Wolfgang Lehmann, Kiel

Erblichkeitsprobleme bei der Blutkoagulierung

Die hervorragende Bedeutung der Erblichkeit für die Aetiologie von Hämorrhagien, die auf einer Störung der Blutkoagulierung beruhen, ist seit langem bekannt. Mit der Entdeckung neuer Gerinnungsfaktoren im vergangenen Jahrzehnt, deren Mangel eine bestimmte, wohldefinierbare hämorrhagische Diathese bewirkt, nimmt das Interesse an der ätiologischen Rolle der Genetik zu. Im klinischen Schrifttum mehren sich die Beobachtungen von Familien mit hämorrhagischen Diathesen. Dabei ergeben sich neue genetische Probleme. Es sollen im folgenden einige hier interessierende Fragen besprochen werden.

Bis vor einigen Jahren galt z. B. die Hämophilie als ein nosologisch einheitliches Krankheitsbild mit geschlechtsgebunden-recessivem Erbgang. Diese Auffassung musste aufgegeben werden, nachdem Koller, Krüsi und Luchsinger (19) 1950 erstmals beobachteten, daß der Gerinnungsdefekt bei hämorrhagischen Diathesen mit geschlechtsgebunden-recessivem Erbgang offenbar nicht einheitlich ist. Es muß vielmehr mit zwei verschiedenen Gerinnungsfaktoren gerechnet werden. Bald danach (1952) haben dies Biggs u. a. (4) sowie Aggeler u. a. (1) bestätigt. Hieraus ergibt sich, daß die bisherige klassische Hämophilie durch den Mangel bzw. das Fehlen zweier verschiedener Gerinnungsfaktoren, die sich qualitativ voneinander unterscheiden, hervorgerufen werden kann. Mit Koller (20, 21) bezeichnet man die auf dem Mangel an Faktor VIII beruhende Hämophilie als Hämophilie A und die durch den Mangel an Faktor IX bedingte als Hämophilie B. Beide Hämophilieformen sind klinisch identisch und werden geschlechtsgebunden-recessiv vererbt. Sie lassen sich nur gerinnungsphysiologisch durch Bestimmung der Gerinnungsfaktoren trennen.

Mit der Differenzierung der Hämophilie in zwei Formen ergibt sich die Frage, in welchem Verhältnis die beiden pathogenen Gene, die der Hämophilie A und B zugrunde liegen, zueinander stehen. Handelt es sich um Allele oder nehmen sie

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

unabhängig voneinander verschiedene Orte im X-Chromosom ein (13, 24, 43). Gegen die Annahme der Allelie lassen sich Gründe anführen. Von Bedeutung sind aber jene Mitteilungen, bei denen das Fehlen beider Faktoren, VIII und IX, bei ein und demselben Kranken festgestellt worden ist (15, 37, 40, 42). Abb. 1. Leider konnte bei diesen Patienten nicht beobachtet werden, ob der Mangel beider Faktoren gemeinsam vererbt wird. Derartige Beobachtungen wären aber sehr wichtig. Jedenfalls spricht viel für die Manifestation der Hämophilie A und B durch 2 Gene an dicht beieinander gelagerten Genorten auf dem X-Chromosom, wofür Vogel (43) die Hypothese der Pseudoallelie heranzieht. In der experimentellen Genetik bezeichnet man Gene, die zwar als Allele imponieren, in Wirklichkeit jedoch nahe beieinander liegende loci einnehmen als Pseudoallele. Ihre Funktion ist zwar

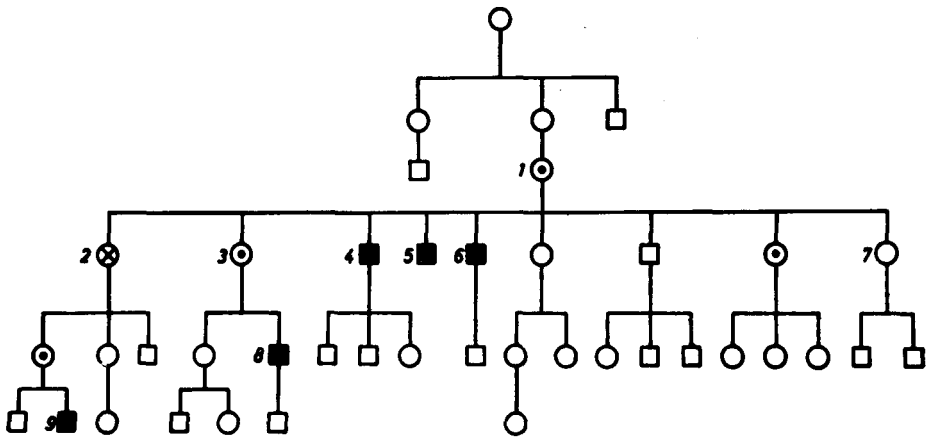

Abb. 1. Faktor VIII - und Faktor IX - Mangel bei ein und derselben Person, Nr. 4 uned 9 der Stammtafel (nach Sjölin)

nicht die gleiche, aber eine doch sehr ähnliche, was für die beiden den Faktor VIII- und IX-Mangel bewirkenden Gene zutreffen würde. Pseudoallele stellt man sich entstanden aus der Duplikation von Genmaterial mit einer Mutation der Funktion vor. Die Hypothese der Pseudoallelie kommt dem vorliegenden Tatbestand am nächsten. Völlige Unabhängigkeit beider Gene ist unwahrscheinlich.

Ein weiteres erbbiologisches Problem bietet die Frage der Erkennung der Konduktorinnen, d. h. der äußerlich gesunden Töchter eines Bluters, die aber Anlageträgerinnen sind. Bereits Schloessmann (35) hatte bei einzelnen Konduktorinnen häufiges Nasenbluten, Menorrhagien oder Ekchymosen beobachtet. Neuere Untersuchungen bei Konduktorinnen ergaben bei einer Anzahl eine gegenüber Normalpersonen statistisch verlängerte Gerinnungszeit (36, 39). Eine aus einer Hämophiliefamilie stammende Frau mit normaler Gerinnungszeit kann aber trotzdem eine Konduktorin sein (36). Merskey und MacFarlane (28, 29) fanden andererseits keine

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

verzögerte Gerinnung bei den von ihnen untersuchten Konduktorinnen. Andere Beobachtungen ergaben eine deutliche Herabsetzung des Prothrombinverbrauches bei einzelnen Konduktorinnen (2, 9, 10, 18, 27). Ueber eine Erniedrigung des Faktor VIII-Gehalts bei vereinzelten Konduktorinnen aus Familien mit Hämophilie A haben Verstraete und Vandenbroucke (41) sowie Margolius und Ratnoff (26) berichtet.

Demgegenüber hat sich bei der umfangreichen und verdienstvollen Neubearbeitung des bekannten Bluterstammes von Tenna von Moor-Jankowski, Truog, Huser und Geiger (30) gezeigt, daß sich «bei 11 sicheren und 32 möglichen Konduktorinnen weder klinisch noch gerinnungsphysiologisch irgendwelche sicheren Anhaltspunkte für eine erhöhte Blutungsbereitschaft, bzw. für einen erniedrigten Faktor IX-Gehalt ergeben». Bei einer möglichen Konduktorin fanden die Autoren (30) einen pathologisch erniedrigten Prothrombinverbrauch bei normalem Faktor VIII- und IX-Gehalt. Möglicherweise handelt es sich um eine z.T. gerinnungsphysiologisch nachweisbare Manifestation des verdeckten hämophilen Gens bei einer Konduktorin.

Hinsichtlich der Frage der Erkennung der Konduktorinnen sind die Auffassungen demnach nicht einheitlich. Immerhin scheinen in manchen Fällen gewisse gerinnungsphysiologische Befunde auf die Konduktoreigenschaft hinzuweisen. Aber auch wenn Hinweise auf die Konduktoreigenschaft bei einer Frau aus einer Bluterfamilie fehlen, so kann sie trotzdem Konduktorin sein. Die Bedeutung der gerinnungsphysiologischen Erkennung einer Konduktorin ist nicht nur ein hämatologisch und genetisch interessantes Problem. Auch für die Eheberatung ist naturgemäß die Erkennung einer Konduktorin vor einer Eheschließung von praktischer Wichtigkeit.

Die seit 1950 in Bewegung geratene Hämophilieforschung hat aber ein anderes genetisches Problem gelöst. Es handelt sich um die Frage der Existenz echter weiblicher Bluter, die aus einer Verbindung einer Konduktorin mit einem Bluter hervorgehen können. Theoretisch ist diese Möglichkeit durchaus gegeben. Bisher war man aber der Meinung, daß das eine Hämophilie bedingende Allel in doppelter Dosis letal wirkt, so daß weibliche Bluter nicht geboren werden (3). Einen Hinweis auf die Lebensfähigkeit weiblicher Bluter hat 1950 Brinkhous (5, 6) bei Kreuzungsversuchen mit hämophilen Hunden gegeben, als es ihm gelang, homozygote hämophile Hündinnen zu züchten und am Leben zu erhalten. In dem umfangreichen älteren Schrifttum über Hämophiliefamilien wird zwar von blutenden Frauen berichtet, die man wegen der klinischen Erscheinungen als echte Bluterinnen angesehen hat. Der exakte gerinnungsphysiologische Nachweis von echten weiblichen Blutern mit Hämophilie A ist aber in einigen Fällen erst in den letzten Jahren erbracht worden (17, 28, 31). Die Hypothese der Lebensunfähigkeit homozygoter weiblicher Bluter kann also aufgegeben werden (Abb. 2).

Es ist notwendig, darauf aufmerksam zu machen, daß ein Faktor VIII- oder IX-Mangel bei Frauen nicht von vornherein die Diagnose einer weiblichen Hämophilie sichert. Im Schrifttum finden sich nämlich Beobachtungen von angeblichen weiblichen Blutern. Die Diagnose einer echten weiblichen Hämophilie muß durch die Familienuntersuchung mit männlichen Blutern und typischem Erbgang gesichert sein.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

Bereits Bauer und Schloessmann war es aufgefallen, daß die Schwere der hämophilen Erscheinungen wohl bei den Blutern in ein und derselben Familie sehr ähnlich ist, daß sie aber interfamiliär schwanken kann. Mit Hilfe quantitativer Bestimmungen des Faktor VIII– bzw. IX – Gehalts hat man in der Tat eine ziemliche Konstanz des Grades der Verminderung der Faktoren VIII- bzw. IX in ein und derselben Familie festgestellt. Bei den Blutern von Tenna z. B. beträgt der Faktor IX- Gehalt 2, 5-6% der Norm (30). Diese Verminderung entspricht der mittelschweren Form

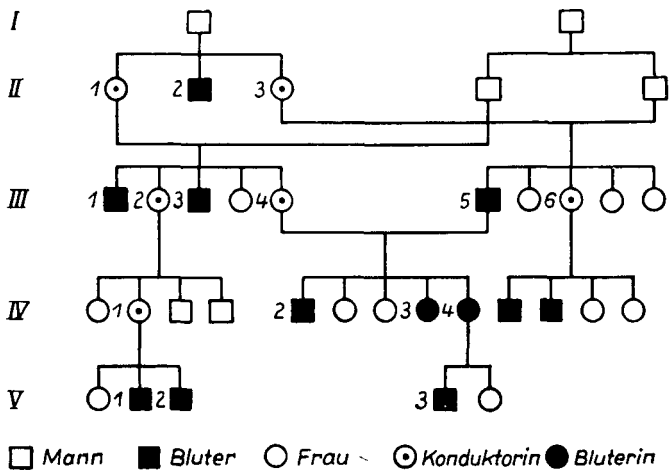

Abb. 2. Weibline Hämophilie A (nach Pola und Svojitka)

der Hämophilie B. Bei Blutern im Bluterstammbaum von Wald (Züricher Oberland) mit Hämophilie A liegt der Faktor VIII- Mangel unter 1% der Norm. Hier handelt es sich um eine ausgesprochen schwere Form der Hämophilie A. Die Bluter des Bluterstammbaumes von Ober-Aegeri wiesen eine leichte Form der Hämophilie A auf (14). Weitere Beispiele ließen sich anfügen.

Innerhalb derselben Bluterfamilie ist also der Grad der Verminderung des Faktor VIII – bzw. IX – Gehalts konstant. Somit ergeben sich für die Hämophilie Familientypen. Diese Quantitätsunterschiede der Verminderung des Gehalts an Faktor VIII bzw. IX in den verschiedenen Bluterfamilien führen Brinkhous u. a. (7, 8) auf eine Serie von Allelen zurück. Die Autoren nahmen dies für den Faktor VIII an. Dieselbe Annahme machen Moor-Jankowski, Truog und Huser (30) hinsichtlich der Bluter von Tenna mit Hämophilie B. Gegen die Hypothese von Brinkhous haben neuerdings Fischer, Landbeck und Lenz (11) Einwendungen auf Grund von vergleichenden Bestimmungen des Faktors VIII im männlichen und weiblichen Geschlecht erhoben. Sie fanden nämlich eine Uebereinstimmung der Mittelwerte und Streuung der Faktor VIII – Aktivität bei normalen Knaben und Mädchen. Diese Feststellungen lassen sich jedoch mit der Vorstellung von Brinkhous einer Abhängigkeit der

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

normalen Streuung der Faktor VIII-Aktivität von einer X- chromosalen Allelenreihe nicht vereinbaren.

Wie aus den Beobachtungen im Bluterstamm von Tenna hervorgeht (16), findet sich zwar, wie erwähnt, eine Konstanz der gerinnungsphysiologischen Befunde bei den Blutern, jedoch bestehen recht unterschiedliche klinische Krankheitsbilder. Im ganzen gesehen handelt es sich bei diesem Bluterstamm um die mittelschwere Form der Hämophilie B, aber die Art der klinischen Erscheinungen kann beträchtliche Unterschiede bei den Blutern zeigen. Es fanden sich Bluter mit den üblichen Blutungsarten, aber auch solche, die zwar erhebliche Blutungserscheinungen hatten, bei denen jedoch die eine oder andere typische hämophile Blutungsart, wie z. B. Nasenbluten oder Blutungen aus dem Mund und Suffusionen vermißt wurden. Trotz des relativ niedrigen und gleichbleibenden Faktor IX – Gehalts bei den Blutern von Tenna besteht nicht in allen Fällen eine Parallelität zwischen dem verminderten Faktor IX – Gehalt und der Manifestation der hämophilen Erscheinungen. Die Autoren (16) erklären diese Unterschiede nicht durch Umweltverhältnisse, vielmehr durch konstitutionelle Differenzen, weil die Bluter teilweise nur sehr weit entfernt verwandt sind, und deshalb das genetische Milieu zum Teil sicher sehr verschieden ist.

Die Untersuchungen über die Fertilität im Bluterstamm von Tenna (34) haben im übrigen ein bemerkenswertes Ergebnis gehabt, weshalb kurz daraufhin gewiesen werden soll. Die genealogische Untersuchung dieses berühmten Bluterstammes umfaßt 11 Generationen mit 3086 Nachkommen der Eltern des ersten bekannten Bluters von Tenna. Es zeigte sich, daß der Fortpflanzungsnachteil der Bluter relativ gering gewesen ist. Der hierdurch bedingte Verlust an Hämophiliegenen wurde nämlich durch eine erhöhte Kinderzahl der Konduktorinnen ausgeglichen, und zwar besonders durch einen Teil der Blutermütter.

Zu den Gerinnungsfaktoren der Vorphase der Blutkoagulierung gehören noch einige andere Faktoren, wie z. B. die Plasma-Thrombokinase-Vorstufe, kurz PTA. Die auf einem Mangel an PTA beruhende Gerinnungsstörung unterscheidet sich klinisch und erbbiologisch von der Hämophilie. Beim PTA-Mangel ist die Blutungsneigung sehr viel geringer, Gelenkblutungen sind selten bzw. werden vermißt, auch ist die Gerinnungszeit nur wenig verlängert. Diese hämorrhagische Diathese kommt bei Männern und Frauen vor. Der PTA-Mangel wird ganz im Gegensatz zur Hämophilie autosomal-dominant vererbt (12, 32, 33).

Weitere hierher gehörige Gerinnungsfaktoren bei der Bildung der Thrombokinase sind die vierte und fünfte Plasma-Thrombokinase-Komponente. Letztere wird als Hageman-Faktor bezeichnet (25). Es liegen bislang nur wenige Familienuntersuchungen über den kongenitalen Hageman-Faktormangel vor, sodaß über den Erbgang noch nichts Endgültiges gesagt werden kann. Er scheint sich autosomal-recessiv bzw. geschlechtsgebunden-recessiv zu vererben (25, 38) Abb. 3.

Mit dem Fortschreiten und der Vervollkommnung der gerinnungsphysiologischen Untersuchungsmethoden gelingt es, die den hämorrhagischen Diathesen zugrundeliegenden Gerinnungsfaktoren quantitativ ziemlich genau zu bestimmen. Es wurde

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

bereits bei der Hämophilie erwähnt, daß die quantitative Bestimmung des Faktor VIII – bzw. IX – Gehalts die Aufstellung von Familientypen gestattet. Mir erscheinen nun jene Beobachtungen in Familien genetisch bedeutsam, in denen sich neben Kranken mit klinisch ausgesprochenen Blutungserscheinungen und einem deutlich erniedrigten Gehalt eines Gerinnungsfaktors, der die betreffende hämorrhagische Diathese bedingt, auch gesunde Familienangehörige ohne jegliche Blutungsneigung

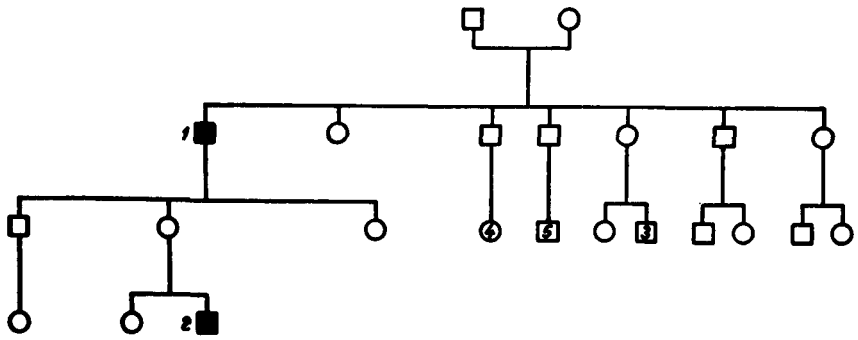

Abb. 3. Familie mit Hageman-Faktor-Mangel (nach Sköld)

finden, bei denen aber die quantitative Bestimmung des betreffenden Gerinnungsfaktors eine mehr oder weniger erhebliche Verminderung ergibt. Dies soll an neueren Untersuchungen von Koller, Bachmann und Zollinger (22) am Stuart-Prower-Faktor- und Faktor VII-Mangel aufgezeigt werden.

Die Autoren konnten klinisch und gerinnungsphysiologisch je eine große Familie mit einer hämorrhagischen Diathese untersuchen, die durch eine Verminderung oder das Fehlen des Stuart-Prower-Faktors bzw. des Faktors VII entsteht. Es handelt sich um Diathesen, die schwere Blutungserscheinungen machen können und sich klinisch von der Hämophilie nicht unterscheiden, jedoch genetisch, wie wir noch hören werden.

Der Stuart-Prower-Faktor ist bei der raschen Umwandlung von Prothrombin in Thrombin in Gegenwart von Gewebsthrombokinasen, aber auch bei der Bildung der Blutthrombokinase notwendig, während der Faktor VII den Faktoren des Quick'schen Prothrombinkomplexes zuzuzählen ist.

Die auf dem Mangel des Stuart-Prower-Faktors beruhende Diathese ist ein seltenes Blutungsübel, das genetisch bislang noch ungenügend erforscht ist. Die Probandin der von Koller, Bachmann und Zollinger (22) untersuchten Familie bekam bereits 5 Tage nach der Geburt schwerste Blutungen aus Darm und Vagina. Die Quickzeit war extrem verlängert. Die Behandlung der Probandin mit Vitamin K 1 war völlig erfolglos. Es gelang, nur durch Bluttransfusionen die Blutungen zum Stillstand zu bringen, die aber bei der Patientin stets 6-8 Tage nach einer Transfusion wieder

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

begannen. Die Patientin starb im Alter von 1½ Jahren trotz Verabreichung von über 70 Transfusionen (Abb. 4).

Die Untersuchung der Familie hatte folgendes Ergebnis. Die Eltern der Probandin sind blutsverwandt. Die Untersuchung des Plasmas ergab bei beiden Eltern einen verminderten Stuart-Prower-Faktor-Gehalt. Klinisch sind sie gesund und frei von Blutungserscheinungen. Untersucht wurden ferner insgesamt 60 Verwandte

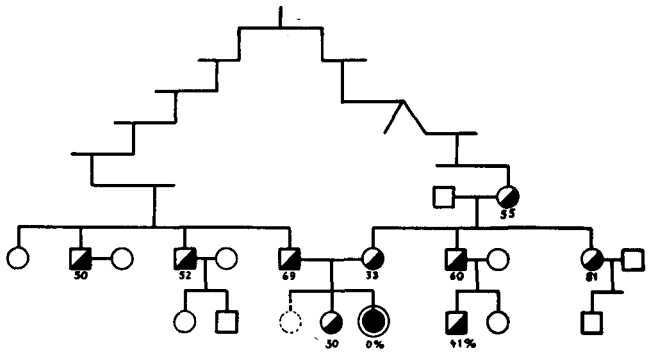

Abb. 4. Ausschnitt aus einer Familie mit Stuart-Prower-Faktor-Mangel (nach Koller, Bachmann und Zollinger)

der Probandin. Koller, Bachmann und Zollinger konnten auf Grund der Blutuntersuchungen die 61 erfaßten Personen in dieser Familie in drei Gruppen einteilen:

1. Eine große Gruppe von Personen ist klinisch gesund und hat einen normalen Stuart-Prower-Gehalt von 70 bis 100%.

2. Eine Gruppe von elf Personen ist klinisch durchweg gesund, hat jedoch einen deutlich verminderten Stuart-Prower-Gehalt von rund 50% mit einer Streuung der Werte bis ± 20%.

3. Die Probandin mit schwersten hämorrhagischen Erscheinungen wies eine Stuart-Prower-Konzentration von unter 1% auf.

Wichtig ist vor allem das Verhalten der 11 Personen der 2. Gruppe, die keine Blutungsneigung erkennen ließen, aber einen verminderten Stuart-Prower-Faktor. Vater, Mutter und Schwester der Probandin, weiterhin Geschwister des Vaters und der Mutter sowie die Großmutter mütterlicherseits gehören in diese Gruppe.

In der anderen von Koller, Bachmann und Zollinger untersuchten Familie mit kongenitalem Faktor VII – Mangel sind die Eltern der jetzt 1 Jahr alten Probandin gleichfalls blutsverwandt. Bisher haben die Autoren über 100 Personen dieser Familie klinisch und gerinnungsphysiologisch untersuchen können. Auf Grund der klinischen und gerinnungsphysiologischen Befunde lassen sich die untersuchten Personen wie bei der Familie mit Stuart-Prower-Faktor-Mangel in drei Gruppen einteilen: klinisch und gerinnungsphysiologisch gesunde und normale Personen, klinisch

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

gesunde Personen, aber mit Verminderung an Faktor VII – Gehalt und klinisch kranke Probandin mit extremem Mangel an Faktor VII. Im einzelnen hatte die kranke Probandin vier lebende Geschwister, von denen zwei eine normale und zwei eine verminderte Faktor VII – Konzentration aufwiesen. Ein Bruder starb 1950 an schweren Blutungen. Vater und Mutter, klinisch ohne Blutungstendenz, haben aber einen deutlich erniedrigten Faktor VII – Gehalt. Bei den 6 Geschwistern der Mutter

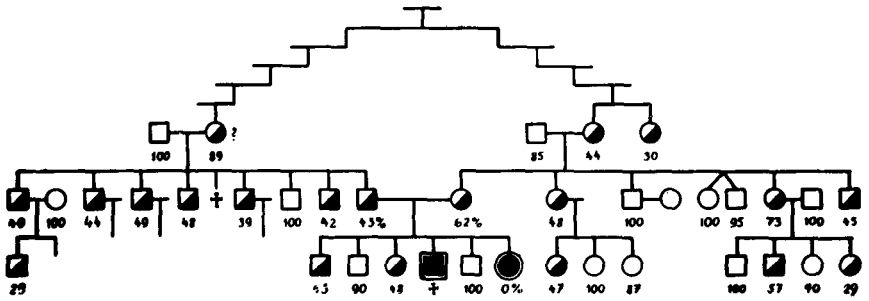

Abb. 5. Ausschnitt aus einer Familie mit Faktor VII - Mangel (nach Koller, Bachmann und Zollinger)

konnte bei 3 ein normaler, bei 3 ein verminderter Faktor VII – Gehalt festgestellt werden. Bei 6 von den sieben Geschwistern des Vaters fand sich ein verminderter Faktor VII – Gehalt und bei einem ein normaler. Schließlich wies die Großmutter mütterlicherseits und ihre einzige noch lebende Schwester einen verminderten Faktor VII – Gehalt auf (Abb. 5).

Welche Schlüsse können aus diesen Untersuchungen an Familien mit Stuart-Prower-Faktor bzw. Faktor VII – Mangel gezogen werden? Beide Blutungsübel kommen im männlichen und weiblichen Geschlecht vor, wie sich auch aus den Fällen der Literatur ergibt. Autosomale Vererbung ist anzunehmen, wodurch sich diese Diathesen von der Hämophilie unterscheiden. Die Seltenheit dieser Diathesen sowie die Blutsverwandtschaft der Probandeneltern spricht für Recessivität. Wichtig ist vor allem das Vorkommen von Personen ohne klinische Blutungstendenz, aber mit vermindertem Gehalt der beiden Faktoren. Es ist dabei zu beachten, daß sich diese Personen mit einer Verminderung von Stuart-Prower-Faktor bzw. Faktor VII auf rund 50% ohne gleitenden Uebergang von den beiden anderen Gruppen mit klinisch kranken Personen und einem Faktoren – Gehalt von 0-1% und den klinisch und gerinnungsphysiologisch völlig normalen Personen abheben. Koller, Bachmann und Zollinger legen ihre Befunde folgendermaßen aus: Die pathologische Erbanlage ist bei den manifesten Blutern in homozygotem Zustand vorhanden, die Personen in der Zwischengruppe mit einer Faktorenverminderung auf rund 50% der Norm sind als Heterozygote anzusehen, und die klinisch gesunden Personen mit normalem Faktorengehalt von 70 bis 100% sind genotypisch die homozygot Normalen.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

Bedeutsam ist also bei diesen Untersuchungen, weshalb sie von mir besonders herausgestellt worden sind, daß hier das Ideal einer genetischen Analyse bei einem erblichen Leiden verwirklicht werden konnte. Mittels exakter quantitativer Bestimmung des Gehalts an Gerinnungsfaktoren bei den verschiedenen Personen in einer Familie ergeben sich Anhaltspunkte bezüglich der Manifestation einer krankhaften Erbanlage, wobei sich bei diesen beiden hämorrhagischen Diathesen die Heterozygoten klar herausheben lassen und eine Zwischenstellung mit Verminderung der Gerinnungsfaktoren auf rund 50% der Norm zwischen den homozygot Kranken und den homozygot Normalen einnehmen.

Diese Beipiele aus der hämatologischen Forschung der letzten Jahre über die Blutkoagulierung sollten auf genetische Probleme hinweisen, die gelöst sind, oder deren Lösung anzustreben ist. Kliniker und Genetiker sollten hierbei eng zusammenarbeiten.

Literatur

1. Aggeler, P. M., White, S.G., Glendening, M. B., Page, E. W., Leake, T. B. and Baters, G.: Plasma Thromboplastin Component (PTC) Deficiency. A new disease resembling hemophilia. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 76, 692 (1952).
2. Andreassen, M.: Haemophili i Danmark. Opera ex Domo Biol. Hered. Hum. Univ. Hafniensis 6, Kopenhagen (1943).
3. Bauer, K. H. und Wehefritz, E.: Gibt es eine Hämophilie beim Weibe. Arch. Gynäk. 121, 462 (1924).
4. Biggs, R., Douglas, A. S., Macfarlane, R. G., Dacie, J. N., Pitney, W. R., Merskey, C. and O'Brien, J. R.: Christmas Disease. Brit. Med. J. II, 1378 (1952).
5. Brinkhous, K. M.: Canine hemophilia. Studies on the inheritance of the disease and the clotting defect. 3rd Internat. Congr. Hematol., Cambridge 1950, S. 439.
6. Brinkhous, K. M. and Graham, J. B.: Hemophilia in a female dog. Science (Lancaster, Pa.), 111, 723 (1950).
7. Brinkhous, K. M., Langdell, R. D., Penick, G. D. and Graham, J. B.: Newer approaches to the study of Hemophilia and hemophiloid states. J. Amer. Med. Assoc., 154, 481 (1954).
8. Brinkhous, K. M. and Graham, J. B.: Hemophilia and the hemophiloid states. Symposium: What is. Hemophilia? Blood, 9, 254 (1954).
9. Deutsch, E.: Die hämophilie-ähnlichen hämorrhagischen Diathesen. Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilkunde. N. F. 5. 553 (1954).
10. Ferlin, A.: Der Wert des Prothrombinkonsumptionstestes für die Erkennung von Hämophilie und Konduktorinnen. Helvet. Chir. Acta, 18, 374 (1951).
11. Fischer, J., Landbeck, G. und Lenz, W.: Vergleichende Bestimmungen des antihämophilen Globulins bei beiden Geschlechtern. Klin. Wschr., 36, 20 (1958).
12. Frick, P. G.: The relative incidence of antihemophilic Globulin, plasma thromboplastin antecedent deficiency. A study of fifty-five cases J. Labor. a. Clin. Med., 43, 864 (1954).
13. Harris, H.: Genetical Aspects of the haemorrhagic diatheses. V. Kongress d. Europ. Ges. f. Hämatologie. Herausg. v. H. Begemann. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1956, S. 357.
14. Hasler, W.: Der Bluterstammbaum von Ober-Ageri mit einer Ergänzung des Stammbaumes vom Züricher Oberland. Arch. Jul. Klaus-Stift., 32, 1 (1957).
15. Hill, J. M. and Speer, R. J.: Combined hemophilia and PTC-Deficiency. Blood, 10, 357 (1955).

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

SOMMARIO

Si parla di problemi genetici connessi con la coagulazione del sangue. Recenti reperti ematologici relativi all'emofilia, come p. es. la differenziazione dell'emofilia in due forme (emofilia A e B), sollevano la questione della posizione dei geni, in relazione gli uni agli altri, che stanno alla base di queste due forme. Si entra anche in merito al problema del riconoscimento delle conduttrici nonchè a quello dell'esistenza di genuini soggetti emofiliaci femminili. Si accenna pure a ulteriori, recenti diatesi emorragiche geneticamente importanti, come la mancanza di PTA e del fattore Hageman. Di particolare interesse bio-ereditario sono vaste ricerche condotte nella Svizzera su famiglie con mancanza del fattore VII ovvero del fattore Stuart-Prower. Queste ricerche hanno mostrato che in tali famiglie, accanto a malati con una mancanza quasi completa di questi fattori, ci sono anche membri di tali famiglie che non mostrano alcuna predisposizione all'emorragia e sono perfettamente sani, ma in cui tuttavia si può dimostrare, quantitativamente, una certa mancanza del fattore VII ovvero del fattore Stuart-Prower. Un terzo gruppo di membri di tali famiglie, poi, sono sani e hanno un normale contenuto di questi fattori coagulanti. Le persone sane con una certa diminuzione del fattore VII ovvero del fattore Stuart-Prower possono essere considerate quali eterozigoti.

RÉSUMÉ

On étudie des problèmes génétiques survenant à l'occasion de la coagulation du sang. De récentes constatations ayant trait à l'hémophilie comme par exemple la différentiation de l'hémophilie en deux formes (hémophilie A et B) soulèvent la question de la relation des gènes qui sont à la base de ces deux formes. Le problème de déceler des conductrices aussi bien que la question de l'existence de vraies hémophilies féminines sont discutés. On fait également allusion à d'autres récentes diathèses hémorragiques qui sont importantes du point de vue génétique comme la déficience de PTA et du facteur Hageman. D'un intérêt spécialement bio-héréditaire sont d'amples examens en Suisse dans des familles où une déficience du facteur VII respectivement du facteur Stuart-Prower est observée. Les examens dans ces familles ont révélé d'une part des membres malades qui font presque absolument défaut de ces facteurs mais d'autre part des membres qui ne montrent aucune prédisposition aux hémorragies étant complètement sains mais qui révèlent une certaine diminuation quantitative du facteur VII respectivement du facteur Stuart-Prower. Un troisième groupe est sain et dispose d'une teneur normale de ces facteurs coagulants. Les personnes saines qui montrent une certaine diminution du facteur VII respectivement du facteur Stuart-Prower peuvent être considérées comme des personnes hétérozygotes.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640

SUMMARY

The Author reports on genetic problems of blood coagulation. Recent haematological reports on haemophilia, as for instance the differentiation of haemophilia into two different types (haemophilia A and B) bring up the question of the interrelations lig between the two genes responsible for the two types. The problem of recognizing female carriers is mentioned as well as the question of existence of female hemoghilian. It is pointed to further recent haemorrhagic diathese of genetic importance, PTA deficiency as well as the Hageman factor deficiency. Comprehensive investigations of factor VII deficiency on families, in Switzerland are of special genetic interest. These investigations have shown, that in those families, patients with complete deficiency of these factors are found, as well as members of the family not showing any haemorrhagic tendency being in complete health, but a quantitative deficiency of factor VII or Stuart-Power factor can be proved. A third group of members of these families is known to be healthy, showing a normal level of these coagulation factors. Healthy persons with a certain deficiency of factor VII or Stuart-Power factor can be regarded as heterozygotes.

Downloaded from https://www.cambridge.org/core. IP address: 18.216.154.7, on 24 Apr 2024 at 21:45:18, subject to the Cambridge Core terms of use, available at https://www.cambridge.org/core/terms. https://doi.org/10.1017/S1120962300026640