

# Mitteilung über den Mangel an antihämophilem Globulin (Faktor VIII) bei der Aaländischen Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) \*)

*Aus der IV. Med. Univ.-Klinik, Helsingfors (Dir.: Prof. Dr. B. v. Bonsdorff), dem Lehrstuhl für Erbbiologie des Menschen an der Universität Kiel (Prof. Dr. W. Lehmann) und der Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel*

R. Jürgens, W. Lehmann, O. Wegelius, A. W. Eriksson  
und E. Hiepler

In der Literatur wird immer häufiger über hereditäre hämorrhagische Diathesen berichtet, die dem von uns (v. Willebrand-Jürgens [1]) vor 25 Jahren beschriebenen Syndrom und den erhobenen Laboratoriumsbefunden weitgehend ähneln.

Alexander und Goldstein (2) haben 1953 zuerst gezeigt, daß in derartigen Fällen auch ein Mangel an antihämophilem Globulin, verbunden mit angenommenen Störungen an den Gefäßen und verlängerter Blutungszeit bei normaler Plättchenzahl vorkommt. Ähnliche Beobachtungen teilten Larrieu und Soulier (3), van Creveld (4), Schulman (5), Darte (6) und Verstraete (7) mit. Kürzlich haben Mattered u. a. (8) aus Seattle über 5 Familien mit ähnlichen Befunden sowie Klesper und Achenbach (9), Köln, über 3 Familien und M. Nilsson, B. und M. Blombäck und S. Svernerud (10) aus Schweden über einen Fall berichtet, der von Nilsson u. a. als weibliche Hämophilie angesehen wurde und auf eine Therapie mit antihämophilem Globulin, wie bei Hämophilie bekannt, ansprach. Im Hinblick auf diese Fälle bestimmten wir auch bei den aaländischen Thrombopathie-Familien die Plasmafaktoren, wobei neben den anderen Faktoren auch das antihämophile Globulin untersucht wurde.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, fanden wir bei den verschiedenen Patienten einen fast immer positiven, oft stark ausgeprägten Stauungsversuch nach Rumpel-Leede, ein positives Kneifphänomen, eine mehr oder weniger, z. T. extrem verlängerte Blutungszeit (Werte zwischen 11 und > 70 Minuten), eine etwas verlängerte spontane Gerinnungszeit, bestimmt im Silikonröhrchen bei 38° C bei Schwenken im Wasserbad (normal 5' bis 6', gefunden bis zu 11,5'). Ferner ergaben sich eine völlig normale Rekalzifizierungszeit von etwa 100 Sekunden, eine meist normale, gelegentlich etwas verlängerte Prothrombinzeit nach Quick,

\*) Vorgetragen auf der Tagung der Finska Läkaresällskap in Mariehamn auf Aaland am 30. Mai 1957.

Name	Alter	Rumpf- Leede	Kneif- phän.	Thrombo- zyt./mm <sup>3</sup>	Blutungsz.	Spont. Ge- rinnszeit bei 37/5 (Silikon.)	Rekalfif- zierungszeit	Prothromb. Quick	Consumpt.- test (Quick)	A. H. G. Fakt. VIII	Fakt. IX	Thrombo- zyten Gen.-Test
Bo. E.	17	++	++	250-350000	35'	7'	105"	50% VII- Mangel	stark pos. 30%	17%	norm.	pos.
A. S.	75	++	++	250-350000	11'	11'30"	105"	100%	stark pos. 35%	12%	norm.	verz. Aktiv.
S. J.	39	+	+	250-350000	13'10"	8'	105"	100%	schw. pos.	60%	norm.	
H. S.	44	++	+	250-350000	33'15"	9'	120"	100%	pos.	10%	norm.	verz. Aktiv.
O. S.	81	++	+	250-350000	3'20"		110"	100%	neg.	90%	norm.	
G. G.	46	—	(+)	250-350000	4'45"		100"	60%	neg.	100%	norm.	
R. S.	41	++	+	250-350000	19'30"		120"	55%	pos.	70%	norm.	
N. J.	56	+	(+)	250-350000	3'	5'5"	105"	100%	neg.	100%	norm.	
A. E.	51	+	+	250-350000	10'	9'	105"	100%	pos.	38%	norm.	
E. J.	67	+	+	250-350000	9'	4'30"	105"	100%	schw. pos.	75%	norm.	
H. B.	32	+	++	250-350000	>71'	6'30"	110"	60%	pos.	35%	norm.	verz. Aktiv.
M. L.	23	—	—	250-350000	3'	5'30"	100"	100%	neg.	100%	norm.	
M. Sk.	61	++	—	250-350000	2'30"	6'	90"	100%	neg.	100%	norm.	
E. S.	53	++	++	250-350000	4'30"	5'	110"	100%	neg.	100%	norm.	

bedingt durch leichten Mangel an Faktor VII, ein Prothrombin-Consumptions-test mit stark positiven Werten (ca. 35% Prothrombin-Gehalt im Serum, normal 1 bis 2%), ein normaler Faktor-IX-Gehalt, ein Mangel an *antihämophilem Globulin (Faktor VIII) von 10 bis 70% bei 7 von bisher 14 untersuchten Patienten*, eine verzögerte Thromboplastin-Aktivierung durch Patienten-Thrombozyten im Thromboplastin-Generation-Test. Von klinischen Symptomen fanden wir mehr oder weniger starkes Nasenbluten, Zahnfleischblutungen, Menstruationsblutungen, Ulcus ventriculi et duodeni-Blutungen, lokale Hämatome an der Haut sowie Petchien. Die Bestimmung der Faktoren VIII und IX erfolgte sowohl mit Hilfe der Einstufenmethode nach Geiger und F. Koller als auch mit dem Thromboplastin-Generation-Test nach R. Biggs.

Der Mangel der geschilderten Faktoren beruht wahrscheinlich auf einer Genmutation, die sich einfach-dominant vererbt und bei Männern und Frauen gefunden wird (11). Die Untersuchungen erstrecken sich über einen Zeitraum von mehr als 25 Jahren, wobei rd. 1000 Personen genealogisch erfaßt wurden. Darunter waren rd. 125 Bluter mit manifesten Symptomen, von denen ca. 12 der Krankheit erlagen. Die genealogischen Erhebungen reichen bis etwa zum Jahre 1750 zurück. Die therapeutische Anwendung von antihämophilem Globulin bei Mangel an diesem Faktor wurde zuerst von seinem Entdecker *Cohn* erfolgreich durchgeführt, später mit Handelspräparaten vielfach wiederholt. Das gleiche gelang mit antihämophilem Globulin + Fibrinogen bei thrombozytopenischer Purpura, was seither von vielen Autoren bestätigt wurde (*P. Cazal u. a.* sowie *Soulier, Hollaender* und *Haessig*). Gute Wirkung mit völliger Normalisierung des Gerinnungsstatus wurde auch durch Thrombozyten-

transfusion bei schwerer hereditärer Thrombopathie zur Operationsvorbereitung für eine Magenresektion (Nissen, Basel) erreicht (Jürgens [1]).

Der Mangel an antihämophilem Globulin bei der hereditären aaländischen Thrombopathie stellt einen neuen zusätzlichen, wichtigen Befund dar, der aber für die charakteristisch verlängerte Blutungszeit nicht ohne weiteres eine Erklärung gibt, da gerade bei der Hämophilie mit extrem niedrigem antihämophilem Globulin die Blutungszeit normal ist. Die therapeutische Wirkung des antihämophilen Globulins auf die Verkürzung der Blutungszeit ist nicht spezifisch, weil das gleiche mit gereinigtem Fibrinogen sowie mit Thrombozyteninfusion erreicht wird. Ein vaskulärer Faktor muß auch hier, wie bei allen spontanen Blutungen, neben einem Plättchenfaktor, der an den beschriebenen pathologischen Plättchenbefunden erkennbar ist, vorhanden sein. Auch bewirkt die alleinige Zuführung normaler Plättchen sowohl in diesen Fällen als auch bei den Thrombopenien eine Verkürzung der Blutungszeit, wie immer wieder beobachtet wurde. Eine endgültige Erklärung der Pathogenese der Blutungen muß, wie bei den meisten hämorrhagischen Diathesen, besser noch offen bleiben, da die bisherigen Laboratoriumsmethoden zwar Fortschritte bedeuten, aber doch für die Pathogenese der Blutungen bei den verschiedenen klinischen Krankheitsbildern noch nicht ausreichen. Charakteristisch für diese Thrombopathie sind der Erbgang, der ausnahmslos dominant ist, die klinische Symptomatologie und der Verlauf. Das seit Jahren abgegrenzte Krankheitsbild hat nichts mit der rezessiv geschlechtsgebundenen Hämophilie, mit den genuinen Thrombopenien oder mit vaskulären Purpuraformen mit normalen Blutbefunden zu tun. Auch der Name „vaskuläre Pseudohämophilie“ ist irreführend und zu vermeiden, weil charakteristische Gefäßschäden bisher nicht nachgewiesen werden konnten und der Schöpfer des Namens „Pseudohämophilie“, v. Willebrand, diesen aufgegeben hat, nachdem er erkannt hatte, daß keine Hämophilie-ähnliche Krankheit vorliegt.

Mangel an antihämophilem Globulin ist bei mehreren anderen Formen von hämorrhagischer Diathese außer bei Hämophilie A und B auch bei kombiniertem Mangel an Faktor V und VIII von Oeri, Matter, Isenschmidt, Hauser und F. Koller (12) und neuerdings auch in den USA beschrieben worden.

E. Jorpes, Stockholm, und Mitarbeiter sowie I. M. Nilsson, Malmö, werden den therapeutischen Einfluß von antihämophilem Globulin bei der Thrombopathie auf Aaland untersuchen.

F. Koller, Zürich, erhielt von uns von den Aalandsinseln auf dem Flugwege tiefgefrorene Plasmaproben unserer Patienten, so daß die Proben wenige Stunden nach der Entnahme untersucht wurden. F. Koller hat den Mangel an antihämophilem Globulin (AHG) bei diesen Kranken bestätigen können und sogar Werte bis auf 2% AHG erniedrigt gefunden.

Herrn F. Koller danken wir für die freundliche Überlassung der für die Reaktionen benötigten tiefgefrorenen Plasmaproben.

#### Literatur

- (1) a) v. Willebrand, E.: Finska läk. sällsk. handl. **68**: 77 (1926).
- b) Morawitz, P. und Jürgens, R.: „Gibt es eine Thrombasthenie?“ Münch. med. Wschr. **47**: 2001 (1930).
- c) v. Willebrand, E. und Jürgens, R.: „Über eine neue Bluterkrankheit, die konstitutionelle Thrombopathie.“ Klin. Wschr. **12**: 414 (1933).
- d) v. Willebrand, E. und Jürgens, R.: „Über ein neues vererbbares Blutungsübel: Die konstitutionelle Thrombopathie.“ Dtsch. Arch. klin. Med. **175**: 453 (1933).
- e) v. Willebrand, E., Jürgens, R. und Dahlberg, U.: Finska „Konstitutionell trombopati, en ny ärftlig blödarsjukdom.“ Läk. sällsk. handl. **76**: 193 (1934).
- f) Jürgens, R.: „Über erbliche Thrombopathien.“ Verh. Deutsch. Ges. inn. Med. XLVI. Kongr. Wiesbaden 1934, S. 104.
- g) Jürgens, R.: „Die erblichen Thrombopathien.“ Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **53**: 795 (1937).
- h) Jürgens, R.: „Ulteriori ricerche sulla trombopatia costituzionale (v. Willebrand-Jürgens) nelle isole Aaland.“ Il Progresso Medico **VI**: 11 (1950).
- i) Jürgens, R., Forsius, H.: „Untersuchungen über die ‚konstitutionelle Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens)‘ auf den Aalandsinseln.“ Schweiz. med. Wschr. **81**: 1248 (1951).
- k) Jürgens, R.: „Pathophysiologie und Klinik der Thrombopathien.“ Hämorrh. Diathesen, Springer-Verlag, Wien 1955, S. 4.
- l) Jürgens, R.: „Hereditäre Thrombopathien.“ V. Kongr. Europ. Ges. Hämatol., Sept. 1955, Springer-Verlag 1955, S. 396.
- (2) Alexander, B. und Goldstein, R.: „Dual Hemostatic Defect in Pseudo-hemophilia.“ J. clin. Invest. **32**: 551 (1953).
- (3) Larrieu, M. J. und Soulier, J. P.: „Déficit en Facteur Antihémophilique a chez une fille, associe a un trouble du Saignement.“ Rev. Hémat. **8**: 361 (1953).
- (4) v. Crefeld, S., Jordan, Punt und Veder: „Deficiency of Anti-Hemophilic Factor in a Woman, Combined with a Disturbance in Vascular Function.“ Acta med. Scand. **151**: 381 (1955).
- (5) Schulman, T., Smith, C. H., Erlandson, M. und Fort, E.: „Vascular Hemophilia: A Familial Hemorrhagic Disease in Males and Females Characterized by Combined Antihemophilic Globulin Deficiency and Vascular Abnormality.“ Amer. J. Dis. Child. **90**: 561 (1955).
- (6) Darte, T. M. M.: „Defect of Antihemophilic Globulin in von Willebrand's Disease.“ A. M. A. Amer. J. Dis. Child. **90**: 561 (1955).
- (7) Verstraete, M.: Brussels: „De Vorming van Plasma-Thromboplastin.“ Arcia Uitgaven 1955, S. 158.
- (8) Matter, M., Newcomb, T. F., Melly, A. und Finch, C. A.: „Vascular Hemophilia: The Association of a Vascular Defect with a Deficiency of Antihemophilic Globulin.“ Amer. J. med. Sci. **232**: 421 (1956).
- (9) Klesper, R. und Achenbach, W.: „Über eine neue Familie mit Angiohämophilie A.“ Thromb. Diath. haem. **1**: 223 (1957).
- (10) Nilsson, I. M., Blombäck, B. M. und Svenerud, S.: „Kvinnlig Hämofili och dess Behandling med humant Antihämofilglobulin.“ Nord. Med. **56**: 1654 (1956).
- (11) Lehmann, W.: „Bemerkungen zur Genetik der hämorrhagischen Diathesen.“ Hämorrh. Diat. hesen, Springer-Verlag, Wien 1955, S. 114.
- (12) Oeri, J., Matter, M., Isenschmidt, H., Hauser, S. und Koller, F.: „Angeborener Mangel an Faktor V. Parahämophilie, verbunden mit echter Hämophilie A bei zwei Brüdern.“ Moderne Probleme der Pädiatrie, Vol. 1, Karger, Basel 1954.