorialabteilung) und dem physiologischen Institut der Universität Hamburg (Krankenhaus Eppendorf).

## Über Faserstoffmangel im Blute bei einem Falle von Hämophilie.

Von

F. Rabe und E. Salomon.

Die neueren Arbeiten über Hämophilie haben Untersuchungen über Verhalten und Funktion der Blutplättchen und über Störungen des fermentativen Gerinnungsvorganges bevorzugt. Die chemische Untersuchung des Blutes fand daneben weniger Interesse, seit Sahli<sup>1)</sup> in seiner großen Arbeit normalen Gehalt des Blutes an Fibrinogen festgestellt hatte.

In einem Falle von Hämophilie, der im Eppendorfer Krankenhaus zur Beobachtung kam, veranlaßte der auffallende Ausfall der Gerinnungsversuche eine chemische Untersuchung des Blutplasma, deren Ergebnis eine kurze Veröffentlichung rechtfertigt. Eine ausführliche Mitteilung wird in der Dissertation von E. Salomon erfolgen.

### Auszug aus der Krankengeschichte:

W. R. 9jähriger Knabe. Der Großvater mütterlicherseits und die Großmutter väterlicherseits waren Geschwister. Diese Großmutter lebt noch und gibt an, bei ihren 4 Brüdern, die alle ein mittleres bis hohes Alter erreicht haben, nie Erscheinungen von Bluterkrankheit bemerkt zu haben. In der Familie sind auch sonst Bluter nicht bekannt. Die Eltern des Knaben sind gesund, ihr Blut zeigt normale Gerinnungszeit. Die Geschwister, ein Knabe zwei Mädchen, sind gesund.

Der Knabe selbst wies schon 14 Tage nach der Geburt Darmblutungen auf. Seit er gehen konnte, fiel den Eltern auf, daß er bei leichten Stößen große Blutergüsse unter die Haut bekam; „er sah meist wie mißhandelt aus“.

1) Sahli, Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 56. — Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 99.

Mit 2 Jahren Rißverletzung des Kopfes, die trotz Naht lange und stark nachblutete. Mit 5 Jahren nach einem Fall heftiges Nasenbluten, das mehrere Tage anhielt und starken Blutverlust verursachte. Seitdem sind Nasenbluten und Zahnfleischblutungen von Zeit zu Zeit vielfach aufgetreten. Bei jeder kleinen Verletzung zeigte sich das Leiden durch langdauernde heftige Blutung aus der Wunde. Im Winter 1918/19 erhielt er wegen Zahnfleischblutungen Serumeinspritzung, die nicht deutlich besserte.

Anfang Juli 1919 trat, angeblich nach einem Schlag, heftiges Nasenbluten auf. Das Blut floß aus Mund und Nase, aus dem After wurde Blut entleert und am 4. Tage Blut erbrochen. Bei der Einlieferung ins Krankenhaus am 5. Juli war der Knabe leichenblaß, zeigte zahlreiche Hautblutungen, an der hinteren Rachenwand lag flüssiges Blut hinunter, in den Nasenlöchern eingetrocknetes Blut, an den inneren Organen außer einem anämischen Herzgeräusch nichts Krankhaftes.

Blutuntersuchung bei der Aufnahme: Hämoglobin 50 %, rote Blutkörperchen  $2\frac{1}{2}$  Mill., weiße Blutkörperchen 22 000, Ausstrich o. B. Blutplättchen nicht vermindert. Der Stich im Ohrläppchen blutet sehr stark nach, die Blutung steht erst nach über 48 Stunden.

In der Folgezeit gingen die Blutungen allmählich zurück. Behandlung die übliche; Kochsalz mit Chlorkalziumzusatz intravenös, Gelatine subkutan. Ende Juli trat noch einmal ein erheblicher Verlust hellroten, flüssigen Blutes aus dem After auf, verbunden mit Nasenbluten. Die Erythrocytenzahlen stiegen bis 6 Mill. bei nur 60 % Hämoglobin an.

Ende August wurde der Knabe aus dem Krankenhause entlassen, blieb aber in Beobachtung. Nach leichten Stößen entstanden immer ausgedehnte Blutflecke unter der Haut. Mehrfach Zahnfleischblutungen, einige Tage anhaltend, und leichtes Nasenbluten. Schwere Blutungssymptome sind bis Januar 1920 nicht wieder aufgetreten.

Da bei dem Knaben die kleinen Schnittwunden im Ohrläppchen sehr stark nachbluteten, fand zur Untersuchung daraufhin nur Venenblut Verwendung, dessen Entnahme mit hinreichend dünnen Kanülen gar keine Nachblutung aus der Stichstelle entstehen ließ. Es zeigte sich nun der merkwürdige Befund, daß das Blut des Knaben überhaupt nicht gerann, auch wenn es 4—6 Tage lang bis zur beginnenden Fäulnis aufbewahrt wurde. Es setzte ein klares Plasma ab, unter dem die roten Blutkörperchen auch noch nach 4 Tagen völlig ungeronnen lagen. Und zwar war dieser Befund nicht einmal zu beobachten, sondern stets bei mehrfachen Untersuchungen innerhalb eines halben Jahres, die in der ersten Zeit häufiger, vom Oktober ab nur noch einmal monatlich vorgenommen wurden, und zwar sowohl zu Zeiten, in denen Blutungssymptome bestanden, als auch zu Zeiten klinischer Latenz. Starker Wechsel der Gerinnungszeiten mit der



größten Gerinnungsverzögerung zurzeit klinischer Latenz ist ja oft beschrieben.

Die mikroskopische Untersuchung des Blutes mußte natürlich in erster Linie das Verhalten der Blutplättchen berücksichtigen. Sie waren — wie in anderen Hämophiliefällen — in normaler, wenig schwankender Zahl vorhanden, um 300 000, und boten keine Abweichungen in Form und Größe. Nur schienen sie ungewöhnlich resistent zu sein. Da das Blut nicht gerann, war es sehr bequem, von Zeit zu Zeit durch Zentrifugieren die Plättchen in der Grenzschicht anzureichern und zur Untersuchung zu entnehmen. Noch am 3. Tage waren massenhaft Plättchen zu finden, die noch keinerlei Zeichen des Zerfalls aufwiesen, daneben in geringer Zahl solche mit körnigem Zerfall.

Dieser Befund, daß die sonst so empfindlichen und leichtvergänglichen Blutplättchen tagelang sich unverändert hielten, legte die Annahme nahe, daß ungewöhnliche Resistenz der Blutplättchen das Freiwerden der Thrombokinase verhindere, und wir untersuchten das Blut, ob Zusatz eines Gliedes der zum Ablauf der Gerinnungsreaktion nötigen Kette die Gerinnung hervorrufen könne.

Zusatz von Kalksalzen war ohne Einfluß. Ebenso frisches Serum, das nach Sahli das hämophile Blut rasch zur Gerinnung bringen soll. Als Thrombokinase wurden Gewebsextrakte zugesetzt, ferner Aufschwemmungen 1 bis 2 tägiger Staphylokokkenskulturen, die nach Much<sup>1)</sup> eine stark wirksame Kinase enthalten und im Kontrollversuche Magnesiumsulfatplasma und Zitratplasma in kurzer Zeit zur Gerinnung brachten. Schließlich wurden die Blutplättchen, und zwar die des eigenen Blutes und die von Normalblut abzentrifugiert, gewaschen und nach Deetjen<sup>2)</sup> in destilliertem Wasser gelöst und dem Plasma zugesetzt. Auf keine Weise ließ sich eine Gerinnung erzielen.

Es mußte also geschlossen werden, daß am Ausbleiben der Gerinnung der Faserstoff schuld sein müsse, und wir untersuchten das Plasma mehrfach mit den üblichen Methoden auf Fibrinogen. Zur Kontrolle wurden alle Untersuchungen gleichzeitig an Magnesiumsulfatplasma, an Zitratplasma und an Hirudinplasma von gesunden Menschen angestellt. Die Aussalzung mit Ammonsulfat ergab folgendes: Bei der Sättigung 2,0 (0,8 Plasma und 0,2 gesättigte Ammonsulfatlösung) entstand in den Kontrollplas-

1) Much, Biochem. Zeitschr. Bd. 14, 1908.

2) Deetjen, Handb. d. bioch. Arbeitsmethode. Bd. 6, 383.

mata sofort dichte Trübung und dann Ausflockung, das hämophile Plasma war noch nach 24 Stunden völlig klar. Bei der Sättigung 2,5 (0,75 Plasma und 0,25 Ammonsulfatlösung) war die Fällung in den Kontrollplasmata noch reichlicher. Das hämophile Plasma blieb anfangs klar, setzte dann nach 2—3 Stunden einen unbedeutenden Niederschlag ab, der eben die Kuppe des Gläschens füllte und ganz feinflockig war. Die Sättigung 2,5 liegt so dicht an der Grenze der Globulinaussalzung, daß der unbedeutende Niederschlag wohl ohne Bedenken der Globulinfraktion zugerechnet werden kann. Bei Sättigung 3,0 trat auch im hämophilen Plasma die Ausflockung des Globulins ein.

Die Hitzeoagulation ergab in den Kontrollplasmata bei 56° die Koagulation des Fibrinogens. Das hämophile Plasma, teils ohne Zusatz, teils mit 10% Essigsäure eben zur sauren Reaktion gebracht, blieb bis 65° völlig klar. Im angesäuerten trat dann bei 67—69° die Koagulation des Albumins auf, während das Plasma ohne jeden Zusatz erst bei der Koagulationstemperatur des Globulins bei 75° gerann.

Die Albumin- und Globulinfraktion schien, auch nach dem Verhalten bei der Aussalzung, unverändert.

Es war nun von besonderem Interesse, festzustellen, ob vielleicht im Blute bei längerem Stehen die allmähliche Bildung von Fibrinogen nachzuweisen war. Zu diesem Zwecke wurde ein Teil des Plasma zellfrei zentrifugiert, ein anderer Teil mit den zelligen Bestandteilen zusammengelassen, mit den Blutkörperchen und Plättchen von Zeit zu Zeit wieder geschüttelt und in beiden Portionen in Abständen von 24 Stunden mit Aussalzung und Hitzeoagulation auf Fibrinogen untersucht.

Das Ergebnis war, daß sowohl im zellfreien Plasma wie im Vollblute nach 3 Tagen die Untersuchungen ebenso negativ ausfielen wie im frisch entnommenen Blute.

Als letztes Glied der Untersuchung mußte der Nachweis geführt werden, daß Zusatz von Fibrinogen zum Plasma Gerinnung hervorrief. Es wurden gleiche Teile hämophiles Plasma und Fibrinogenlösung (ein Teil Magnesiumsulfatplasma und 9 Teile 1% Kochsalzlösung) zusammengebracht. Nach 30 Minuten trat ein Gerinnsel auf, das sich allmählich zusammenzog und schließlich kugelförmig in der Flüssigkeit hing. Fibrinogenlösung zum Vollblut bewirkte in 4 Minuten feste Gerinnung, doch zog

sich nachträglich kein fester Blutkuchen zusammen, nach 1 Stunde lag das Gerinnsel kugelförmig im erythrocytenhaltigen Serum. Es müssen also im Plasma unseres Falles Thrombogen, Thrombokinase und Kalksalze vorhanden sein, denen nur der wichtigste Faktor für die Bildung des Blutgerinnsels, der Faserstoff, fehlt.

Aus der mitgeteilten Untersuchung sollen in keiner Weise Schlüsse auf die bisher veröffentlichten Fälle von Hämophilie gezogen werden. Jeder Fall bietet so viel Besonderheiten, daß Verallgemeinerungen immer sehr gewagt sind.

Der Nachweis des familiären Auftretens der Krankheit ist in unserem Falle nicht gelungen. Trotzdem muß er wohl der Gruppe der echten Hämophilie zugerechnet werden, besonders auf Grund des Verhaltens der Blutplättchen, die weder vermindert noch sonst sichtbar verändert waren, also keinen Anhalt gaben, den Fall der Gruppe der Purpura zuzurechnen. Wie andere Hämophiliefälle, zeigt er neben typischen Anfällen der Bluterkrankheit symptomfreie Perioden und beweist damit die Wichtigkeit der noch unbekanntten Veränderung der Gefäße für das Verständnis der Krankheit.

Wenn der Knabe eine neue akute Blutungsperiode bekommt, soll therapeutisch versucht werden, ihm durch direkte Transfusion vom Vater Fibrinogen zuzuführen und vielleicht auch die eigene Bildung von Faserstoff dadurch zu veranlassen.