

Wolfgang Lehmann, Kiel

## Neuere Untersuchungen zur Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) auf den Ålands-Inseln (Finnland)

1926 beschrieb v. Willebrand (12) eine hämorrhagische Diathese, die er bei einigen Patienten in einer Bauernfamilie auf den finnischen Ålands-Inseln gefunden hatte. Die wichtigsten hämatologischen Kennzeichen dieser Diathese waren: Verlängerte Blutungszeit, normale Gerinnungszeit und normale Thrombocytenzahl. v. Willebrand bezeichnete dieses Blutungsübel wegen der hämophilieähnlichen Erscheinungen zunächst als « Pseudohämophilie », obwohl sich diese Diathese grundlegend von der klassischen Hämophilie unterscheidet, vor allem dadurch, daß sie bei Männern und Frauen auftrat. Später – 1933 – hat v. Willebrand nach eingehenden Untersuchungen gemeinsam mit R. Jürgens die Bezeichnung « Pseudohämophilie » aufgegeben und die auf den Ålands-Inseln heimische hämorrhagische Diathese konstitutionelle Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) (13-15) genannt, weil dieses Blutungsübel pathogenetisch im wesentlichen auf einer erblichen Thrombocyten-schädigung (neben Gefäßstörungen) beruht.

Die erste große Untersuchung (1932) von v. Willebrand und Jürgens auf den Ålands-Inseln hat den Nachweis der Erbllichkeit der Thrombopathie erbracht (13-15). Seitdem sind die Blutersippen von Jürgens gemeinsam mit finnischen Ärzten (Forsius, Forsell, Wegelius, Eriksson) wiederholt mit den jeweilig neuesten Testmethoden untersucht worden. Seit einigen Jahren habe ich mich insbesondere mit der genetischen Analyse der Bluter auf Åland beschäftigt. Die Familien sind vielfach nahezu vollständig erfaßt und bis in die jüngsten Generationen durchuntersucht worden. Mehrere neue Familien sind hinzugekommen (1-5, 10).

Wir kennen jetzt sechs große Familienverbände auf Åland, die sich aus zahlreichen Einzelfamilien zusammensetzen. Bisher konnten rund 120 Personen in vielen

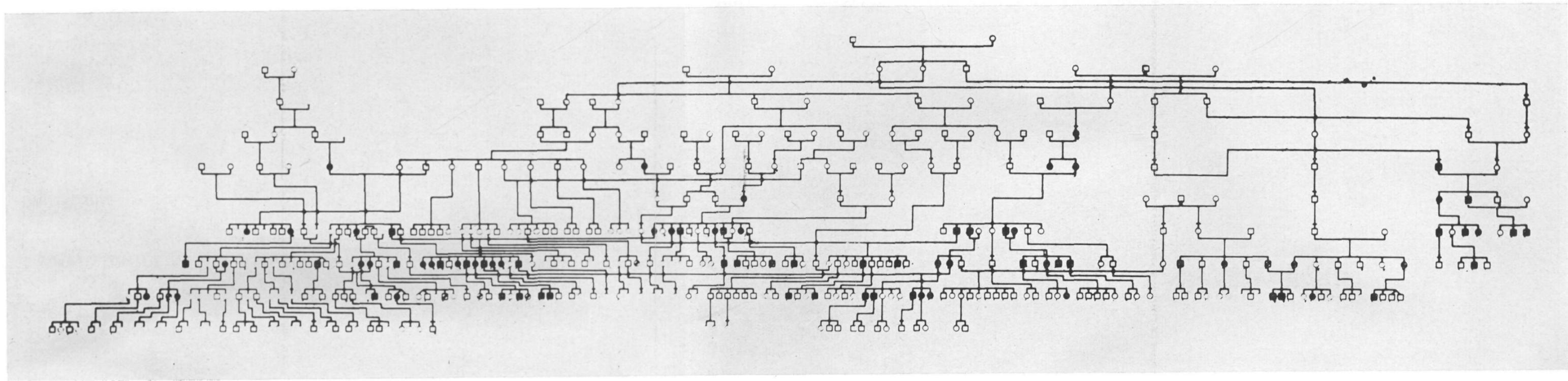


Abb. 1. Familien mit Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) auf den Ålands-Inseln (Finnland)

Fällen wiederholt untersucht werden, die Blutungserscheinungen im Sinne der Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) aufwiesen. Eine weitere große Familie fanden wir im vergangenen Jahr, die unser finnischer Mitarbeiter Eriksson inzwischen eingehend durchforscht und bislang 42 Bluter untersucht hat (Abb. 1).

Bei allen diesen mehr als 160 Kranken stehen Haut- und Schleimhautblutungen im Vordergrund der klinischen Erscheinungen und hier insbesondere Nasenblutungen, die bei einigen Patienten zum Verblutungstod geführt haben. Bei Frauen und Mädchen können die Menses verlängert und verstärkt sein, müssen es aber nicht. Menstruationsblutungen wie auch Nachgeburtsblutungen können tödlich enden. Ulcus- und Darmblutungen sind nicht selten.

Hämatologisch weisen die Åland-Bluter u. a. stets eine normale Thrombocytenzahl auf bei mehr oder weniger, z.T. extrem langer Blutungszeit und normaler oder gering verlängerter Spontangerinnungszeit. Der Prothrombinkonsumtionstest kann stark positiv sein. Bei einer Anzahl von Patienten zeigt sich eine verzögerte Thromboplastinaktivierung durch Patiententhrombocyten im Thrombokinaselblungstest.

Der Faktor IX - Gehalt ist bei den Åland-Blutern normal. Wir haben nun bei unseren neueren Untersuchungen im Jahre 1957 bei einigen Patienten einen Mangel an Faktor VIII (AHG) von 10 bis 70% der Norm feststellen können (6). Die im Frühjahr 1958 erfolgte Nachuntersuchung mit Hilfe des verbesserten Plättchenfunktionstests nach *Biggs* bestätigte erneut bei einigen Patienten den positiven Ausfall des Thromboplastingenerationstests (7, 8). Dieser neue zweifellos zusätzlich wichtige Befund erklärt aber nicht ohne weiteres die für die Thrombopathie charakteristisch verlängerte Blutungszeit. Wir erinnern daran, daß im Gegensatz hierzu bei der Hämophilie mit extrem niedrigem Faktor VIII-Gehalt die Blutungszeit normal ist. Ueber die Rolle des Faktor VIII-Mangels in der Pathogenese der Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens), bei der die Störung der Thrombocytenfunktion ein wichtiges Merkmal ist, besteht noch keine Klarheit. Es soll noch hinzugefügt werden, daß die Blutungszeit und der Ausfall der Gerinnungstests bei den wiederholten Untersuchungen bei ein und demselben Patienten starken Schwankungen unterliegen können. Dies gilt auch für die Gefäßphänomene (Rumpel-Leede, Kneifversuch nach Jürgens).

Neueste noch in Gang befindliche Untersuchungen über die Ultrastruktur der Thrombocyten (8, 11) haben zu folgenden Ergebnissen geführt. Von 6 Patienten aus einer von uns vielfach untersuchten, besonders belasteten Familie mit erblicher Thrombopathie auf den Åland-Inseln und von 8 Kontrollen wurde eine reine Fraktion aus unbeschädigten Thrombocyten hergestellt und mit der Ultrafeinschnittmethode elektronenmikroskopisch untersucht. Dabei zeigt sich bei den Thrombocyten der Patienten mit erblicher Thrombopathie eine geringe Anisozytose mit vielen Mikroplättchen und einigen Riesenplättchen. Die Zellmembran der Thrombocyten ist intakt. Das sog. Granulomererweist sich als am schwersten verändert. Die ovalen Granula sind kleiner als in den Kontrollfällen. Es finden sich Granula in Gestalt eines Trommelschlegels. Mitochondrien sind nur selten nachweisbar.

Gegenüber den Kontrollfällen scheinen in der Tat bemerkenswerte Veränderungen an den Thrombocyten bei erblicher Thrombopathie vorzukommen.

Durch die langjährigen Untersuchungen auf den Ålands-Inseln konnte die Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) in einigen Familien in fünf aufeinander folgenden Generationen verfolgt werden. Die bisher über 160 erfaßten Bluter verteilen sich in nahezu gleichen Teilen auf das männliche und weibliche Geschlecht. Damit ist die autosomale Vererbung dieser Diathese sichergestellt.

Die Ålands-Inseln stellen ein Isolat dar, wenigstens gilt dies für die Vergangenheit. Ein hoher Prozentsatz von Ehen unter Blutsverwandten war zu erwarten. Durch die eingehende genealogische Erforschung der Vorfahrenschaft unserer Familien, wobei rund 1000 Vorfahren an Hand der Kirchenbücher bis in das 18. Jahrhundert zurückverfolgt werden konnten, wurde dies bestätigt. Die Anzahl der Verwandten war besonders in früheren Zeiten sehr hoch. Ein recessiver Erbmodus der Thrombopathie erscheint naheliegend. Sieht man aber die Stammbäume durch, dann findet man, daß kranke Kinder in der Regel einen kranken Elter haben. Im Durchschnitt haben etwa die Hälfte der Kinder das Blutungsübel, wenn es bei einem Elter ebenfalls vorhanden ist. Wir kennen auch Familien, in denen beide Eltern das Leiden zeigen. Dementsprechend steigt die Anzahl der kranken Kinder. Um nicht einen latenten Anlageträger zu übersehen, haben wir auch in einigen Familien mit kranken Kindern nicht nur den kranken Elter untersucht, sondern auch den gesunden.

Die Expressivität der Thrombopathie auf Åland kann innerhalb derselben Familie stark schwanken. Neben Kranken mit schweren hämorrhagischen Erscheinungen trifft man auch solche mit geringeren an. Zwischen den beiden Geschlechtern ist ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des Schweregrades der Hämorrhagien nicht zu bemerken. Die Penetranz der Thrombopathie ist hoch, das Blutungsleiden manifestiert sich ziemlich regelmäßig.

Die erbbiologische Analyse unserer Blutungsfamilien ergibt eine autosomal einfach-dominante Vererbung der åländischen Thrombopathie. Wenn man von der Vorstellung ausgeht, daß der Ablauf der normalen Blutgerinnung von einer Genwirkkette gesteuert wird und die verschiedenen hämorrhagischen Diathesen durch Mutation der genabhängigen normalen Gerinnungsfaktoren entstehen, ist die Annahme berechtigt, daß die genbedingte normale Thrombocytenfunktion in gleicher Weise durch Mutation eine Störung erfährt und somit die Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) hervorruft (9, 10). Der bei der Thrombopathie außerdem beobachtete genbedingte Faktor VIII – Mangel, der offenbar in der Pathogenese dieses Blutungsübels eine Rolle spielt, ist ebenfalls mutativ entstanden zu denken.

### Schrifttum

1. JÜRGENS, R.: Die erblichen Thrombopathien. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk*, 53, 795 (1937).
2. JÜRGENS, R.: Ulteriori ricerche sulla trombopatia costituzionale (v. WILLEBRAND-JÜRGENS) nelle isole Aaland. *Il Progresso Medico* 6, 11 (1950).
3. JÜRGENS, R. und Forsius, H.: Untersuchungen über die konstitutionelle Thrombopathie (v. WILLEBRAND-JÜRGENS) auf den Ålands-Inseln. *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, 1248.

4. JÜRGENS, R.: Pathophysiologie und Klinik der Thrombopathien. In: Hämorrh. Diathesen, Wien. Springer 1955, S. 4.
5. JÜRGENS, R.: Hereditäre Thrombopathien. V. Kongr. Europ. Ges. Hämatol. Sept. 1955. Herausg. H. Begemann, Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer, 1956, S. 396.
6. JÜRGENS, R., LEHMANN, W., WEGELIUS, O., ERIKSSON, A. W. und HIEPLER, E.: Mitteilung über den Mangel an antihämophilen Globulin (Faktor VIII) bei der Aaländischen Thrombopathie. (v. WILLEBRAND- JÜRGENS) *Thromb. Diath. haem.*, 1, 257 (1957).
7. JÜRGENS, R. und HIEPLER, E.: Zur Methode des Thromboplastin-Generationstestes an Thrombocyten bei erblicher Thrombopathie. 64. Tagung der Deutsch. Ges. f. innere Medizin, Wiesbaden, 1958, im Druck.
8. JÜRGENS, R. und SCHULZ, H.: Thrombocytenfunktionsbestimmungen mit Sequestren. Die Ultrastruktur der Thrombocyten. VII. Kongress der Internat. Ges. f. Hämatologie, Rom, 1958, im Druck.
9. LEHMANN, W.: Bemerkungen zur Genetik der hämorrhagischen Diathesen. In: JÜRGENS R. und DEUTSCH E., Hämorrhagische Diathesen. Wiener Syposium. Wien: Springer 1955, S. 114.
10. LEHMANN, W.: Die Genetik der hämorrhagischen Diathesen. V. Kongreß d. Europ. Ges. f. Hämatologie. Herausgeb. v. W. Begemann. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956, S. 364.
11. SCHULZ, H., JÜRGENS, R. und HIEPLER, E.: Die Ultrastruktur der Thrombozyten bei Konstitutioneller Thrombopathie (v. WILLEBRAND-JÜRGENS) mit einem Beitrag zur Orthologie der Thrombozyten. *Thromb. Diath. haem.*, 2, 300 (1958).
12. v. WILLEBRAND, E.: *Finska Läk. sällsk. handl.* 68, 77 (1926).
13. v. WILLEBRAND, E. und JÜRGENS, R.: Ueber eine neue Bluterkrankheit, die konstitutionelle Thrombopathie. *Klin. Wschr.*, 12, 414 (1933).
14. v. WILLEBRAND, E. und JÜRGENS, R.: Ueber ein neues vererbbares Blutungsübel: Die konstitutionelle Thrombopathie. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 175, 453 (1933).
15. v. WILLEBRAND, E., JÜRGENS, R. und DAHLBERG, U.: Konstitutionell Trombopatia, an ny ärftlig blödarsjukdom. *Finska Läk. sällsk., handl.*, 76, 193 (1934).

## SOMMARIO

La ricerca bio-ereditaria della trombopatia (von Willebrand-Jürgens) nelle isole Aland ha dimostrato una trasmissione ereditaria dominante-autosomica di questa malattia emorragica. Finora la trombopatia poteva essere seguita nella successione di cinque generazioni. Il gene della trombopatia ha una grande penetranza e la sua espressività cambia. La malattia emorragica si presenta in entrambi i sessi. Recenti ricerche hanno mostrato che un numero di malati, accanto al disturbo della funzione dei trombociti, può presentare anche una certa mancanza del fattore VIII (AHG). Il ruolo della mancanza del fattore VIII nella patogenesi della trombopatia (von Willebrand-Jürgens) non è ancora chiaro. Recenti ricerche sulla ultra-struttura dei trombociti nei malati aventi la trombopatia di Aland hanno mostrato che i trombociti presentano determinate modificazioni morfologiche che non sussistono nei trombociti dei sani.

## RÉSUMÉ

L'examen bio-héréditaire de la thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) sur les îles Aaland a démontré une transmission héréditaire dominante-autosomale de cette maladie hémorragique. Jusqu'à présent on a pu constater la thrombopathie dans la suite de cinq générations. Le gène de la thrombopathie a une grande pénétrance, son expressivité change. Cette maladie hémorragique atteint les deux sexes. De nouveaux examens ont montré qu'un nombre de malades peut présenter une certaine déficience du facteur VIII (AHG) à côté du trouble de la fonction des thrombocytes. Le rôle de la déficience du facteur VIII dans la pathogénèse de la thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) n'est pas encore éclairci. Les examens les plus récents sur l'ultra-structure des thrombocytes chez des malades ayant la thrombopathie aalandienne ont montré que les thrombocytes subissent certaines modifications morphologiques, qu'on ne constate pas chez les thrombocytes des sains.

## SUMMARY

The heredity investigation on thrombopathia (v. Willebrand-Jürgens) at Aaland-Is. revealed the autosome-dominant inheritance of this blood disorder. Until now, it has been possible to keep watch on thrombopathia for five generations. The penetration of the thrombopathia gene is high, the expressiveness is unsteady. The bleeding tendency occurs in both sexes. On a number of patients, recent investigations have shown, that there can be a certain deficiency of factor VIII (AHG) as well as the functional disorder of thrombocytes. The role of factor VIII deficiency in the pathogenesis of thrombopathia (v. Willerland-Jürgens) is not clear yet. Recent investigations on patients with aalandish thrombopathia have shown certain morphological changes in thrombocytes, not existing in thrombocytes of healthy persons.