

Dieses Werk wurde Ihnen durch die Universitätsbibliothek Rostock zum Download bereitgestellt.

Für Fragen und Hinweise wenden Sie sich bitte an: [digibib.ub@uni-rostock.de](mailto:digibib.ub@uni-rostock.de) .

Das PDF wurde erstellt am: 30.01.2025, 15:43 Uhr.



---

Gerd Bomeier

## Thrombopenische haemorrhagische Diathesen

Rostock: Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei, 1936

<https://purl.uni-rostock.de/rosdok/ppn1915676878>

Druck Freier  Zugang  OCR-Volltext

KU-Med.  
Bomeier, Gerd  
1936

197. 2020

ARCHIV.

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Rostock  
Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann

---

---

# Thrombopenische haemorrhagische Diathesen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von

Gerd Bomeier  
aus Harburg/Wilhelmsburg

---

---

Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei / Rostock  
1936



UB Rostock  
285 013 461 249



Referent: Professor Dr. H. Curschmann.



In das Gebiet der thrombopenischen haemorrhagischen Diathesen führt uns am besten ein typischer, in der Medizinischen Klinik zu Rostock beobachteter Fall ein.

Der Patient L. ist 44 Jahre alt. Die Familienanamnese bietet, soweit der Patient Auskunft geben kann, keine Besonderheiten.

Der Kranke selbst hat als Kind Masern, Keuchhusten und mehrere Male Drüsenentzündungen gehabt, derentwegen er mit 3, 12 und 22 Jahren operiert worden ist. In den letzten 1½ Jahren ist er mehrere Male aus unbekanntem Gründen an der linken Halsseite bestrahlt worden. Über eine Neigung zu Blutungen bei dem Patienten ist nichts bekannt.

Bei der Aufnahme gibt der Patient an, daß er seit etwa 14 Tagen starke Schmerzen im linken Arm und linken Bein hat. Die Schmerzen steigerten sich von Tag zu Tag; Kraftlosigkeit und Schmerzhaftigkeit zwängen den Patienten schließlich dazu, daß er sich ins Bett legen mußte. Mit dem Auftreten der Schmerzen trat auch eine allgemeine Unruhe des Mannes auf, die sich der Zunahme der anderen Beschwerden entsprechend steigerte. Seit etwa einer Woche bestehen hochgradige Appetitlosigkeit, schlechter Schlaf und Stuhlverhaltung. Das Wasserlassen ist regelrecht.

Der Aufnahmebefund zeigt einen mittelgroßen, gut ernährten Mann von anämischem, subikterischem Aussehen. Die Muskulatur ist gut entwickelt, das Fettpolster regelrecht. Haut und sichtbare Schleimhäute sind nur mäßig durchblutet. Über den ganzen Körper verstreut sieht man stecknadelkopf- bis erbsengroße Hautblutungen von blauroter Farbe.

Am Kopf besteht weder Druck- noch Klopfschmerz. Augen und Ohren bieten keinen grobpathologischen Befund. Die Zähne fehlen fast alle, der linke untere Eckzahn ist von einem blutenden Granulationsgewebe umgeben. Die Rachenschleimhaut ist gerötet; die Tonsillen sind etwas hypertrophisch.

Auf der rechten Seite des Halses sind die Narben von 3 Drüsenoperationen sichtbar. Links am hinteren unteren Rand des Sternokleidomastoideus lassen sich mehrere erbsen- bis kleinhaselnußgroße Lymphdrüsen palpieren. Struma ist nicht vorhanden.

Der Thorax ist symmetrisch und weist auf beiden Seiten gleiche Atemexkursionen auf.

Die Lungengrenzen liegen an normaler Stelle und sind nur wenig verschieblich. Keine wesentlichen Schallunterschiede. Diffuse Bronchitis (feuchte, kleinblasige Rasselgeräusche).

Das Herz hat regelrechte Form und Größe, die Aktion ist regelmäßig.  $P_2$  ist etwas akzentuiert, Töne rein.

Das Abdomen liegt über Thoraxniveau. Druckschmerz ist nicht vorhanden. Keine Tumoren, keine Bruchpforten tastbar.

Das Genitale weist äußerlich keine pathologischen Veränderungen auf.

An den Knochen lassen sich grobe Veränderungen nicht feststellen. Eine teilweise Schmerzhaftigkeit besteht im linken Arm und linken Bein.

Nerven: Die Augen befinden sich in richtiger Stellung, die Pupillen sind rund, mittelweit, sie reagieren auf Licht und Konvergenz. Motorische und sensible Störungen fehlen. Die peripheren Haut- und Sehnenreflexe sind regelrecht, sofern die Schmerzhaftigkeit das Auslösen derselben nicht unmöglich macht.

Das Babinski-Phänomen ist am rechten Bein positiv, am linken Bein wird die exakte Prüfung des Reflexes infolge von Schmerzhaftigkeit verhindert.

Psychisch ist der Kranke intakt.

Das Blutbild bei der Aufnahme (17. 4.):

HB.:	65 % Sahli
Erythroz.:	3 656 000
Leukoz.:	11 900
F. I.:	0,85
Thromboz.:	51 000
Segm.:	64 %
Neutrophil.:	
Stabk.:	5 %
Lymphoz.:	24 %
Eosin.:	2 %
Monoz.:	4 %
Basoph.:	1 %

Die Erythrozyten weisen eine leichte Anisozytose auf.

Urinbefund bei der Aufnahme:

Spez. Gewicht:	1028
Reaktion:	sauer
Alb.:	(plus)

U'gen:	(plus)
Sacch.:	—
Diazo:	—

Im Sediment finden sich massenhaft Oxalate, reichlich Erythrozyten und Leukozyten. Vereinzelt Epithelien.

#### Verlauf:

In den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes stellt sich bei dem Patienten eine vollständige Lähmung der unteren Extremitäten ein. An den oberen Extremitäten, besonders am linken Arm, nimmt die grobe Kraft außerordentlich ab. Dabei unterscheidet der Patient an beiden Beinen und auch am linken Arm warm und kalt, spitz und stumpf ganz regelrecht. Wasserlassen ist ohne Beschwerden, Stuhlgang ist angehalten. Temperaturerhöhung ist nicht zu verzeichnen.

#### Thrombozytenzählungen:

26. 4.	15 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	45 600
3. 5.	11 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	30 000
7. 5.	10 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	27 000
8. 5.	11 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	30 000
11. 5.	2 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	6 150
15. 5.	10 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	30 800
18. 5.	11 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	42 800
8. 6.	13 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	62 400
20. 6.	28 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	132 400
6. 7.	45 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	—	261 000

Das übrige Blutbild zeigt, mit Ausnahme einer geringen sekundären Anämie, keinerlei krankhafte Veränderungen.

Die Untersuchung der Wirbelsäule ergibt keinerlei Anhalt für destruirende Knochenprozesse im Bereich der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule.

Die Wassermannsche Reaktion ist im Blut und Liquor negativ.

#### Liquoruntersuchung 10 Tage nach der Aufnahme:

Nonne-Apelt:	positiv
Pandy:	schwach positiv
Zellgehalt:	$\frac{8}{3}$
Nissl:	6 Strich
Xantochromie	
Tbc.-Bazillen und andere pathogene Keime	
im Liquor werden nicht gefunden.	

### Mastix-Reaktion:

Glas 1:	Trübung 3
Glas 2:	Trübung 3
Glas 3:	Flockung 1
Glas 4:	Flockung 1
Glas 5:	Flockung 1
Glas 6:	Trübung 3

### Urinuntersuchung:

9. 5. Spez. Gewicht: 1020

Reaktion:	sauer
Farbe:	klar, rötlich-gelb
Alb.:	—
U'lin:	(plus)
U'gen:	plus
Sacch.:	—
Sediment:	o. B.

11. 5. Alb.: (plus)

U'lin:	—
U'gen:	—

15. 5. Spez. Gewicht: 1010

Reaktion:	sauer
Farbe:	klar, dunkelgelb
Alb.:	—
U'gen:	—
U'lin:	—
Sacch.:	—

Sediment: Vereinzelt Leukozyten und Epithelien.

Die Abdomenübersichtsaufnahme zeigt einen auffallend großen linken Nierenschatten. Konkremeente sind nicht nachweisbar.

Das Ausscheidungsmyelogramm ist o. B. Bei der Palpation vor dem Röntgenschirm läßt sich der tastbare Tumor nicht mit der linken Niere identifizieren. Wahrscheinlich vergrößerte Milz.

### Epikrise:

Der Kranke kommt mit Schmerzen im linken Arm und linken Bein in die Klinik. Das Blutbild ergibt eine Herabsetzung der Thrombozyten auf 51 000. Außerdem ist der ganze Körper mit stecknadelkopf- bis erbsengroßen Blutaustritten übersät. Bald nach der Aufnahme tritt eine Parese des linken Armes und beider Beine

ein, außerdem hat der Patient Schmerzen in den paretischen Extremitäten.

Die Erithrozytenwerte gehen im Verlauf von  $2\frac{1}{2}$  Monaten auf die Norm zurück. Anhaltspunkte für einen malignen Tumor werden bei keiner Untersuchung gefunden. Eine Parese und Atetose des linken Armes und Parese der beiden Beine bestanden noch bei der Entlassung; auch das subjektive Schmerzgefühl in den gelähmten Extremitäten war noch vorhanden.

Auf Grund der Untersuchungen und des geschilderten Verlaufes wird die Diagnose „essentielle Thrombopenie“ (Morbus Werlhof) mit multiplen Herdblutungen ins Zentralnervensystem gestellt.

Vor nunmehr 200 Jahren, 1735, stellte der Leibarzt am Hanoverschen Hofe, Werlhof, das nach ihm benannte Krankheitsbild der Werlhofschen Blutfleckenkrankheit auf. Er trennte diese Krankheit bewußt von den anderen mit Blutungen verlaufenden Krankheiten und gab eine sehr gute Darstellung des Leidens in den Excerpta e commercio Norico. Er selber bezeichnete die Krankheit nach dem am meisten ins Gesicht fallenden Symptom als Morbus maculosus haemorrhagicus — Purpura haemorrhagica. Viel später, erst 1881, fand der Kinderarzt Brohm in Heidelberg in 2 Fällen von Morbus Werlhof, daß während der Blutungen die Blutplättchen (v. Hayem fälschlicherweise als Haematoblasten — Jugendformen der Erythrozyten — angesprochen) aus dem Blute verschwanden und nach Aufhören der Blutungen sich wieder einstellten.

Ohne die Ergebnisse Brohms zu kennen, beschrieb der belgische Pathologe Denys in den Jahren 1887 und 1889 in 2 Fällen von chronischer Blutfleckenkrankheit das Zusammentreffen von Haemorrhagien und Plättchenschwund und erkannte das Fehlen der Blutplättchen als wesentlichste krankhafte Veränderung des Blutes. Er beobachtete auch bereits die verlängerte Blutungszeit. Über die Pathogenese der Blutungen äußerte er sich dahingehend, daß einmal die agglutinierten Plättchen die Gefäße verstopfen könnten, weiterhin aber auch ein plättchenarmes Blut ungehinderter durch eine verletzte Gefäßwand hindurchtreten könnte.

Auch Hayem, der schon 1900 in 6 Fällen gründliche haematologische Untersuchungen durchgeführt hatte, war der Meinung, daß die Blutungen die Folge von haemorrhagischen Infarkten, entstanden durch Agglutination der Thrombozyten in den

Kapillaren, sind. Das Zustandekommen der Agglutination führt er auf einen toxisch wirkenden Faktor zurück; der gleichen Ansicht ist auch Denys. Hayem und seine Schüler Rivet und Bensaude fanden auch immer in ihren Forschungen die Unfähigkeit des Gerinnsels, sich zusammenzuziehen, die irrtractibilité du caillot, und werteten dieses als weiteres Symptom der Krankheit.

In den Jahren 1910 bis 1912 erbrachte dann der Amerikaner W. W. Duke den Beweis, daß beim Morbus Werlhof sowohl wie bei den durch Diphtherietoxin und Benzol an Versuchstieren erzeugten Blutungen die haemorrhagische Diathese mit der Thrombopenie parallel geht. Diese haemorrhagische Diathese wird manifest, wenn die Plättchen den Wert von 35 000 im cmm unterschreiten, und sie dokumentiert sich durch die verlängerte Blutungszeit, ein Symptom, das zwar Denys und Hayem auch schon bekannt war, dessen wirkliche Bedeutung aber erst von Duke voll erkannt wurde. Im Gegensatz zu der normalen Blutgerinnungszeit fand er, daß die Blutungszeit immer dann verlängert war, wenn der Plättchenwert den kritischen Punkt unterschritten hatte.

Das ganze Krankheitsbild, die Bedeutung der Thrombozyten, der Irretraktibilität des Blutkuchens, der verlängerten Blutungszeit war dann eine Reihe von Jahren nicht mehr recht beachtet, bis im Jahre 1915 E. Frank erneut darauf zurückkam. Er untersuchte die Werlhofsche Krankheit an einer großen Reihe von Fällen eingehend und suchte die Beziehungen der Thrombozyten zur Purpura haemorrhagica zu klären. In über 50 Fällen stellte er fest, daß bei dieser Erkrankung die Blutplättchen erheblich vermindert waren und daß ein Sinken derselben etwa unter den zehnten Teil der Norm zu Blutungen führt. Frank wählte deshalb für diese Art der Purpura, um sie von den symptomatischen zu unterscheiden, den Namen „essentielle Thrombopenie“. Damit wollte er zum Ausdruck bringen, daß die immer vorhandene Plättchenarmut der wesentlichste Faktor der Erkrankung ist. In seiner Arbeit sagt er, daß die essentielle Thrombopenie die Krankheit ist, „deren Wesen in nichts anderem besteht, als in einer temporär oder dauernd sich unter dem kritischen Werte haltenden Plättchenzahl“.

Die essentielle Thrombopenie ist nach Frank „eine scharf umrissene Form von haemorrhagischer Diathese“ und als solche von den übrigen Purpuraerkrankungen, einer Gruppe von Krankheiten für die Blutungen in die Haut und Schleimhäute, oft auch Blutungen in die inneren Organe und auch Körperhöhlen charakte-

ristisch sind, scharf zu unterscheiden; die pathogenetische Grundlage des Morbus Werlhof ist die Herabsetzung bzw. das Fehlen der Thrombozyten.

In dem geschichtlichen Aufriß ist schon der Hauptsymptome Erwähnung getan. Zusammengefaßt handelt es sich um die Blutungen in Haut und Schleimhäute, die Thrombopenie, Irretraktibilität des Gerinnsels, die verlängerte Blutungszeit; dazu gehört noch eine Dysfunktion der Kapillaren im Sinne einer größeren Durchlässigkeit oder erhöhten Verletzbarkeit und die fast allgemein normale Gerinnungszeit des Blutes. Aus diesen Symptomen kann man die Diagnose stellen.

Frank hat bei seinen langjährigen Untersuchungen immer gefunden, daß bei dem Sinken der Thrombozyten unter 25 000 bis 30 000, d. h. unter den „kritischen Wert“, eine Blutungsneigung sich einstellt. Es liegt also der akuten Blutung oder auch dem Rezidiv ein Thrombozytenschwund zugrunde, und umgekehrt wird die Blutung beendet durch ein Wiedererscheinen der Plättchen im Blute, durch eine „Plättchenkrise“. Nach dem Anfall oder während der Remission liegen dann die Plättchenwerte oberhalb des „kritischen Wertes“, ja, sie können sogar normal sein. Bei der chronischen Form der Thrombopenie steigt die Plättchenzahl überhaupt nicht über den „kritischen Wert“, sondern liegt immer unter demselben. Die Blutungen entstehen in diesem Falle dadurch, daß die Plättchenwerte noch weiter fallen, oder dadurch, daß bei gleichbleibender Thrombozytenzahl irgendein Agens hinzutritt, das die Blutungen auslöst. Die Thrombozyten, „das dritte Formelement des Blutes“ (Bizzozero), sind schon viele Jahre hindurch ein Streitobjekt in der forschenden Medizin gewesen. Über ihre Entstehung gingen die Meinungen weit auseinander.

Eine Reihe von Autoren, unter ihnen Schultze, Rieß, Hauser, Grawitz, Castronuovo, Decastello, Kyrloff, erklärte ihr Entstehen aus den Leukozyten, während Weidenreich, Schwalbe, Hirschfeld, Pappenheim, Maximow, Preisich, Heim, Engel, Heller, Brockbank, Werzberg u. a. sie von den Erythrozyten ableiten. Aber auch bei allen diesen laufen die Ansichten über das „Wie“ der Entstehung noch die verschiedensten Bahnen.

Im Jahre 1906 erklärte Wright, daß die Thrombozyten aus den Megakaryozyten des Knochenmarks stammen. Es war ihm gelungen, die Plättchen im Zusammenhang mit den Megakaryozyten darzustellen. Diese Megakaryozyten, die zu den größten Zellen gehören, besitzen einen großen, vielfach gelappten Kern und ein

Protoplasma, welches durch reichliche Granula erfüllt ist, so daß nur ein schmaler Randsaum davon frei bleibt. Diese Granula färben sich mit dem Azurfarbstoff der Romanowsky-Giemsalösung rötlich-violett, während die granulafreie, schmale Randzone blaßbläulich erscheint. Es gelang Wright zu beobachten, wie die Knochenmarksriesenzellen pseudopodienartige Fortsätze aussenden und die Granula sich ebenfalls in diese Fortsätze hinein erstrecken. Diese Pseudopodien dringen durch die Wandlücken der Knochenmarkskapillaren in deren Lumen ein und schnüren sich dann ab. Die Pseudopodienschwänze zerfallen in der Regel dann noch weiter zu kleinen Körnchengruppen, die aus einem azurophilen, granulierten Mittelstück und einem schmalen, hellen Randsaum aus Protoplasma bestehen: die Thrombozyten.

Die Ergebnisse Wrights sind dann in Deutschland vor allem von Ogata und Seeliger und auch von R. Stahl-Rostock bestätigt worden. Ogata sah, daß vor der Pseudopodienbildung eine eigenartige Bewegung der Granula stattfand. Diese bewegten sich in kleinen Grüppchen zur Peripherie und umgaben sich mit einem schmalen Plasmasaum. Nach Loslösung der Zellfortsätze befanden sich die Plättchen manchmal noch in leichter Verbindung miteinander durch feine, hellblaue Plasmabrücken, die dem Gebilde das Aussehen einer Perlenkette gaben (Ogatas „Perlenketten“). Seeliger konnte das ausgesprochen amöboide Verhalten der Knochenmarksriesenzellen beobachten.

Die Wrightsche Thrombozytentheorie hat sich heute fast allgemein durchgesetzt, nur noch vereinzelte Autoren erkennen sie nicht an. Unter diesen ist wohl der bedeutsamste Viktor Schilling. Dieser bestreitet, daß die Angaben von Wright wirklich beweisend sind. Er gibt an, daß azurophile Protoplasmafetzen unter krankhaften Voraussetzungen auch von anderen Zellen, z. B. den großen mononukleären, gebildet würden und daß die Protoplasmafetzen für Plättchen, ja, selbst für Riesenplättchen viel zu groß seien. Bei seinen Versuchen über den Vorgang der Entkernung der Erythrozyten (1911/12) hat er seine „Plättchenkerntheorie“ aufgestellt. In seinen Präparaten sieht man ein enges Anliegen von Erythrozyten und Plättchen. Auch andere Befunde könnten für seine Theorie sprechen, so ein kernartiges Aussehen der Plättchen und nicht zuletzt das Verbleiben der Erythrozytenkerne, deren Entkernung auch heute noch rätselhaft ist. Nur ein Forscher, Brieger, auf Veranlassung von Frank, hat die Schillingschen Versuche wiederholt. Er erhielt die gleichen Resultate wie jener, bezeichnet aber die Deutung, daß die den Erythrozyten anhaftenden

Thrombozyten als Kerne dieser anzusehen sind, als subjektiv. Er hält ein „Draufgeschobensein“ für wahrscheinlicher als ein „Darinenthaltensein“ und gelangt daher zur Ablehnung von Schillings Versuchen.

Komocki bestreitet nicht die Herkunft der Blutplättchen aus den Megakaryozyten, aber es erscheint ihm nicht wahrscheinlich, oder zumindest unsicher, ob sie nur aus diesen entstehen. Er äußert sich: „Dennoch erscheint es a priori als sehr zweifelhaft, daß die Blutplättchen nur aus den Riesenzellen, welche sich im Knochenmark und der Milz befinden, stammen sollen, sind diese Riesenzellen doch nicht Bildungen sui generis, sondern riesige Leukozyten, genetisch wahrscheinlich den Lymphozyten nahestehend.“ Das Ergebnis seiner Forschung faßt er dahingehend zusammen, daß die Thrombozyten durch Knospung aus den einkernigen Leukozyten entstehen und daß sie aus Kern und Plasmateilen ihrer Mutterzellen bestehen.

Um noch einer anderen Ansicht Raum zu geben, führe ich noch Perroncito und Deetjen an, die beide glauben, daß die Thrombozyten besondere selbständige Bildungen sind, genetisch vollkommen unabhängig sowohl von den Megakaryozyten als auch Erythrozyten.

Aus alledem geht hervor, daß man die Megakaryozytengnese der Blutplättchen für die weitaus wahrscheinlichste halten muß. Frank, der große Kenner der Thrombozyten, sagt sogar, daß es seit dem Bestehen der Wrightschen Theorie für ihn keine Unklarheit mehr über das Entstehen der Blutplättchen gibt.

Nun zurück zur Thrombopenie als Symptom! Sie ist wahrscheinlich das konstanteste aller Werlhof-Symptome. Man findet es immer in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße. Hirschfeld konnte in schwersten Fällen sogar ein völliges Verschwinden der Thrombozyten aus dem strömenden Blute feststellen.

Was das Aussehen der wenigen vorhandenen Plättchen anlangt, so sind sie meist abnorm geformt und groß, Riesenplättchen.

Für die exakte Diagnosestellung ist es von unbedingter Wichtigkeit, eine Plättchenzählung vorzunehmen. Die heute fast allgemein ausgeübte Zählmethode ist die nach Fonio. Nach dieser hat der gesunde Erwachsene etwa 250 000 bis 300 000 Plättchen im cmm. Bei Kindern liegen die Werte etwas höher, und zwar je jünger das Kind, desto höhere Plättchenwerte sind zu verzeichnen. Gewisse Schwankungen im Thrombozytenbestand sind physiologisch und als Alters- und Stoffwechslerscheinungen aufzufassen.

Nach Frank liegt der „kritische Wert“ etwa bei 35 000 im cmm. Bei einer Thrombozytenzahl von 35 000 bis 50 000 im cmm wird man kaum je eine krankhafte Blutungsbereitschaft finden. Sinkt die Plättchenzahl unter 30 000 und tritt eine Blutung ein, so ist die Stärke dieser Blutung auch in gewissem Grade eine „Funktion der Plättchenzahl“. Frank sagt über die Blutplättchenverminderung bei der Purpura haemorrhagica: „Sie ist in sämtlichen Fällen von Morbus Werlhof in ihren verschiedenen Abstufungen — mitsamt den Plättchenkrisen bei den akuten und rezidivierenden Formen — aufs deutlichste zu erkennen.“ Nach dem Verhalten der Plättchenzahlen unterscheidet Frank die chronische und „echt“ rezidivierende Form. Während bei letzterer in der Latenz die Plättchenwerte normal sind, die Exacerbation durch einen Plättchensturz und Heilung durch eine „Plättchenkrise“ herbeigeführt werden, liegen die Thrombozytenwerte bei der chronischen Form immer um den „kritischen Wert“ herum, auch zu Zeiten, wo die Diathese schlummert.

Im Anschluß an die Thrombozyten scheint es mir angebracht, auch auf das morphologische Verhalten der roten und weißen Blutkörperchen bei der Werlhofschen Krankheit einzugehen. Nach neueren Befunden ist das rote und weiße Blutbild nicht grundlegend beeinflußt. Auch der Haemoglobingehalt des Blutes kann normal bleiben. In schweren Fällen tritt eine sekundäre Anämie auf. Die Schwere dieses Blutbildes ist natürlich von Blutverlust und regenerativer Fähigkeit des Knochenmarkes abhängig. Nach ganz außerordentlichen Blutverlusten können Normoblastenkrisen auftreten, die von Hayem und Lenoble bereits beobachtet wurden und von Glanzmann auch neuerdings wieder beschrieben worden sind.

Das andere Hauptsystem der Werlhofschen Krankheit sind die Blutungen. Am häufigsten sind wohl die leichtverletzliche oder kongestionierte Schleimhaut der Nase und die dünne, empfindliche Gewebsbrücke, die das Zahnfleisch an den Kiefer bindet, betroffen. Weiterhin sieht man meist kutane oder subkutane Blutungen. Diese sind nicht an den Stamm gebunden, sondern treten genau so an den Extremitäten auf. Sie können manchmal einzeln erscheinen, meist handelt es sich aber um zahlreiche Blutungen. Der Name „Blutfleckenkrankheit“ sagt, daß die Blutung nicht eine diffuse ist, sondern daß die Haut mit Blutflecken besetzt ist. Diese Flecken sind bald stecknadelkopf- bis linsengroß, bald erreichen sie Handtellergröße und bilden dann ausgedehnte blutige Suffusionen. Blutungen in Magen, Darm, Niere,

Blase und andere Organe sind nicht selten. Es nimmt nicht wunder, daß die Gefäße der Uterusschleimhaut, die ja schon normalerweise periodisch bluten, besonders häufig und intensiv von der Diathese betroffen werden. Es gibt eben keine Schleimhaut, die nicht von den Blutungen ergriffen werden kann.

Haemorrhagien in Körperhöhlen und Organgewebe sind nicht so häufig; Gelenkerscheinungen gehören nicht zu dem typischen Krankheitsbild, in seltenen Fällen kommen sie aber doch einmal vor. Gefährlich können Augenhintergrundsblutungen werden, sie können zur Erblindung führen, auch wenn die Erkrankung zurückgeht. Besonders gefährlich, zum Glück selten, sind Blutungen ins Zentralnervensystem.

Das Allgemeinbefinden soll bei der Purpura haemorrhagica nicht wesentlich gestört sein. Auch Fieber braucht nicht zu bestehen, in vielen Fällen ist es während der Blutungszeiten jedoch vorhanden; manchmal tritt nach ausgedehnten Blutungen ein Resorptionsfieber auf.

Als weiteres Symptom der essentiellen Thrombopenie ist die verlängerte Blutungszeit anzuführen. Duke hat es unternommen, Blutungs- und Blutgerinnungszeit scharf voneinander zu trennen. Von ihm stammt die folgende Angabe: „Die Blutungszeit ist abnorm verlängert (manchmal 60 bis 90 Minuten) bei durchaus regelrechter Gerinnungszeit (umgekehrt wie bei der Haemophilie).“ Dieses Symptom ist nicht immer vorhanden, es gibt auch Fälle, in denen trotz Blutplättchenverminderung eine normale Blutungszeit registriert wird. Bei der echt rezidivierenden Form fehlt die Neigung zur Nachblutung im Intervall; jedoch kann man das Vorhandensein der Diathese hier nachweisen mit Hilfe der Stauungsbinde (Rumpel-Leede).

Ein weiteres Symptom ist die fehlende Retraktion des Blutkuchens. Es kommt dadurch zustande, daß aus dem Blutkuchen kein Serum ausgepreßt wird. Die Erscheinung beobachtete bereits Hayem und führte sie auf das Fehlen der Blutplättchen zurück. Auch dieses Symptom, das nie vermißt wird, trägt in Verbindung mit den übrigen Merkmalen zur Sicherung der Diagnose bei.

Von Bedeutung ist weiterhin die erhöhte Verletzlichkeit der Kapillarwände. Nach Anlegen einer Stauungsbinde (Rumpel-Leedescher Versuch), nach Einstich mit der Frankeschen Nadel oder nach Beklopfen der Haut über einer knöchernen Unterlage, z. B. Sternum, entstehen punkt- bzw. flächenförmige Blutaustritte in dem betr. Bezirk. Diese Blutungen kann

man durch Stauung, Stich oder Stoß an jedweder Stelle des Körpers hervorrufen.

Man findet die Erkrankung in jedem Lebensalter. Doch sind es in der Mehrzahl junge Leute, die davon betroffen werden. Bei beiden Geschlechtern finden wir sie, doch bevorzugt sie offensichtlich das weibliche Geschlecht. Die Ernährung spielt für das Auftreten der Krankheit an sich keine Rolle; höchstens könnte ein reduzierter Körperzustand im Sinne einer verminderten Widerstandsfähigkeit wirken.

Die Krankheit tritt ganz plötzlich auf, oft aus voller Gesundheit heraus; manchmal gehen ihr aber auch andere Krankheiten voraus; als solche kennt man Pneumonie, Typhus, Scharlach, Masern, Varizellen, Impfpocken.

Es kommt vor, daß mehrere Familienmitglieder die Neigung zu haemorrhagischer Diathese zeigen, aber man kann die Krankheit nicht allgemein als eine familiäre oder vererbare bezeichnen. f

In der Eigenart ihres Verlaufes unterscheidet man mehrere Formen der Werlhof'schen Krankheit. Es gibt eine akute Form, die oft einen foudroyanten Verlauf nimmt, und eine chronische Form. Bei der chronischen unterscheidet man wiederum eine chronisch rezidivierende und eine kontinuierliche Form. Der akute Werlhof zeichnet sich durch eine einzige Purpura-Attacke aus, dann klingt die Krankheit ab, um sich nie zu wiederholen; gefährlich sind bei dieser Form Komplikationen, die in ganz kurzer Zeit den Tod herbeiführen können.

Für die chronisch rezidivierende Form ist es charakteristisch, daß die Patienten oft jahrelang völlig gesund sind; die Blutungsneigung und die ihr zugrunde liegende Veränderung des Blutes sind scheinbar verschwunden. Man nennt diese Verlaufsart die rezidivierende oder intermittierende, und Frank unterscheidet sie von dem im eigentlichen Sinne chronischen Werlhof. Der Häufigkeit nach stehen die chronischen Fälle weit im Vordergrund (75 %), die akuten sind seltener. Der chronische Werlhof, der rein äußerlich dem intermittierenden sehr ähneln kann, verläuft mit heftigen Exacerbationen, die sich in meist unregelmäßigen, bisweilen auch periodischen Zwischenräumen wiederholen. Dann treten die Manifestationen zurück, aber die Diathese bleibt bestehen und läßt sich klinisch und haematologisch immer nachweisen. Dieser chronische Morbus Werlhof wird im allgemeinen als eine erworbene Konstitutionsanomalie betrachtet, die den Kranken sein ganzes Leben lang begleitet.

Wir kommen nun zur Besprechung des Wesens und der Ursachen der Blutungen bei der essentiellen Thrombopenie. Es wird fast allgemein angenommen, daß für die richtige Funktion der Gefäßendothelzellen das Vorhandensein der Thrombozyten in irgendeiner bislang noch nicht bekannten Weise notwendig ist. Kogerer, Rosenblatt, Babes, Tizzoni führen hyaline Entartung der Gefäßwände, Wucherung des Endothels und Verengung des Lumens zur Erklärung der Haemorrhagien an. Hayem sucht die Ursache in einer Infarktbildung. Frank ist der Ansicht, daß die Thrombozyten die Aufgabe haben, die engen Lymphspalten zwischen den Endothelzellen zu verschließen und so ganz rein mechanisch den Blutkörperchen den Weg ins Gewebe zu verlegen. Bei der essentiellen Thrombopenie fehlen die Blutplättchen oder sind doch in hohem Maße herabgesetzt, und damit ist der Weg für die Blutkörperchen frei, es kommt zum Blutaustritt, zu Petechien und Ekchymosen. Die Blutungen beruhen also nach Frank lediglich auf ungenügendem Vorhandensein der Blutplättchen. Eine Gefäßschädigung braucht dabei nicht vorhanden zu sein, und wenn sie vorhanden ist, dann wird sie von Frank als nicht wesentlicher Bestandteil der Diathese gewertet, sondern als ein akzidenteller Faktor, der für die Entstehung der haemorrhagischen Diathese nicht von absoluter Wichtigkeit ist. Dabei bestreitet Frank keineswegs, daß der funktionelle Zustand der Kapillarwand für die Genese der Blutung eine Rolle spielen kann. So kann die anatomische Veränderung der Gefäßwand bei Arteriosklerose natürlich das Zustandekommen und die örtliche Beschaffenheit der Blutung weitgehend beeinflussen. Auch eine verringerte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes infolge kontrahierter oder gelähmter Gefäße, die zur Stauung führt, kann auf das Entstehen einer Blutung von Einfluß sein. Ein erhöhter Blutdruck wird die Intensität einer Blutung erhöhen. Man wird also dem autonomen Nervensystem, das Blutdruck und Gefäßtonus steuert, und den Blutdrüsen einen erheblichen Einfluß auf das Krankheitsbild der essentiellen Thrombopenie zubilligen müssen. In den letztgenannten Faktoren sieht Frank aber immer nur Zustände sekundärer, zufälliger Art, für ihn bleibt das *primum movens* der Krankheit die Blutplättchenverminderung.

Im Gegensatz zur Auffassung von Frank, der sich Kaznelson angeschlossen hat, stehen die Angaben von Klinger, der die mechanische Theorie Franks ablehnt und seinerseits eine chemische Auffassung dagegensetzt. Die Lymphspalten zwischen den einzelnen Endothelzellen sind bei gesunder Gefäßwand so eng,

daß die geformten Blutelemente passiv nicht hindurchdringen können. Werden diese Interzellularlücken nun mechanisch gedehnt, was durch Stauung, entzündliche oder andere Gefäßlähmung erfolgen kann, so werden die Zwischenräume zwischen den einzelnen Endothelzellen etwas geweitet, doch auch jetzt noch werden die Spalten eng genug sein, um den passiven Austritt der Blutkörperchen zu verhindern. Kommt zu dieser mechanischen Dehnung nun noch eine chemische Schädigung hinzu (meist wohl eine hydrolytische Spaltung der Eiweiß- und Lipoidstoffe der Zellränder), so werden die Zwischenräume der einzelnen Gefäßendothelzellen so groß werden, daß sie das Durchtreten der Blutkörperchen nicht mehr verhindern können, es resultiert also die Haemorrhagie.

Klinger hält es für durchaus unwahrscheinlich, daß die Blutplättchen imstande sind, die an so vielen Stellen zu gleicher Zeit auftretende Endothelwandaufflockerung durch ihre Agglutination abzudichten, namentlich da die gesunden Thrombozyten gar nicht die Klebrigkeit besitzen, die ihnen vielfach zugeschrieben wird. Diese Fähigkeit der Verklebung erhalten sie erst, wenn sie beginnen zu zerfallen. Wenn die Agglutination aber erst einmal eingetreten ist, dann tragen sie wohl auch zur Blutstillung bei. Nach Klinger sind die Plättchen also auch bei der Abdichtung des Endothelrohres tätig, aber er räumt ihnen nicht die führende Rolle dabei ein, wie es Frank mit seiner mechanischen Auffassung tut. Die Verminderung der Blutplättchen erklärt er durch eine Toxinwirkung, da die Plättchen ähnlich wie die Endothelzwischenräume außerordentlich empfindlich gegen proteolytische Einflüsse sind.

Zusammengefaßt besagt die Klingersche Auffassung also, daß die Blutungen durch ein Undichtwerden des Endothelrohres entstehen als Folge einer chemischen Schädigung der die Gefäßwandzellen umgebenden Spalten.

Auch Schultz glaubt, daß es sich bei der Entstehung der Blutungen um eine koordinierte Schädigung der Endothelien und des Plättchenapparates handelt; er ist ebenso wie auch Klinger der Ansicht, daß es bestimmte Toxine gibt, die auf Endothel und Plättchen gleichzeitig einwirken. Er beschreibt auch einen Fall, der mit allen Zeichen einer Werlhofschen Erkrankung einherging, aber normale Plättchenwerte hatte.

Cori spricht von einer von der Milz abgegebenen Substanz, die gefäßschädigend wirkt und dadurch zur Blutung führt. Eine derartige Schädigung ist nach Frank aber nicht die Ursache

der essentiellen Thrombopenie, sondern der von ihm so bezeichneten „haemorrhagischen Kapillartoxikose“, die er von ersterer scharf trennt.

Morawitz bezeichnet die Thrombopenie als „Parallelfaktor“ einer generalisierten Gefäßwandschädigung unbekannter Genese. Er sieht die Ursache der Blutungen noch für ungeklärt an; er schreibt darüber, wie folgt: „Sicher ist soviel, daß Plättchenmangel und Gefäßschädigung zwar sehr häufig zusammen vorkommen, wir aber nicht in der Lage sind, zu sagen: das erste Symptom ist Ursache des zweiten.“

Auch Leschke und Wittkower lehnen Franks Ansicht, daß die „Blutungen in unmittelbarem ursächlichem Zusammenhang mit dem Plättchenschwund“ stehen, ab. Die beiden Autoren hatten Gelegenheit, Fälle zu beobachten, in denen bei Plättchenwerten von 20 000, 10 000, ja, 5 000 im cmm keine oder nur gelegentliche Blutungen auftraten. Die Beobachtungen zeigen deutlich, daß der „maßgebende Einfluß auf das Zustandekommen der Blutungen nicht bei den Blutplättchen, sondern bei den Kapillaren liegt. Ein Mensch ohne Blutplättchen, aber mit dichten Kapillarendothelien bekommt keine Blutungen“.

Nach all dem muß man wohl zugeben, daß wir heute noch nicht in der Lage sind, zu sagen, welche wechselseitigen Beziehungen zwischen Thrombozyten und Endothelwand beim Zustandekommen der Blutungen mitwirken. Es liegt nahe, anzunehmen, daß zwischen beiden Zellarten eine „biologische Korrelation“ besteht. Aber es erscheint unwahrscheinlich, daß die Ansicht Franks über den mechanischen Verschuß der Endothellücken richtig ist. Auch die Tatsache, daß die gesunden Plättchen gar nicht die Neigung haben, zu verkleben, spricht dagegen. Und an sich handelt es sich beim Morbus Werlhof doch nicht um pathologische Plättchen; die Riesenplättchen kann man nicht eigentlich als kranke Formen ansehen, sondern wohl eher als unreife Jugendformen, die der Ausdruck einer gewissen „Insuffizienz der Megakaryozyten-segmentierung“ sind. — Frank bezeichnet diese Formen allerdings als „minderwertig“.

Es ist wichtig, dies alles zu beachten, da es ja auch eine Krankheit gibt, für die pathologische, morphologisch veränderte Plättchen charakteristisch sind. Das ist die von Glanzmann zuerst beschriebene hereditäre Thrombasthenie. Die Zeichen der Krankheit zeigen sich meist schon von der Kindheit an. Sie verläuft klinisch im allgemeinen genau wie die thrombopenische Purpura. Haemorrhagische Attacken von Haut- und Schleimhaut-

blutungen, Nasen- und Zahnfleischbluten und andere Blutungen gehören zum Krankheitsbild. Die Blutungszeit ist meist verlängert, die Gerinnung normal. Das Charakteristische bei dieser Krankheit ist aber der Befund, den die Plättchen bieten. Im Ausstrichpräparat findet man sie einzeln liegend, nie agglutiniert. Die Fähigkeit zur Verklebung ist bei ihnen nicht vorhanden. Stuber und Lang fanden die elektrische Ladung der Plättchen besonders hoch und sehen hierin die Ursache für die fehlende Agglutination. Besonders auffallend sind aber die morphologischen Veränderungen der Plättchen, die Glanzmann, Fonio, van der Zande, Krömeke, v. Bergmann u. a. beschreiben. Diese bestehen in Anisocytose, kleinste Plättchen finden sich neben zahlreichen Riesenplättchen. Das Protoplasma zeigt oft eine stärkere Basophilie, häufig ist es blasig und enthält Vakuolen. Die für die normalen Plättchen charakteristische Azurgranulation fehlt oder zeigt stark abweichende Befunde. Die Krankheit ist zurückzuführen auf eine funktionelle Insuffizienz der Blutplättchen, dabei sind diese meist nicht wesentlich vermindert, bisweilen sind die Werte sogar erhöht.

Morawitz und Jürgens konnten nun nachweisen, daß die fehlende Agglutination der Plättchen völlig unabhängig von irgendwelchen Gefäßeinwirkungen und von der Gerinnungszeit ist. Sie lassen die Frage nach der Ursache offen. Nach ihrer Ansicht könnte es sich sowohl um eine primäre Funktionsuntüchtigkeit der Plättchen handeln, als auch um das Fehlen bestimmter, noch nicht bekannter Einflüsse des Serums auf die Thrombozyten. Auch v. Bergmann sieht in dem zweiten die Ursache. Frank gibt an, keine thrombasthenischen Fälle gesehen zu haben. —

Die Ursache der fehlenden Retraktion des Cruors sehen die meisten Autoren in der Herabsetzung der Thrombozytenwerte (Frank, Kaznelson, Glanzmann, Hayem, Rivet und Bensaude).

Auch die verlängerte Blutungszeit führen Frank, Duke und Glanzmann auf den Blutplättchenmangel zurück. Roskam und einige andere Forscher wollen experimentell nachgewiesen haben, daß zu der Verminderung der Plättchen noch geringe Störungen der Blutgerinnung hinzukommen müssen, um die Blutungszeit tatsächlich nennenswert zu verlängern. Die Thrombopenie allein soll dazu nicht imstande sein.

Welche Ursache hat nun die Thrombopenie? Darüber gibt es eine Reihe von Ansichten. Die kurzfristigen Verschiebungsthrombopenien, wie sie bei der anaphylaktischen Purpura

vorkommen, können wir hier ausschließen. Sie kommen für die essentielle Thrombopenie nicht in Betracht, da diese sich ja über Monate und Jahre erstreckt und man ja schließlich auch einmal die Anhäufungsstellen finden müßte.

Im Vordergrund stehen die Auffassungen von Frank einerseits und Kaznelson andererseits. Während Frank die Ursache in einer gestörten Plättchenbildung sieht, ist Kaznelson Anhänger einer gesteigerten Plättchenlyse als Folge einer primären Splenopathie.

Frank glaubt, daß die essentielle Thrombopenie durch eine Noxe bedingt ist, die lediglich auf die Thrombozyten und vor allem auf deren Mutterzellen, die Megakaryozyten, einwirkt. Die Megakaryozyten sollen durch diese Noxe derart geschädigt werden, daß die von ihnen produzierten Thrombozyten und ihre Vorstufen nicht mehr lebensfähig sind. Die Quelle des Giftes oder vielleicht besser die Quellen sind exakt noch nicht bekannt; wahrscheinlich handelt es sich sowohl um exogene Gifte wie auch endogene, deren Ursprung Frank in der Milz vermutet.

Frank sieht also die Ursache in einer primären Bildungsstörung. Nach ihm ist die Grundlage der Thrombopenie eine schwere Degeneration des Megakaryozytenapparates. Die pathologisch veränderten Knochenmarksriesenzellen sind nicht mehr imstande, genügend Plättchen zu bilden.

Bei der histologischen Untersuchung von Knochenmarksschnitten fand Frank eine Vermehrung der Megakaryozyten. Diese Megakaryozyten sahen aber nicht so aus wie die von Wright, Seeliger, Ogata u. a. beschriebenen. Sie boten deutliche Zeichen einer starken Degeneration. Das Protoplasma war zart und enthielt Vakuolen, die für die Knochenmarksriesenzellen so typische Azurgranulation zeigte Veränderungen oder fehlte überhaupt; in etlichen Fällen war Kernzerfall zu sehen. Abschnürungsvorgänge waren nicht vorhanden.

Bei Knochenmarkspunktionen von Werlhof-Patienten konnte Frank ein ähnliches Bild feststellen; von den Megakaryozyten zeigten bis zu 90 % die eben genannten degenerativen Veränderungen. Der erythro- und leukopoetische Apparat waren nicht verändert. Warum lediglich die Megakaryozyten dieser Degeneration verfallen, die roten und weißen Blutkörperchen aber gesund bleiben, läßt sich mit Bestimmtheit nicht sagen. Frank sagt darüber: „Es könnte sich um eine toxisch bedingte degenerative Metamorphose der Zellen handeln, es läßt sich aber auch die

Vermutung nicht von der Hand weisen, daß die Reifung der Knochenmarksriesenzellen toxisch gehemmt wird.“ Er nimmt an, daß die verschiedenen Knochenmarkselemente verschieden empfindlich gegen Milzeinflüsse sind, und hält die Megakaryozyten für die „sensibelsten“ Bestandteile des Knochenmarks, die infolge Milzerkrankung oder sonstiger toxischer Schädigung zuerst zugrunde gehen, während die anderen Knochenmarkselemente jenen Noxen länger trotzen können. Im Sinne dieser Auffassung sind auch die Versuche *Dukes* ausgefallen. Durch eine ungemein vorsichtige Dosierung von Benzol konnte er eine isolierte Verminderung der Thrombozyten erzeugen, während die Leukozyten unverändert ihre Werte behielten.

*Franks* Theorie der verminderten Plättchenbildung wird nun, wie bereits erwähnt, von *Kaznelson* bestritten. Dieser beschreibt das Krankheitsbild der „thrombolytischen Purpura“; der Name besagt schon, daß *Kaznelson* das Wesen der Plättchenverminderung in einer gesteigerten Lyse sieht, die vorwiegend in der Milz stattfindet.

Auch er hat das Knochenmark eingehend untersucht. Doch behauptet er, immer nur eine gesteigerte Regeneration gesehen zu haben, nie Degeneration, pathologische Zellformen. Daher glaubt er nicht an eine gestörte Thrombozytopoese, sondern an eine primäre Splenopathie, die die vermehrte Thrombozytolyse bewirkt. Riesenplättchen hält er für Produkte der gesteigerten Regeneration, sowie nach starkem Blutverlust z. B. auch unreife Erythrozyten in die Blutbahn gelangen.

Auch die Ergebnisse der von ihm begründeten Milzexstirpation beim *Morbus Werlhof* wertet *Kaznelson* für seine Ansicht aus. Die Tatsache, daß die Plättchen oft nach der Splenektomie um das Vielhundertfache ansteigen, ist für *Kaznelson* der Beweis dafür, daß die Ursache der Thrombopenie nicht in einer verminderten Plättchenbildung zu suchen ist, denn ein in Degeneration befindliches Knochenmark kann nach seiner Ansicht nie von heute auf morgen eine derartige Neubildung von Plättchen bewerkstelligen. Der Plättchenanstieg ist nach ihm die Folge der beseitigten Krankheitsursache; denn dadurch, daß die Milz ausgeschaltet ist, fällt der thrombolytische Faktor fort, das in Regeneration befindliche hypertrophische Knochenmark bringt aber dauernd gewaltige Mengen von Plättchen in die Blutbahn.

Treten nach der Exstirpation der Milz, die auch durch eine Unterbindung der *Arteria lienalis*, vorgeschlagen von *van Goidsenhoven*, ersetzt werden kann, später dennoch wieder An-

zeichen der Krankheit auf, so sieht Kaznelson die Ursache darin, daß die Milz nicht der alleinige Urheber der Krankheit ist. Die Milz ist nur ein Teil des großen reticuloendothelialen Apparates von Aschoff-Landau, der gebildet wird von den Reticuloendothelien der Milz, gewissen Lymphdrüsen, besonders den sogenannten Haemolymphdrüsen, des Knochenmarks und den Kupfferschen Sternzellen der Leber. Daß dieser Apparat wirklich eine Einheit ist, ist durch viele Tatsachen belegt. Machen sich nun die Krankheitserscheinungen wieder bemerkbar, so soll das daran liegen, daß diese anderen Organe des Aschoffschen Apparates durch eine „vikariierende Hypertrophie“ für die Milz eintreten. Die Überfunktion des reticuloendothelialen Apparates, die Kaznelson für die „thrombolytische Purpura“ verantwortlich macht, braucht nun nicht allgemein zu sein, sondern kann sich auf ein Organ oder eine Gruppe lokalisieren. Der Erfolg der Milzexstirpation wird also umso größer sein, je mehr diese Hyperfunktion die Milz betrifft.

Die Milz wird allgemein als die „Grabstätte“ der Plättchen angesehen. Wenn man die Milz gesunder Individuen untersucht, kann man darin immer Thrombozyten finden, die im Abbau begriffen sind. Kaznelson fand nun die Milzen der an der „thrombolytischen Purpura“ verstorbenen Menschen angefüllt mit Thrombozyten. In den Milzkapillaren, wie auch in den anderen reticuloendothelialen Organen stellte er eine enorme Auflösung von Thrombozyten fest. Dieses und ein von ihm auch vielfach beschriebener Milztumor bestärken Kaznelson in der Meinung, daß die Ursache der Thrombopenie in einer gesteigerten Thrombozytolyse zu suchen sei.

Frank stellt sich dagegen die Tätigkeit der Milz ganz anders vor. Er bestreitet nicht, daß die Milz die „Grabstätte“ der Thrombozyten ist. Daß man aber aus einer vergrößerten Milz und einer „Anschoppung“ derselben mit Plättchen — beide Symptome werden übrigens in sehr vielen Fällen vermißt — eine primäre Splenopathie diagnostiziert, lehnt er ab. Auch die Tatsache, daß manchmal die Splenektomie überhaupt erfolglos ist, spricht dagegen. Frank meint, daß die Milz schon an sich in einem „gewissen Antagonismus zum Knochenmark“ stehen muß. Die Wechselbeziehungen zwischen beiden leitet er aus ihrem „entwicklungsgeschichtlich gleichen Ursprung“ ab. Schon daraus würde sich ergeben, daß nach einer Splenektomie die Plättchen erheblich an Zahl zunehmen müssen, ganz gleich, ob es sich um gesunde oder werlhofkranke Menschen handelt.

Für die Franksche Theorie spricht auch die Angabe von H. Hirschfeld, daß die Milz ein Hormon abgibt, das auf das Knochenmark einen hemmenden Einfluß ausübt. Darauf gestützt, kommt Frank zu dem Schluß, daß der Erfolg der Splenektomie nicht in einer gesteigerten Plättchenlyse begründet ist, sondern daß durch die Entfernung des hormonalhemmenden Faktors ein Reiz auf das Knochenmark ausgeübt wird, auf den dieses mit einer Steigerung seiner Tätigkeit antwortet. Für die später manchmal eintretenden Mißerfolge der Milzentfernung macht Frank ein Abklingen des Reizes verantwortlich; dieses Abklingen soll die Folge davon sein, daß das übrige reticuloendotheliale Gewebe die Funktion der Milz übernimmt und dadurch eine erneute Hemmung bewirkt.

Für Franks Auffassung der isolierten „Megakaryozytotoxikose“ spricht auch das Ausbleiben einer posthaemorrhagischen Thrombozytose, während im Gegensatz dazu die roten und weißen Blutkörperchen nach einem Blutverlust eine starke Vermehrung erfahren.

Die Ursache der essentiellen Thrombopenie ist also nach Frank eine „primäre Megakaryotoxikose“; er lehnt dabei eine gesteigerte Lyse in der Milz nicht ab, da er auf dem Standpunkt steht, daß die Plättchen größtenteils „minderwertig“ sind; er gibt auch zu, daß manchmal eine „Splenopathie“ die Ursache des Leidens ist, die sich in einer gesteigerten Hemmung auf das Knochenmark auswirkt. Das Wesen der essentiellen Thrombopenie in einer vermehrten Thrombozytolyse als Folge einer „primären Hypersplenie“ zu sehen, lehnt er ab und stellt sich damit in Gegensatz zu Kaznelson.

Leschke und Wittkower, deren Theorie im großen und ganzen mit der Franks übereinstimmt — nur als Grund für die mangelhafte Neubildung von Plättchen halten sie eine konstitutionelle Insuffizienz für wahrscheinlich — glauben, daß es sich bei der Thrombopenie um ätiologisch verschiedene Krankheitsbilder handelt. Sie begründen ihre Annahme damit, daß die Milzextirpation nicht immer erfolgreich ist. Wo eine Splenektomie die Krankheit behebt, sind sie der Meinung, daß die Milz für die Thrombopenie verantwortlich ist.

In Fällen, wo sich trotz Milzextirpation später wieder Erscheinungen der haemorrhagischen Diathese bemerkbar machen, kann es sich nach Hatzky und Morrison um Nebenmilzen handeln. Morrison gibt an, daß man bei genauem Suchen solche Nebenmilzen in 35 % der Sektionen finden kann. Diese

sollen nach der Splenektomie heranwachsen und die Funktion der Milz übernehmen können. Morrison stellt daher die Forderung, bei der Milzentfernung auf das Vorhandensein solcher Nebenmilzen zu achten und sie gegebenenfalls mit zu exstirpieren.

Nagy kann sich Franks und Dukes Anschauungen nicht anschließen, daß die Blutungsneigung lediglich eine Funktion der Plättchenzahl ist. Er gibt an, daß in Werlhof-Fällen, die in Menstruationszeiten auftreten, die Plättchenzahl im Praemenstrum meist normal ist; auch die ersten Petechien und Haematome treten noch bei normalen Plättchenzahlen auf. Erst in den folgenden Tagen fallen die Thrombozytenwerte, und die Blutungen erreichen ihren Höhepunkt. Das besagt also, daß die Blutungen dem Plättchenabfall zeitlich vorausgehen. Entsprechend gestaltet sich der Heilungsprozeß. Der Patient „schwimmt im Blut“ und ist seiner Thrombozyten fast völlig beraubt; da hören die Blutungen schlagartig auf, aber von einer „Plättchenkrise“ ist nichts zu merken. Erst nach Tagen beginnt ein kontinuierlicher Thrombozytenanstieg. Das besagt, daß wohl eine Beziehung zwischen Thrombozyten und Blutungsbereitschaft besteht, aber nicht im Sinne Franks, daß die „Thrombozytenkrise“ die Blutungsbereitschaft fördert, sondern die Blutungsbereitschaft wird durch einen anderen Faktor ausgelöst, und das hat dann den Plättchenfall zur Folge. Dieser Faktor ist eine „Dysfunktion des Ovariums“. Nagy ist der Ansicht, daß diese Dysfunktion auf die Gefäße im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität wirkt. Durch die kleinen Gefäßverletzungen werden chemoaktiv Thrombozyten angezogen und in großer Menge vernichtet. Dadurch entwickelt sich erst die Thrombopenie.

Diese Meinung ist völlig von der Franks und der Kaznelsons verschieden; denn Nagy behauptet ja, daß die Thrombopenie durch eine Endothelwandläsion hervorgerufen wird, und erst aus dieser entsteht die Thrombopenie und vielleicht eine sekundäre Schädigung des Knochenmarks als Folge von „Erschöpfung“. Als Ursache gibt er eine veränderte Tätigkeit des Ovariums an, in weiterem Sinne überhaupt eine innersekretorische Affektion.

Nach diesem Überblick über die Pathogenese der Thrombopenie möchte ich annehmen, daß die Franksche Hypothese über die Thrombopenie beim Morbus Werlhof wohl die am besten begründete ist. Allerdings besteht die Wahrscheinlichkeit, daß eine Kapillarwandläsion außerdem vorhanden ist. Der Zusammenhang

zwischen der Endothelwandschädigung und der Thrombopenie ist jedoch noch nicht geklärt; vielleicht handelt es sich um eine koordinierte Beeinflussung seitens des endokrinen Systems, vielleicht auch um eine Toxinwirkung; beide liegen im Bereich der Möglichkeit.

Wenden wir uns nun der Frage der Ätiologie des Morbus Werlhof zu, so müssen wir von vornherein zugeben, daß uns sehr viele Fälle, vielleicht die meisten unklar bleiben. Daß ihnen eine Infektion unmittelbar zugrunde liegt, ist gänzlich unwahrscheinlich, schon der oft fieberlose Verlauf der Krankheit spricht dagegen. Manchmal tritt jedoch die Erkrankung nach einer Infektionskrankheit auf. So haben Henoch und Glanzmann das typische Krankheitsbild in mehreren Fällen in der zweiten bis vierten Woche nach dem Ausbruch eines Masern- bzw. Scharlachexanthems beobachtet. Dormann berichtet über einen kurzdauernden Fall haemorrhagischer Diathese vom Typ der thrombopenischen Purpura nach einer regelrecht verlaufenen Vaccination. Jakobson sah einen Morbus maculosus am 5. Tag einer Angina auftreten, bei dem alle Zeichen des Werlhof, große und kleine Petechien, positiver Rumpel-Leede, völliges Fehlen der Plättchen vorhanden waren. Lediglich die Blutungszeit war normal. Nach einigen Tagen kamen keine neuen Blutungen mehr hinzu; Plättchen traten wieder auf, darunter viele große Formen und Ogatasche Perlenketten. Nach 2 Wochen 200 000 Plättchen. — Hatzky beschreibt einen Fall, in dem wenige Tage nach einer schweren Enterocolitis eine haemorrhagische Diathese mit allen Charakteristika des Werlhof auftrat, kutane und subkutane Blutungen, Blutungen aus der Mundschleimhaut, Plättchen sehr spärlich; stark verlängerte Blutungszeit, normale Gerinnungszeit. Nach einem Monat sind keinerlei Zeichen einer haemorrhagischen Diathese mehr nachzuweisen. Blutbild o. B. Der Autor nimmt eine Knochenmarksschädigung weniger durch einen spezifischen Erreger als durch bakterielle Toxine allgemein an. — Frank selber sah in seiner Klinik einen Arzt, bei dem 5 Tage nach Abklingen eines Erythema nodosum mit leichter Temperatursteigerung (37,8°) ein Werlhof auftrat, der nach 14 Tagen wieder völlig verschwand. — Auch im Anschluß an Varizellen und Typhus abdominalis ist das Auftreten eines Morbus maculosus beobachtet worden. — Immer handelt es sich hierbei um ein einmaliges Auftreten des Krankheitsbildes des Morbus Werlhof. Es liegt nahe, für diese Fälle eine bazilläre Toxinwirkung verantwortlich zu machen. Als ätiologischer Faktor für die essentielle

Thrombopenie, sei es die chronisch rezidivierende oder die chronische Form, kommen sie wahrscheinlich nicht in Betracht, es sei denn als Hilfsfaktor.

Eher scheinen zu chronischen Infektionen Beziehungen zu bestehen. Hier sind es in der Hauptsache französische Wissenschaftler, Bensaude, Rivet, Robert, die Beziehungen zur Tuberkulose zu erweisen versuchten. Sternberg, Rosemann, Hatzky und Duke haben ebenfalls das gleichzeitige Vorkommen von Tbc. und Morbus Werlhof beschrieben. In der amerikanischen Literatur berichtet E. Kellert, daß bei einer Patientin, die seit dem Jahre 1926 an einer Tbc. pulmonum litt, 1927 eine typische Purpura thrombopenica auftrat. Hierbei war eine Milz bemerkenswert, die bis zum Nabel reichte. Die Splenektomie beseitigte alle Symptome der Purpura. Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Milz ergab eine ausgesprochene Miliartuberkulose derselben, die als Ursache der Purpura anzusehen ist. — Opitz und Silberberg beschreiben ebenfalls einen Fall von Thrombopenie, bei dem bei der Sektion eine ausge dehnte Milz- und Lebertuberkulose zum Vorschein kam. Auch sie sehen die Ursache der Thrombopenie in der Milzerkrankung, indem sie eine elektive Schädigung des Plättchenapparates durch toxische Splenine annehmen. Für die Blutungsneigung machen sie eine koordinierte Gefäßschädigung verantwortlich. — Auch Frank sah einen Fall, der Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und Morbus Werlhof „nahe legte“. Er ist der Ansicht, daß man der Tuberkulose „nicht jede Bedeutung absprechen“ soll, wenn auch ein Zusammentreffen von manifester Tuberkulose und Morbus Werlhof selten ist.

Auch in der Rostocker Medizinischen Universitätsklinik ist ein Fall beobachtet worden, bei dem eine Beziehung zwischen Tuberkulose und Werlhof nicht ausgeschlossen ist. Bei der immerhin relativ großen Seltenheit dieser Fälle möchte ich nicht versäumen, diesen Fall etwas ausführlicher zu behandeln.

Der Patient H. Sch. ist 34 Jahre alt. Die Familienanamnese bietet keinen besonderen Befund. Als Kind hat er einmal Lungenentzündung gehabt. Er gibt weiterhin an, seit 1922 lungenkrank zu sein, und ließ sich deshalb regelmäßig untersuchen, zuletzt im Jahre 1930, „es wurde nichts mehr gefunden“. Im Februar 1933 machte er eine Grippe mit Beteiligung der Lunge durch. Es blieb danach längere Zeit ein Stechen unter dem rechten Schulterblatt zurück. Patient hat damals viel gehustet. Auch jetzt (Ende März

1933) ist noch etwas Husten, aber kein Auswurf vorhanden. Bemerkenswert ist die Angabe des Pat., daß er seit langem an Nasenbluten leidet.

Der Pat. erzählt, daß er 2 Tage vor der Aufnahme in die Klinik morgens heftiges Nasenbluten bekommen hat. Da er diesen Zustand schon seit Jahren kennt, achtet er nicht weiter darauf und geht seiner Arbeit nach. Beim Urinlassen merkt er dann, daß sein Urin rot gefärbt ist; er bekommt Schmerzen in der rechten Nierengegend, am Nachmittag wird der Urin schwarz. Das Nasenbluten hält den ganzen Tag über an. Am nächsten Tage ist die Haut des Pat. übersät mit kleinen Blutungen; diese Blutungen bevorzugen die Arme und Beine, jedoch sind sie auch überall am Stamm sichtbar. Im Laufe des Tages nehmen die Blutungen an Heftigkeit zu. Es kommt zu Blutaustritten in die Skleren und Conjunctiven; es tritt Zahnfleisch- und Lippenbluten auf. Pat. klagt jetzt auch über Schmerzen in der linken Nierengegend. Der Harn ist immer blutig verfärbt. Es besteht eine leichte Temperaturerhöhung.

**Aufnahmebefund:** Der mittelgroße Pat. befindet sich in gutem Ernährungszustande. Haut und sichtbare Schleimhäute sind nur mäßig durchblutet. Keine Ödeme. Am ganzen Körper, besonders aber an den Extremitäten fallen die punktförmigen Hautblutungen auf. Die Schleimhaut des Mundes ist mit stecknadelkopfgroßer Haemorrhagien besetzt.

**Augenbefund:** In der Conjunctiva des rechten Auges läßt sich eine größere Blutung nachweisen. Augenhintergrund: rechts 2 kleine punktförmige Blutaustritte.

Kopf, Hals, Thorax sind sonst äußerlich o. B.

Die Lungen weisen normale Grenzen auf, die Verschieblichkeit der rechten Lunge ist hinten eingeschränkt. Der Klopfeschall ist unter dem rechten Schulterblatt verkürzt, dort findet sich auch etwas verschärftes Atemgeräusch; Perkussion und Auskultation über dem übrigen Lungengewebe regelrecht.

Das Herz ist nicht vergrößert. Über der Mitralis hört man ein leises systolisches Geräusch. R. R. 150/80.

Das Abdomen steht in Thoraxniveau. Nirgends Druck- oder Klopfeschmerz.

Die Leber überragt den Rippenbogen um 3 Querfingerbreite; auch die Milz ist deutlich vergrößert; Tumoren lassen sich palpatorisch nicht feststellen.

Knochen und Gelenke zeigen keinen pathologischen Befund.

Die physiologischen Reflexe sind regelrecht auslösbar, pathologische Reflexe sind nicht vorhanden. Roter Dermographismus. Keine motorischen und sensiblen Störungen. Psyche intakt.

Genitale o. B.

Blutuntersuchung:

Hb.:	81 % Sahli
Erythrozyten:	4 480 000
Leukozyten:	6 200
F. I.:	0,9
Blutungszeit:	23 Minuten
Vollständige Gerinnung:	8 Minuten

Thrombozyten:

30. 3. (Aufnahme)	38 000
31. 3.	38 000
1. 4.	43 800
3. 4.	66 750
4. 4.	84 800
13. 4.	141 100

Die Blutformel bei der Aufnahme:

Segm.:	10 %
Neutroph.:	
Stabk.:	7 %
Lymphoz.:	76 %
Monoz.:	7 %

2 Tage später:

Segm.:	43 %
Neutroph.:	
Stabk.:	7 %
Lymphoz.:	43 %
Monoz.:	7 %

Bei der Entlassung:

Segm.:	41 %
Neutroph.:	
Stabk.:	9 %
Lymphoz.:	34 %
Eosin:	1 %
Monoz.:	15 %

### Urinbefund (Aufnahme):

Farbe:	braunschwarz, trübe
Spez. Gewicht:	1023
Reaktion:	sauer
Alb.:	3 × +
Sacch.:	—
U'lin:	—
U'linogen:	—
Bilirubin:	—
Diazo:	—

Sediment: Makroskopisch sehr reichliches Sediment von dunkelroter Farbe. Mikroskopisch viel Stromata von Erythrozyten. Weder vollständige Erythrozyten noch Leukozyten.

A m 5. 4.:

Farbe:	goldgelb, trübe
Spez. Gewicht:	1024
Reaktion:	sauer
Alb.:	—
Sacch.:	—
U'lin:	—
U'gen:	—
Diazo:	—

A m 7. 4.:

Farbe:	goldgelb, klar
Spez. Gewicht:	1022
Reaktion:	sauer
Chemisch o. B.	

### Epikrise:

Der Patient kommt in die Klinik, weil er bemerkte, daß sein Urin blutrote Farbe hat und er am ganzen Körper punktförmige Blutungen bekam, desgleichen eine große conjunctivale Blutung im rechten Auge. Alle Speisen, die er zu sich nahm, schmeckten nach Blut. Bei der Untersuchung des Blutes fiel der geringe Gehalt an Plättchen (38 000) und der hohe Prozentsatz der Lymphozyten (76 %) auf. Die Gerinnungszeit in vitro war normal, die Blutungszeit erheblich verlängert (23 Minuten). Differentialdiagnostisch war also eine Entscheidung zu treffen zwischen einer chronischen Thrombopenie oder einer lymphatischen Leukämie, die im Anfangsstadium häufig mit einer haemorrhagischen Diathese beginnt.

Der weitere Verlauf sicherte jedoch die Diagnose Thrombopenie (Werlhof), denn die Lymphozytose ging alsbald auf 36 % zurück. Es traten auch keine weiteren Symptome auf, die für lymphatische Leukämie gesprochen hätten.

Ist dieser Fall an sich schon bemerkenswert in der klassischen Art, in der er die Charakteristika der essentiellen Thrombopenie zeigt, so gewinnt er noch erheblich an Interesse, wenn man sich die anamnestischen Angaben des Pat. vor Augen hält. Die seit Jahren bestehende Tuberkulose und die spontane Angabe des Pat., daß er seit langem an Nasenbluten leide, lassen den aufmerksamen Beobachter unwillkürlich aufhorchen. Dann die völlige Beschwerdefreiheit vom Jahre 1930 bis zum Februar 1933, wo sich auch Affektionen von Seiten der Lunge wieder bemerkbar machen, und gleich darauf der Ausbruch eines typischen Morbus Werlhof verleiten geradeswegs dazu, einen Zusammenhang zwischen der Tuberkulose und der Thrombopenie anzunehmen. Es liegt die Vermutung auf der Hand, daß hier wohl eine Intoxikation des Knochenmarks durch die Toxine des spezifischen Erregers vorliegt. —

Soviel über den Morbus Werlhof und Tuberkulose. —

Einmal sah Frank auch das Auftreten eines chronischen Morbus Werlhof bei einem hereditärluetischen Menschen, der seit Jahren an zerfallenden Hautsyphilitiden litt. Sonst findet sich Lues nur selten bei Kranken mit essentieller Thrombopenie. —

Eine größere ätiologische Bedeutung, vor allem in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens, scheinen die innersekretorischen Drüsen zu haben.

Den weitestgehenden Einfluß muß man wohl hier den weiblichen Sexualdrüsen zuerkennen. Es ist ja auch eine auffällige Tatsache, daß Frauen wesentlich häufiger von einer thrombopenischen Purpura befallen werden als Männer. Von 54 mir zugänglichen Fällen waren 43 Frauen und nur 11 Männer, d. i. also fast ein Verhältnis von 4:1. Oft fällt der Beginn der Erkrankung mit dem Eintritt in die Pubertät oder auch die Klimax zusammen (Denys, Nowak, Meyerstein, Funstein). Hatzky beschreibt einen Fall eines 13jährigen Mädchens, bei dem die typischen Zeichen des Morbus maculosus Werlhofii im Anschluß an die erste Regel auftraten. Später hat das Mädchen nie wieder Beschwerden von Seiten der haemorrhagischen Diathese gehabt. — Einen andern Fall zeigt Dvorák, ebenfalls ein 13jähriges Mädchen, das noch keine menses hat, bei dem aber ebenfalls eine essentielle Thrombopenie vorliegt. — Beide Fälle lassen Schlüsse auf eine Beziehung zwischen

Ovarium und Morbus Werlhof zu. Gerade das Auftreten der Erkrankung zu der Zeit, da sich der weibliche Organismus umstellt, im ersten Fall nach dem Auftreten der ersten Regel und im zweiten Fall unmittelbar vor der Menarche, machen das Vorhandensein solcher Beziehungen wahrscheinlich. — Hatzky kennt auch eine Frau, bei der wenige Monate nach Eintritt der Menopause eine haemorrhagische Diathese von der Art des Morbus Werlhof sich manifestiert. Die akuten Exacerbationen klingen zwar bald ab, aber eine Neigung zu Blutungen bleibt bestehen, auch die Plättchenwerte liegen dauernd in der Nähe des „kritischen Wertes“. Eine besondere Erwähnung verdient die in diesem Falle auftretende zweimalige Gehirnblutung, die bei der essentiellen Thrombopenie selten ist.

Bekannt ist auch das Auftreten der Purpura zu Beginn der Menstruation. Auch der von Werlhof selbst zuerst beschriebene Fall trat während der Menstruation auf. Hayem wurde durch diese Tatsache dazu geführt, eine genitale Form der Purpura anzunehmen. Pfeiffer hat nachgewiesen, daß die Thrombozyten mit dem Einsetzen der Regel auf  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{5}$  ihres Normalwertes sinken und daß sie vom zweiten Tag der Regel an langsam wieder zunehmen. Morawitz, Henning, Denissova-Ssusçews-kaja u. a. bestätigten dies. Sie geben weiter an, daß zu dieser Zeit oft der Rumpel-Leede bei den Frauen positiv ist. Stephan berichtet, daß bei gesunden Frauen praemenstruell eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren zu verzeichnen ist, es nimmt daher auch nicht wunder, daß die Zeit der Menses häufig der Anfangstermin einer beginnenden Purpura ist. Viele Menorrhagien, die unter dem Namen der „weiblichen Haemophilie“ gehen, sind sicher solche Thrombopenien. Praemenstruelle Schübe von haemorrhagischer Purpura mit Thrombopenie sind von Hayem, Morawitz, Ehrenberg beobachtet worden. Deutliche Verschlimmerung der Purpura während der Regel ist keine Seltenheit. Die menstruellen Blutungen können dabei die übliche Zeit um ein Vielfaches überschreiten und auch in ihrer Intensität die normale Blutung weit hinter sich lassen. — Auch völlig unabhängig von der Regelblutung kommen bei der Purpura thrombopenica Genitalblutungen vor, manchmal sind sie das einzige Zeichen der Erkrankung. Klempner und Zondek konnten mehrere solche Fälle beobachten. — Gragert berichtet über einen Fall einer 19jährigen Nullipara, die bei drei aufeinander folgenden Menses eine Verschlimmerung ihrer Purpura aufwies. — Charlotte Ehrenberg führt den Fall eines 19jährigen Mädchens an, das regelmäßig etwa alle 8—10 Tage vor beginnender Regel Petechien

am ganzen Körper bekam. Jede Regel stellte für die Kranke eine akute Lebensgefahr dar. Ehrenberg vermutet, daß das Corpus-luteum-Extrakt direkt thrombolytisch wirkt; sie hat diese Vermutung durch Versuche erhärtet. Sie injizierte 2 Kaninchen pro kg Körpergewicht 1 ccm 200 faches Corpus-luteum-Extrakt von Freund und Redlich und fertigte vor, 3 und 8 Stunden post injectionem Blutausrüche an. Sie beobachtete nach 3 Stunden ein Unschärfwerden der Plättchen, nach 8 Stunden waren die Plättchen völlig verwaschen. Am folgenden Tage war auf 1000 Erythrozyten nur 1 Plättchen zu finden. Ehrenberg deutet dieses Ergebnis als einen Auflösungs Vorgang der Plättchen; über eine Purpura der Tiere berichtet sie nichts.

Vielleicht spielen auch Menotoxine eine größere Rolle, da während der Menstruation eine gewisse Parallelität zwischen Thrombozytenwerten und Eiweißzerfall besteht.

Wenn man aus diesen Angaben auch noch keine endgültige Schlußfolgerung ziehen darf, so muß man doch heute mit Bestimmtheit annehmen, daß ein Zusammenhang zwischen Ovarium und Thrombopenie besteht. Daß auch andere endokrine Drüsen dabei eine Rolle spielen, darauf werden wir später noch zurückkommen müssen.

Im Zusammenhang mit den menstrualen Morbus-Werlhof-Fällen möchte ich noch einen Fall anführen, der von Demmer beobachtet wurde. Es handelt sich dabei um einen 64 jährigen Mann, der regelmäßig alle 4 Wochen einen Schub von thrombopenischer Purpura bekam. Hierbei kam es genau wie bei den menstrualen Formen zunächst zum Plättchenabfall, dann erst zum Auftreten der Blutungen. Die Sektion ergab aber weder am Knochenmark noch an den endokrinen Drüsen irgendwelche Veränderungen. —

Eine stärkere Disposition für das Auftreten eines Morbus Werlhof besteht in manchen Fällen auch zur Zeit der Schwangerschaft. Vielleicht handelt es sich dabei um eine Art Schwangerschaftstoxikose. Zu beachten ist, daß die Thrombozytenzahlen im allgemeinen während der Gravidität erhöht sind (Erede). Durch intrauterine Blutungen kann es bei thrombopenischen Graviden zu einer Unterbrechung der Schwangerschaft kommen. Doch gehen meist auch die schwersten Krankheitsbilder im weiteren Verlauf der Schwangerschaft zurück, so daß die Geburt normal und ohne übermäßigen Blutverlust vonstatten geht. Mestitz und Hatzky berichten über mehrere Frauen, die in wiederholten Schwangerschaften derartige Purpura-thrombopenica-Anfälle gehabt haben. Dabei ist bei dem einen Fall von Hatzky recht bemerkenswert,

daß in der Familie habituelle Epistaxis vorkam. — Meulengracht behandelte eine Gravide, bei der die Purpuraerscheinungen bei der ersten Gravidität so schwer waren, daß eine Unterbrechung vorgenommen werden mußte. Die zweite Schwangerschaft der Frau verlief ähnlich wie die erste. Das Kind wurde aber ausgetragen. Die Geburt war von einer starken Blutung begleitet. 20 000 Plättchen.

Sehr interessant ist eine Beobachtung von Leschke und Wittkower. Eine Frau, die anamnestisch angab, daß sie als Kind oft Nasenbluten gehabt hat, hatte 6 normale Schwangerschaften. In ihrer 7. Gravidität tritt eine außerordentlich starke haemorrhagische Diathese auf. Diese zeigt alle Symptome der essentiellen Thrombopenie. Plättchen fehlen zeitweise völlig. Ganz außerordentlich schwere, 8 Tage andauernde Haematurie. Temperaturerhöhung, Gelenkschmerzen. Die Geburt geht nach Abklingen der Krankheitserscheinungen ohne besonderen Blutverlust vonstatten. Das völlig lebensfähige Kind ist am ganzen Körper, hauptsächlich aber am Rücken und Steiß mit kleinen Hautblutungen bedeckt. Plättchen fehlen fast völlig. Blutungszeit 15 Minuten, Gerinnung normal. Retraktivität des Blutkuchens gering.

Bei dieser Frau könnte man an eine Purpura Schönleihenoch denken. Jedoch steht das Fieber im Anfang nicht in unmittelbarem Gegensatz zum Werlhof, nebenher könnte ja auch noch ein Infekt bestehen. Gelenkerscheinungen gehören auch nicht zum eigentlichen Krankheitsbild des Morbus Werlhof, doch sind solche von Pfaundler und v. Seht erwähnt worden. Aber eine Nierenblutung von derartiger Intensität bei 6000 Plättchen kommt nur bei der thrombopenischen Purpura vor. Die angeborene essentielle Thrombopenie, die hier schon beim Neugeborenen sich derart manifestiert und die ich daher besonders erwähnen möchte, macht alle Zweifel an der Diagnose hinfällig. —

Außer an die Keimdrüsen hat man bei dem Morbus Werlhof auch an andere endokrine Drüsen ätiologisch gedacht.

Funstein behandelte einen Patienten mit Morbus Werlhof, der eine Psoriasis aufwies. Der Unterkiefer des Mannes war massiv und zeigte eine gewisse Prognathie. Auf Grund der von Mitarbeitern mit Erfolg betriebenen Behandlung der Schuppenflechte mit Hypophysenbestrahlung, glaubt Funstein, daß die Psoriasis mit einer Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens zusammenhänge. Bei der gleichzeitig bestehenden Schuppenflechte und dem Prognathismus glaubt er, einen Hyperpituitarismus annehmen zu dürfen, von dem er sich vorstellt, daß er in „para-

genetischem Zusammenhange mit dem Morbus Werlhof“ steht. — Bei Akromegalie soll übrigens ebenfalls eine Thrombopenie beobachtet worden sein. —

Der Schilddrüse wird auf Grund von Plättchenzählungen vor und nach der Strumektomie ein Hormon zugeschrieben, das eine unmittelbare Einwirkung auf die Thrombopoese haben soll. Denning beschreibt einen Fall, der eine Beziehung zwischen Morbus Basedow und Morbus Werlhof vermuten läßt. — Auch hier ist es wieder Funstein, der eine Frau mit einer typischen thrombopenischen Purpura völlig rätselhafter Genese sah. Die Autopsie ergab eine Aplasie der Schilddrüse, Atrophie der Ovarien. Die Untersuchung des Pankreas zeigte ein völliges Fehlen der Langerhanschen Inseln. —

Auch auf das Nebennierensystem, dessen Hypofunktion ebenfalls eine Thrombopenie auslösen soll, sei kurz hingewiesen. —

Ziehen wir das Facit aus dem Geschilderten, so scheint es, als ob in manchen Fällen von Thrombopenie scheinbar unklarer Genese eine endokrine Dysfunktion, die das Knochenmark und wahrscheinlich auch die Kapillaren beeinflusst, die Ursache der Erkrankung ist. Am meisten gesichert scheint hier die Dysfunktion des Ovariums, während die Forschungsergebnisse über den Zusammenhang von Werlhofscher Krankheit und den andern Drüsen mit innerer Sekretion noch sehr spärlich und zum Teil fragwürdig sind. —

Eine gewisse Wahrscheinlichkeit hat ferner die Vermutung, daß der Morbus Werlhof irgendwie mit anaphylaktischen Vorgängen in Verbindung zu bringen ist. Gehören doch das Fehlen oder wenigstens das fast völlige Fehlen der Thrombozyten zu den klassischen Symptomen der experimentellen Anaphylaxie. Besonders Leschke und Wittkower machen auf diesen Umstand aufmerksam; sie halten es für möglich, daß anaphylaktische Zustände die Ursache für eine essentielle Thrombopenie sein können, wenn diese Fälle auch recht selten seien. Glanzmann gibt an, daß er solche Fälle gesehen hat, er bezeichnet sie als „anaphylaktoide Purpura“. — Weil beschreibt einen Fall, in dem ein 16 jähriger Jüngling regelmäßig nach Eiweißnahrung (Ei, Fleisch, Fisch) eine Urticaria und am folgenden Tage eine thrombopenische Purpura bekommt. Die Beziehung zur Nahrung und die vorhergehende Urticaria beweisen den anaphylaktischen Charakter der Thrombopenie. —

Auch in anderer Weise glaubt man, daß man die Werlhofsche Erkrankung mit Verdauungsstörungen in Beziehung bringen könne.

Schon Hayem hat die Vermutung ausgesprochen, der sich Kaznelson anschloß, daß in Analogie mit der perniziösen Anämie „ein enterogenes Gift den Blutplättchenmangel bedinge“. Kaznelson kennt eine Anzahl Fälle, bei denen Verdauungsstörungen vorhanden waren. —

Büchert glaubt, daß bei der Entstehung des Morbus Werlhofii das Klima und die Ernährung eine „überragende Rolle spielen“. Er hat beobachtet, daß die Krankheit an der macedonischen Front des Weltkrieges bei außergewöhnlicher, anhaltender Hitze auftrat. Auch das Fehlen geeigneter Nahrungsstoffe (frisches Gemüse) kann nach seiner Ansicht ätiologisch in Frage kommen. Er beobachtete ferner, daß eine latente Diathese durch psychische Alterationen manifest werden kann. —

Eine Anzahl Autoren haben auch versucht, Beziehungen zwischen Purpura und Avitaminosen zu erweisen. Frank, Heß, Koch, Herz u. a. geben aber an, daß der Skorbut und der Möller-Barlow ohne Thrombopenie verlaufen. In Verbindung damit ist es interessant, den guten Erfolg der Blutstillung bei essentieller Thrombopenie kennen zu lernen, den Böger und Schröder mit C-Vitamin („Cebion-Merck“) erzielen konnten. Es handelt sich dabei um ein Krankheitsbild, das mit fast völligem Fehlen der Plättchen und schwersten Haut-, Schleimhaut- und Nierenblutungen einherging. Vier Tage nach der intravenösen Injektion von Vitamin-C standen alle Blutungen vollständig. Ein überraschendes Ergebnis bietet der Thrombozytenbefund. Die Plättchen stiegen erst 2 Tage nach Blutungsstillstand an.

Auch die Rostocker Medizinische Universitätsklinik konnte einen Fall von essentieller Thrombopenie mit „Cebion-Merck“ erfolgreich behandeln.

Es handelt sich um die 66jährige Frau W. Frau W. gibt an, daß ihr Vater an Lungenentzündung, ihre Mutter an Leberkrebs gestorben ist. Ein Bruder lebt und ist gesund.

Pat. hatte als Kind häufig Mandelentzündung, mit 15 Jahren Diphtherie. Sie war als junges Mädchen bleichsüchtig, gleichzeitig hatte sie ein Magengeschwür, das nach 7wöchiger Diätkur ausheilte. Seit einigen Jahren leidet Pat. oft an Kribbeln und Schmerzen in den Waden beider Beine. Sie wurde deswegen mit Kurzwellen, Diathermie und Bädern behandelt. 1931 hatte sie angeblich ein Ekzem an der rechten Schläfe, das nach 1½jähriger Behandlung mit Radium abgeheilt ist. Während der letzten 2 Jahre hat Pat.

infolge finanzieller Notlage fast kein Gemüse, Obst und Fleisch gegessen. Menarche mit 17 Jahren, Menopause mit 40. Menstruationszyklus: 4 Wochen, 3—4 Tage, beschwerdelos.

Vor 5 Wochen traten bei der Pat. am ganzen Körper kleine rote Flecken auf. Sie begab sich deshalb in ärztliche Behandlung und bekam Leberpräparate. Nach der 5. Spritze zeigten sich plötzlich große dunkelblaue Flecken an Armen und Beinen, gleichzeitig bekam sie ein „Blutgeschwür“ im Mund. Vor 14 Tagen suchte sie wegen ihres Zustandes die Poliklinik auf. Sie wurde dort mit „Cebion“ behandelt, außerdem wurde ihr gesagt, daß sie mehr Obst und Gemüse essen müsse. Unter diesen Maßnahmen gingen die Erscheinungen zunächst zurück. Dann bekam die Pat. Rückenschmerzen und wurde so schwach, daß sie zur weiteren Behandlung nicht mehr in die Poliklinik kommen konnte. Es erfolgte daher die Aufnahme in die Klinik. Schlechter Appetit, Schwäche, Kopfschmerzen.

**Aufnahmebefund:** Die mittelgroße Pat. befindet sich in leidlichem Ernährungs- und Kräftezustand. Das subkutane Fettpolster ist mäßig entwickelt, Haut und sichtbare Schleimhäute sind gut durchblutet. An den Armen fallen überall kleine rote Punkte auf, am rechten Arm sieht man außerdem große dunkelblau verfärbte Stellen. Die Beine sind ebenfalls mit kleinen roten Flecken übersät, während der Stamm wenige, etwa erbsengroße rötliche Hautverfärbungen zeigt. Ödeme und Drüsenschwellungen sind nicht nachweisbar.

**Status:** Am Kopf kein Druck- und Klopfeschmerz. **Mundhöhle:** Zunge nicht belegt, die Wangenschleimhaut weist viele kleine rote Punkte auf. Rachenring leicht gerötet. An der hinteren Pharynxwand neben kleinen weißen Stippchen rote Flecken. Die Tonsillen sind nicht vergrößert, die linke enthält 2 erbsengroße gelbe Herde. Oberkieferzähne fehlen, im Unterkiefer 4 intakte Zähne; vollständige Prothese. Die Untersuchung der Augen und Ohren ergibt keinen pathologischen Befund.

**Hals:** Keine Struma, keine Drüsenschwellungen.

**Thorax:** Mäßig stark gewölbt, auf beiden Seiten gleiche regelmäßige Atemexkursionen.

**Herz:** Grenzen normal. Spitzenstoß innerhalb der M. C. L. Aktion regelmäßig. Töne rein, etwas paukend.

**Lungen:** Grenzen wenig verschieblich. Auskultatorisch kein krankhafter Befund.

Abdomen: Muskulatur leicht gespannt. Keine Resistenzen tastbar. Keine Leber- und Milzvergrößerung.

Knochensystem: Erhebliche Druckempfindlichkeit der Tibia und der Lendenwirbelsäule.

Reflexe: Normal auslösbar. Keine pathologischen Reflexe. Keine motorischen und sensiblen Störungen. Psyche intakt.

Blutbefund bei der Aufnahme (7. 8.):

Hb.:	68 % Sahli
Erythroz.:	3 810 000
Leukoz.:	3 370
Thrombozyten:	7 600

Das rote und weiße Blutbild zeigen keine grobpathologischen Veränderungen,

Auftreten des Fibrinfadens nach 2 Minuten.

Vollständige Gerinnung nach 7 Minuten.

Blutungszeit länger als 30 Minuten.

Die Urinuntersuchung zeigt nie krankhafte Bestandteile.

Röntgenaufnahme der Unterschenkelknochen: Kein Anhalt für einen knochendestruierenden Tumor.

Die Wa.R. ist im Blut negativ.

Thrombozytenzählungen:

7. 8. —	2 ‰	—	7 600
8. 8. —	4 ‰	—	14 500
9. 8. —	5 ‰	—	21 150
10. 8. —	8 ‰	—	77 400
12. 8. —	24 ‰	—	105 790
13. 8. —	25 ‰	—	109 000
14. 8. —	43 ‰	—	182 700
16. 8. —	30 ‰	—	131 700

Epikrise:

Die Pat. wurde unter dem Verdacht einer perniziösen Anaemie eingeliefert. Die Besichtigung und die Untersuchung des Blutbildes ergaben aber eine zweifellose essentielle Thrombopenie. Der ganze Körper war mit stecknadelkopf- bis erbsen- bis fünfmarkstückgroßen blauroten Flecken bedeckt. Die Plättchenwerte lagen bei der Aufnahme bei 7 600. Die Pat. bekam 5 Injektionen à 1 ccm

Cebion i. v. und Blandsche Pillen. Unter dieser Behandlung blaßten die Hautverfärbungen rasch ab, neue Blutflecken kamen nicht hinzu. Die Pat. erholte sich während der 14tägigen klinischen Behandlung so, daß sie geheilt entlassen werden konnte.

Das Blutbild bei der Entlassung:

Hb.:	79 % Sahli
Erythroz.:	4 216 000
Leukoz.:	4 533
F. l.:	0,9
Thrombozyten:	34 <sup>0/00</sup> — 143 300

Das ist also ein Heilungserfolg mit „Cebion-Merck“, der sich den Erfolgen von Böger und Schröder gleichwertig zur Seite stellen läßt.

Diese beiden genannten Autoren folgern aus diesen Ergebnissen der Therapie, daß die Thrombopenie nicht die alleinige Krankheitsursache ist, sondern daß eine Gefäßschädigung gleichzeitig notwendig ist; sie glauben, daß das Vitamin C auf das Gefäßendothel im Sinne einer verringerten Durchlässigkeit für die Blutkörperchen wirkt. —

Den englischen Forschern Cramer, Drew und Mottram ist es gelungen, durch Versuche mit weißen Mäusen nachzuweisen, daß, wenn man den Tieren eine Vitamin-A arme Kost gibt, daraus nach einiger Zeit eine hochgradige Thrombopenie mit schweren Krankheitserscheinungen, jedoch ohne Blutungen, entsteht. Die Blutplättchen, die bei Ratten normal 900 000 im cmm betragen, sinken auf  $\frac{1}{3}$  ihrer Norm, und zwar geht dieser Thrombozytenfall der Schwere des klinischen Befundes parallel. Manchmal sind die Thrombopenie und ein mäßiger Gewichtsverlust die einzigen Zeichen der Krankheit. Das rote und weiße Blutbild zeigt zunächst keine Veränderungen. Gelegentlich stellt sich eine gewisse Anaemie ein, die die Autoren als Folge einer bakteriellen Infektion ansehen. Die Leukozyten zeigen in den Endstadien, wo schon ein Infekt eingetreten ist, eine Vermehrung der Polymorphkernigen. Die Forscher glauben auch beobachtet zu haben, daß die Lappung der Leukozytenkerne bei den kranken Tieren weniger ausgesprochen ist. Schwere Zeichen einer Infektion, wie Xerophthalmie, machen sich erst bemerkbar, wenn die Thrombozytenwerte unter 300 000 im cmm liegen. Gibt man den thrombopenisch gemachten Ratten dann wieder Vitamin-A reichere Nahrung, dann steigen die Plättchen wieder an, und die Erholung der Tiere geht parallel mit dem

Thrombozytenanstieg. — Die Autoren haben auch versucht, den Ratten statt Vitamin-A eine Vitamin-B reichere Nahrung zu geben mit dem Erfolge, daß die Thrombopenie und die anderen durch Vitamin-A-Mangel bedingten Krankheitserscheinungen erst später und langsamer eintraten. — Eine Vitamin-A arme Nahrung erzeugt eine Thrombopenie, und dieser Mangel an Blutplättchen hat eine verminderte Abwehrkraft des Blutes gegen Infektionen zur Folge. —

Auch die Experimente, die Cramer, Drew und Mottram mit Röntgenstrahlen gemacht haben, sind bemerkenswert. Sie bestrahlten die Tiere 5, 7, 13 Tage ununterbrochen. Es kam zu einem enormen Plättchenabfall. Bei niedrigen Dosen trat später Erholung und gleichzeitig ein Thrombozytenanstieg ein. Bei starken Dosen erfolgte der Tod unter den Zeichen allgemeiner Infektion. Nach Ansicht der drei Forscher spielen die Thrombozyten eine große Rolle in der Abwehr von Infekten, indem sie die eindringenden Bakterien entweder durch „baktericide Substanzen oder durch Agglutination vernichten“. —

Des öfteren ist auch die Behauptung aufgestellt worden, daß eine Purpura auch traumatisch — wohl durch vaneurotische Momente bedingt — entstehen kann. Es liegen hierzu zwei Beobachtungen vor:

Hirsch teilt den Fall einer 32jährigen Frau, die regelmäßig nach einem epileptischen Anfall eine Purpura bekam, mit; in Bezug auf Erythrozyten und Leukozyten war das Blutbild ohne pathologischen Befund. Plättchen 74 000. Blutungszeit  $1\frac{1}{2}$  Minuten, Gerinnungszeit 7 Minuten. Geringe Retraktivität des Gerinnsels. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um einen leichten Morbus Werlhof. —

Ein anderer Fall wird von Déléarde und Halley beschrieben. Es handelt sich dabei um ein 10 Jahre altes Mädchen, das die erste Manifestation der Purpura nach einem Schreck bekam. Wörtlich schreiben die Autoren: „Sous l'influence de fatigue d'abord ou d'une émotion“ wiederholt sich der Purpuraanfall fast jeden Monat. Mit der später einsetzenden Regel konnte der Fall in keiner Weise in Zusammenhang gebracht werden. Thrombozytenwerte angeblich normal, jedoch werden keine Zahlen genannt. —

Ob ein Trauma tatsächlich eine essentielle Thrombopenie hervorrufen kann, erscheint mir aber recht fraglich. Die beiden angeführten Fälle, von denen überdies der zweite für die essentielle Thrombopenie recht uncharakteristisch ist, vermögen diese An-

sicht keineswegs zu sichern. Bei vorhandener Disposition zur Erkrankung läßt sich die Möglichkeit aber natürlich nicht ohne weiteres ausschließen. Büchert hat, wie schon oben angeführt, festgestellt, daß durch „psychische Alterationen“, die man wohl als Trauma werten kann, eine latente haemorrhagische Diathese manifest werden kann.

Neben diesen Fällen essentieller Thrombopenie gibt es auch eine symptomatische Form, deren Ätiologie bekannt ist. So kennt man schwerste Fälle haemorrhagischer Diathese, die mit Thrombopenie und den anderen Werlhof-Symptomen einhergehen, bei Sepsis und Endocarditis lenta. Überhaupt gibt es, wie schon erwähnt, bei Infektionskrankheiten nicht ganz selten haemorrhagische Diathesen vom Werlhoftyp.

Das gleiche gilt auch für die haemorrhagischen Zustände bei verschiedenen Blutkrankheiten, Leukämie, Agranulozytose, pernicioser und aplastischer Anämie, haemolytischem Ikterus, Gaucherscher Splenomegalie, Milzvenenthrombose, Knochenmarkscarcinose, Lymphgranulomatose.

Auch eine durch chemische Substanzen hervorgerufene Form des symptomatischen Werlhof gibt es. So können Benzol, Salvarsan, Quecksilber, Wismut einen Morbus Werlhof auslösen. Ebenso sind einige Werlhof-Fälle nach dem Gebrauch von Sedormid bekannt. —

Wenn in der Charakteristik der Thrombopenie eine essentielle und eine symptomatische Form unterschieden werden, dann müssen wir uns einmal darüber klar werden, was diese Bezeichnungen bedeuten. Der Ausdruck symptomatisch besagt, daß die Thrombopenie in diesem Falle eine Begleiterscheinung, ein Symptom, einer bestehenden primären Erkrankung darstellt. Wie weit die Thrombopenie in das Krankheitsbild eingreift, wie weit sie den Verlauf beeinflußt, wie weit sie sich in den Vordergrund des krankhaften Geschehens zu setzen vermag, bleibt dabei völlig unberührt. Einzig die Tatsache steht fest, daß die Ursache der Thrombopenie in der primären Erkrankung liegt. —

Was vermittelt uns dagegen das Wort „essentiell“ beim Morbus Werlhof? Es bezeichnet ein Krankheitsbild gleich dem des symptomatischen Werlhof mit all den erwähnten Kennzeichen; aber die Frage nach der Ätiologie bleibt dabei unbeantwortet. Es ist nicht gelungen, einen einzelnen Faktor zu erkennen, dem man die Ursache zuschreiben könnte. Und weil diese Fälle in der Mehrzahl vorkamen, hat man angenommen, daß es sich dabei um ein Krankheitsbild *sui generis* handelt und diesem Krankheitsbilde

des Morbus Werlhof mit unbekannter Ätiologie den Beinamen „essentiell“ gegeben.

Heute kennen wir gewisse Einzelheiten, die uns einen Einblick in das Dunkel der Ätiologie gestatten. Wir haben die Krankheit in Verbindung mit Verdauungsstörungen, mit Avitaminosen, Anaphylaxie usw. gesehen. Wir erkennen den Einfluß, den Tuberkulose und das innersekretorische System auszuüben vermögen.

Alle diese Tatsachen sind geeignet, den Begriff der „essentiellen“ Thrombopenie zu lockern und einzuengen. Aus der Verschiedenheit der Krankheitsarten, die mit dem Morbus Werlhof in Zusammenhang treten können, müssen wir folgerichtig zu der Ansicht kommen, daß nicht wenige Fälle von Morbus Werlhof keine Krankheiten sui generis sind. Wir müssen uns darüber klar sein, daß auch bei dem „essentiellen“ Werlhof die Thrombopenie, die Blutungen und die übrigen Charakteristika lediglich Symptome sind. Nur rücken diese Symptome hier vollständig in den Vordergrund und lassen, durch die Mächtigkeit des Krankheitsbildes veranlaßt, glauben, daß es sich um eine eigene Krankheit handelt. Die Feststellung der vielen Momente, die ätiologisch bei der „essentiellen“ Thrombopenie eine Rolle spielen können, aber machen diesen Glauben zunichte.

Wir können den Begriff des Morbus Werlhof und seine Ätiologie vielleicht folgendermaßen aufgliedern:

1. Die Bezeichnung „essentielle Thrombopenie“ verliert in vielen Fällen ihre Berechtigung: Auch in den bisher als „essentiell“ angesehenen Krankheitsfällen bleiben die Werlhofzeichen oft Symptome einer bereits bestehenden Krankheit, nur verdrängen sie durch ihre Eindringlichkeit leicht das primäre Leiden.
2. Die primären Krankheiten, die einen scheinbaren Werlhof auslösen können, sind außerordentlich verschieden. Eine Einteilung kann man wie folgt vornehmen:

Morbus Werlhof infolge von:

- a) Bluterkrankungen. (Anaemien, Leukaemien usw.)
- b) Infektionskrankheiten. (Scharlach, Masern, Varicellen, Angina, Typhus, Endocarditis lenta, Sepsis.)

Herauszuheben aus der Menge der Infektionskrankheiten ist die Tuberkulose, der besondere Wichtigkeit zuzukommen scheint.

- c) chemischen Schädigungen. (Benzol, Quecksilber, Wismut [Sedormid].)
  - d) innersekretorischen Störungen. — Vor allem Störungen von seiten des Ovariums, außerdem und viel seltener der Thyreoidea, Hypophyse, Langerhansschen Inseln, Nebenniere.
  - e) Avitaminosen.
  - f) Anaphylaxie.
  - g) Verdauungsstörungen.
  - h) Traumen.
3. Außer diesen sekundären bzw. symptomatischen Thrombopenien gibt es aber ohne Zweifel auch eine echte essentielle Thrombopenie im Sinne von E. Frank. In diesen Fällen fehlt in der Regel — bei völlig typischem klinischen Befund — jegliche exogene Ätiologie. Diese Fälle zeigen meist chronisch intermittierenden Verlauf, beginnen in der Jugend und tragen auch sonst den Charakter der konstitutionellen Bedingtheit. Durch den Nachweis des „sekundären Morbus Werlhof“ wird die Zahl der essentiellen Fälle aber sicher nicht unerheblich eingeschränkt.
4. Die Werlhofsche Krankheit besteht vermutlich in einer „Insuffizienz der Thrombozytogenese“, die durch Toxine und andere, größtenteils noch unbekanntes Noxen hervorgerufen wird. Diese schädigen das Knochenmark.
- Koordiniert ist eine Endothelwandschädigung.

## Angabe der benutzten Literatur.

- H. Abrahamsen u. E. Meulengracht: Splenektomie bei essentieller Thrombopenie. Ugeskr. Laeg. 1930. I.
- R. Adelheim u. E. Jakobson: Beitr. path. Anat. 84 (1930).
- A. Arrigoni u. M. Calabresi: Contributo allo studio del Morbo di Werlhof. Haematologica (Pavia). 10 (1929).
- H. Baar u. L. Székely: Z. Kinderheilk. 48 (1929).
- G. v. Bergmann: Lehrbuch der inneren Medizin. II. Bd. Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Gewebe.
- G. v. Bergmann u. R. Stähelin: Handbuch der inneren Medizin. IV. 1.
- R. Bergqvist: Acta path. scand. (Københ.) 8 (1931).
- Birch-Hirschfeld: Spezielle pathologische Anatomie.
- A. Bittorf: Dtsch. Arch. klin. Med. 133 (1920).
- K. Blum: Med. Klinik. 1928. II.
- A. Böger u. H. Schröder: Münch. med. Wschr. 1934. Nr. 34.
- H. Brugsch: Persistierende Thrombocythaemie und Leukaemie nach Milzentfernung. Fol. haemat. 49 (1933).
- Büchert: Praktische Erfahrungen über Morbus Werlhofii. Dtsch. med. Wschr. 1925. II.
- G. Cori: Zur Klinik und Therapie (Splenektomie) der essentiellen Thrombopenie. Ztschr. f. klin. Med. 94 (1922).
- Cramer, Drew u. Mottram: On blood-platelets, their behaviour in Vitamin A deficiency and after radiation and their relation to bacterial infections. Proc. of the royal soc. series B. vol. 93 B. 855 (1922). — Lit. n. Kong. Zbl. 1923, XXVI, H. 2. S. 91/92.
- R. Crousse: Rév. belge Sci. méd. 1. 48—53 (1929).
- H. Curschmann: Zur Diagnose haemorrhagischer Diathesen. Med. Klin. 49 (1924).
- Demmer: Fol. haematol. 17 (1920). 26.
- G. Dénes: Über die essentielle Thrombopenie. Virch. Arch. 284.
- Denissowa-Ssuscewskaja: Zur Frage über die essentielle Thrombopenie und über den Einfluß des menstruellen Zyklus auf ihren Verlauf. Zbl. Gynäk. 1928. 2535—2537.

- H. Denning: Münch. med. Wschr. 1933. I. 562.
- A. Dietrich u. M. Nordmann: Versuche zur haemorrhagischen Diathese. Zbl. Path. 48. Erg.H. 46—50 (1930).
- A. Dormann: Mschr. Kinderheilk. 53. 204—208 (1932).
- J. Dvorák: Klin. Wschr. 1931. I. 1077—1079.
- Ch. Ehrenberg: Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. 1919/51.
- E. Epstein u. J. Kretz: Klin. Wschr. 1930. I. 1177—1178.
- K. Evang: A case of essential thrombopenia (Morbus Werlhof) with haematomyelia. Acta psychiatr. et neurol. Bd. 3. H. 1. 1928.
- K. Evang: Essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhof) mit Haematomyelie. Norsk. Magaz. f. laegevidenskap. Jg. 89. Nr. 2 (1928).
- A. Fonio: Blutstatus und Gerinnung bei einem Falle von infantiler hereditärer Thrombasthenie nach Glanzmann. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 42 (1930).
- E. Frank: Handbuch der Krankheiten des Blutes. In: Schittenhelms Enzyklopädie der Medizin. 1925.
- H. C. Frey: Das Verhalten der Megakaryocyten im menschlichen Knochenmark und deren Beziehung zum Gesamtorganismus. Frankf. Z. f. Path. Bd. 36 (1928).
- E. M. Fries: Arch. of Pediatr. 47. 69—76 (1930).
- L. Funstein: Dtsch. Arch. klin. Med. 175 (1933).
- St. Gåspår: Untersuchungen über Ursprung, Zahl und Form der Blutplättchen und über das Benehmen der Knochenmarksriesenzellen (Megakaryozyten) unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Frankf. Z. f. Path. Bd. 34 (1926).
- Glanzmann: Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 88 (1918).
- Glanzmann: Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 133 (1931).
- F. van Goidsenhoven: Nederl. Mschr. Geneesk. 16. 173—242 (1929).
- F. van Goidsenhoven: Reve belge Sci. méd. 1. 97—143 (1929).
- B. Gran: Di un caso di morbo di Werlhof guarito con splenektomia. Pediatria Riv. 40. 592—604 (1932).
- A. Grevilius: Splenektomie bei essentieller Thrombopenie. Hygiea (Stockh.) 93. 657—661. (1931).
- Grawitz: Klinische Pathologie des Blutes. 1911.
- K. Gutzeit u. H. Wendt: Chronische Gastroenteritiden als Ursache von hepato-lienalen Erkrankungen mit und ohne Leuko-Thrombopenie. Dtsch. Arch. klin. Med. 168 (1930).
- Hamilton u. Waugh: Further observations on essential thrombocytopenia. Ann. of clin. med. Bd. 4 (1925).
- G. Haselhorst: Zbl. Gynäk. 1929. 3033—3036.

- K. Hatzky: *Fol. haemat.* 47. 375—389 (1932).
- K. Hatzky: Über einige Fälle von Splenomegalie mit Knochenmarkshemmung. *Fol. haemat.* 49. 211—240 (1933).
- Henning: *Dtsch. med. Wschr.* 1924. Nr. 32.
- J. Hepp: Ein Beitrag zur Frage der essentiellen Thrombopenie (1932).
- F. Herzog u. A. Roscher: Beiträge zur Pathologie der Thrombopenie. *Virch. Arch.* Bd. 233 (1921).
- H. Hirschfeld u. A. Hittmair: *Handbuch der allgemeinen Hämatologie.* (Blutplättchen und Hämatoklonen.)
- S. A. Holbøll: *Hosp. tid.* 1929. II. 841—847.
- G. Höglund: Zur Frage der essentiellen Thrombopenie und ihrer Behandlung. *Acta med. scand.* Bd. 62 (1925).
- G. Höglund: De la thrombopénie essentielle. *Acta med. scand. Suppl.* Bd. 16 (1926).
- Jagić u. Klima: *Klinik und Therapie der Blutkrankheiten.*
- E. Jakobson: *Münch. med. Wschr.* 1933. I. 562—563.
- Jedlička u. Altschuller: Chronic essential thrombopenia. (Frank.) *Acta med. scand.* Bd. 64 (1926).
- R. Jürgens: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Capillararthrombometer. *Dtsch. Arch. klin. Med.* Bd. 170. 3. 316 (1931).
- P. Kaznelson: Zur Pathogenese des hämorrhagischen Typhus. *Dtsch. med. Wschr.* 1918. Nr. 5.
- P. Kaznelson: Erfahrungen über die Indikationen der Splenektomie und über deren Wirkungsmechanismus. *Wien. Arch. f. inn. Med.* Bd. 7. H. 1 (1924).
- P. Kaznelson: Beiträge zur Pathogenese hämorrhagischer Diathesen III. (Pyaemie, generalisierte Drüsentuberkulose.) *Dtsch. Arch. klin. Med.* Bd. 128. H. 2.
- P. Kaznelson: Seltene Zellformen des strömenden Blutes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* Bd. 128. H. 2.
- P. Kaznelson: Thrombolytische Purpura. *Ztschr. f. klin. Med.* Bd. 87 (1919).
- P. Kaznelson: Nachtrag zu meiner Arbeit: Thrombolytische Purpura. *Ztschr. f. klin. Med.* Bd. 88 (1919).
- E. Kellert: *J. amer. med. assoc.* 96. 2193—94 (1931).
- A. M. Kennedy: A case of thrombocytopenic Purpura. *Lancet* 1931. II. 237—239.
- G. Klemperer: *Monatsschr. f. Geb.-H. u. Gynäk.* Bd. 75. H. 1/2. S. 35—41 (1926).
- G. Klemperer: *Klin. Wschr.* (1923).
- G. Klemperer: *M Schr. f. Geb.-H. u. Gynäk.* Bd. 51 (1919).

- R. Klinger: Zur Entstehung der hämorrhagischen Diathesen. Dtsch. Arch. klin. Med. Bd. 130 (1919).
- E. Kolin: Md. Klin. 1931. I. 767—768.
- W. Komocki: Über die Bildungsart der Körner im Protoplasma der Leukozyten und über die Herkunft der Blutplättchen. Virch. Arch. Bd. 248 (1924).
- A. S. Kosdoba: Zur Behandlung der essentiellen Thrombopenie. Arch. klin. Chir. 166. 794—805 (1931).
- J. Kretz: Die hämorrhagischen Diathesen.
- F. Krömeke: Zur Frage der hereditären hämorrhagischen Diathese (Thrombasthenie).
- E. Leschke u. E. Wittkower: Die Werlhofsche Blutfleckenkrankheit. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 102. H. 6 (1926).
- E. Leschke: Klinik und Pathogenese der thrombopenischen Purpura (Werlhofsche Krankheit.) Dtsch. med. Wschr. Jg. 51. Nr. 33 (1925).
- H. Lundberg: C. r. Soc. Biol. Paris 101. 931—934 (1929).
- A. Lunedei: Riv. clin. med. 30. 635—658 (1929).
- P. Marin: Sulla malattia di Werlhof. Haematologica Bd. 8. H. 1, 5 (1927).
- H. S. Le Marquand u. J. Mills: A case of acute thrombopenic purpura haemorrhagica cured by splenectomy. Lancet 1931. 1. 405—407.
- O. Mengler: Klin. Wschr. 1930. II. 1301—1302.
- Merklen u. Leriche: Un cas d'hémogénie guérie par la splénectomie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 44 (1928).
- Mestitz: Med. Klin. 1931. 591.
- E. Meulengracht: Foreningen for Gynaekol. Obst: Forhandlingar, p. 12. Hospitalsende 25/11. 1926. (Fol. haemat. 35. 465 [1928].)
- Meyerstein: Zur Pathogenese des Morbus mac. Werlhofi. Ztschr. f. Kinderheilk. Bd. 38. H. 1 (1924).
- E. Milani: Arch. di Radiol. 6. 379—422 (1930).
- Milano: Morbo maculoso di Werlhof o porpora thrombopenica essenziale. Fol. med. Jg. 14. Nr. 6 (1928).
- P. Morawitz: Die Blutkrankheiten in der Praxis.
- P. Morawitz: Blutungs- und Gerinnungszeit, ihre Beziehungen und ihre klinische Bedeutung. Med. Klin. Nr. 50 (1920).
- P. Morawitz: Z. f. Geb. 87. 278.
- P. Morawitz: Hämorrhagische Diathesen. Zbl. Path. 48. Erg.-H. 32—45 und 96—106 (1930).
- P. Morawitz u. R. Jürgens: Gibt es Thrombasthenie? Münch. Med. Wschr. 1930. Nr. 47.

- M. Morrison: Accessory spleens, their significance in essential thrombocytopenic purpura haemorrhagica. Amer. J. med. Sci. 176 (1928).
- O. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
- O. Naegeli: J. Kurse ärztl. Fortbildung. 21. H. 3 (1930).
- G. Nagy: Über peripherische Thrombolyse. Klin. Wschr. Jg. 4. Nr. 47 (1925).
- G. Nagy: Dtsch. med. Wschr. Jg. 54. Nr. 18. S. 740—741 (1928).
- G. Nagy: Ist es berechtigt, im Rahmen der haemorrhagischen Diathesen eine „Purpura dysovarica“ als selbständiges Krankheitsbild anzunehmen? Retraktionsversuche mit Ovarialbestrahlungen beim chron. Morbus Werlhof. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 102. H. 2/3 (1925).
- Ogata: Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen. Beitr. z. path. Anatomie. Bd. 52.
- H. Opitz u. M. Silberberg: Afibrinogenaemie u. Thrombopenie infolge ausgedehnter hepato-lienaler Tuberkulose. Klin. Wschr. Jg. 3. H. 32 (1924).
- K. Pàkozdy: Z. klin. Med. 112. 124—133 (1929).
- Peratoner: Morbo di Werlhof e reperto splenico. Haematologica (Pavia). I. 14. 453—457 (1933).
- Perroncito: Sulla derivazione delle piastrine. Haematol. Arch. di Ematol. e Sierol. 2 (1921).
- S. Petri: Investigations concerning the origin of the blood-platelets. Acta path. et microbiol. scand. (1925/26).
- Th. Pitten: Über einen Fall von symptomatischem Morbus Werlhof nach Röteln (1929).
- P. Razemon u. E. Houke: Rév. méd.-chir. mal. Foie etc. Z. 286—293 (1932).
- R. Rivoire: Presse méd. 1930. I. 358—361.
- G. Rosenow: Blutkrankheiten.
- J. Roskam: Purpuras haemorrhagiques et thrombopénie. Sang 3. 497—528 (1929).
- E. Rosling: Acta med. Scand. (Stockh.) 72. 104—112 (1929).
- Schiassi: La splenectomia nel morbo maculoso di Werlhof. Arch. di pathol. e clin. med. Bd. 7 (1928).
- V. Schilling: Blut und Trauma.
- Schmincke: Zur Kenntnis der essentiellen Thrombopenie. Zbl. Path. 48. Erg.-H. 50—52 und 96—106 (1930).
- Schridde: Die blutbereitenden Organe. In: Aschoff, Pathologische Anatomie. II. Bd.
- W. Schultz: Therapie und Prognose des Morbus Werlhof. Dtsch. Med. Wschr. 1925. II. 1355—57.

- C. Schwensen: Ein Fall von chron. essentieller Thrombopenie. Ugeskr. Laeg. 1928. II. 753—754.
- Seeliger: Über Organbefunde und ihre Bedeutung für die Pathogenese bei essentieller Thrombopenie und Aleukie. Klin. Wschr. Jg. 3. Nr. 17 (1924).
- F. Serio: Forme fruste di trombopenia. Giorn. clin. med. 10. 1149—1158 (1929).
- B. Siebels: Über einen Fall von essentieller Thrombopenie (1928).
- A. Strobe: Mschr. Kinderheilk. 49. 24—27 (1931).
- B. Stuber u. K. Lang: Über Thrombasthenie. Klin. Wschr. Nr. 48 (1931).
- O. Thill: Zt. klinischen Medizin. 109. 285—292 (1928).
- B. R. Thonangi: Über den acuten und chronischen Morbus Werlhof (1933).
- H. L. Tidy: Brit. med. J. Nr. 3651. 1073—79 (1930).
- A. Tzanek u. J. Charrier: C. r. Soc. Biol. Paris 101. 917—919 (1929).
- J. M. Valdez u. O. E. Girardet: Primäre chronische Purpura in der Kindheit. Splenektomie. Arch. argent. Pediatr. 2. 293—313 (1931).
- A. H. Washburne: J. amer. med. Assoc. 94. 313—317 (1930).
- R. Th. Waugh: Acquired haemolytic jaundice in a woman previously splenectomized for essential thrombocytopenia. Fol. haemat. 48. 248—260 (1932).
- L. J. Witts: Lancet. 1931. I. 809—810.
- E. Woenckhaus: Beitrag zur Milzexstirpation bei der essentiellen Thrombopenie. Z. klin. Med. 109 (1928).
- J. H. Wright: Die Entstehung der Blutplättchen. Virch. Arch. 186 (1906).
- F. van der Zande: Die hereditäre haemorrhagische Thrombasthenie (Glanzmann). Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. Jg. 76 (1923).
- Zondek: Zbl. f. Gyn. 1931. 21.

## Lebenslauf.

Ich, Gerd Bomeier, wurde am 15. Dezember 1911 als Sohn des jetzigen Obersteuerinspektors Friedrich Bomeier in Wilhelmsburg, Landkreis Harburg, geboren.

Ich besuchte die Vorschule der Realschule II in Hannover und das Realgymnasium, spätere Stresemann-Realgymnasium in Harburg-Wilhelmsburg, wo ich am 13. März 1930 mein Abitur bestand.

Dann studierte ich fünf Semester Medizin in Rostock und machte am 10. August 1932 dortselbst mein Physikum. Die drei ersten klinischen Semester verbrachte ich in Berlin und in Hamburg; dann ließ ich mich wieder in Rostock immatrikulieren, um meine Studien zu beenden. Am 6. Dezember 1935 bestand ich hier die ärztliche Staatsprüfung.

---

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Curschmann, für die Überlassung der Arbeit und für seine Anregungen zu derselben zu danken. Des weiteren bin ich Herrn Dr. Weindel für seine freundliche Unterstützung meiner Arbeiten zu Dank verpflichtet.

Werlhof mit unbekannter Ätiologie den Beinamen geben.

Wir gewissermaßen gewisse Einzelheiten, die uns einen Einblick in die Ätiologie gestatten. Wir haben die Krankheit in Verbindung mit Verdauungsstörungen, mit Avitaminosen, Anämie, Tuberkulose gesehen. Wir erkennen den Einfluß, den Tuberkulose auf das endokrinologische System auszuüben vermögen.

Alle diese Krankheiten sind geeignet, den Begriff der „essentiellen“ Thrombopenie zu lockern und einzuengen. Aus der Verschiedenheit der Krankheitsarten, die mit dem Morbus Werlhof in Zusammenhang stehen können, müssen wir folgerichtig zu der Ansicht kommen, daß es sich um wenigstens zwei verschiedene Krankheiten handelt, die wenigstens teilweise unabhängig voneinander vorkommen können. Wir müssen uns darüber klar sein, daß auch die „essentiellen“ Werlhof die Thrombopenie, die Blutungen und die charakteristischen Symptome hier vollständig in den Vordergrund und lassen die Mächtigkeit des Krankheitsbildes veranlaßt, glauben, daß es sich um eine eigene Krankheit handelt. Die Feststellung der verschiedenen Ätiologien, die ätiologisch bei der „essentiellen“ Thrombopenie spielen können, aber machen diesen Glauben zunächst nicht zunichte.

Wir können den Begriff Morbus Werlhof und seine Ätiologie vielleicht folgendermaßen definieren:

1. Die Bezeichnung „essentielle Thrombopenie“ verliert in vielen Fällen ihre Bedeutung. In den bisher als „essentiell“ angesehenen Fällen bleiben die Werlhofzeichen oft Symptome der bestehenden Krankheit, nur verdrängen sie die primäre Leiden.
2. Die primären Krankheiten, die Morbus Werlhof auslösen können, sind außerordentlich verschiedenartig. Eine Einteilung kann man wie folgt vornehmen:  
 Morbus Werlhof infolge von:
  - a) Bluterkrankungen. (Anämien, Leukämie, etc.)
  - b) Infektionskrankheiten. (Scharlach, Typhus, Endocarditis, etc.)
 Herauszuheben aus der Menge dieser Krankheiten ist die Tuberkulose, der Morbus Werlhof zuzukommen scheint.