

VIII. 257

Bemerkungen zur Blutstillung bei Hämophilie.

Von

Dr. Zoëge v. Manteuffel, Doc. für Chirurgie in Dorpat.

Am 27. October 1892 brachte der Lehrer der Zahntechnik an der Universität, Herr Witas Rhode einen schwächlichen jüdischen Knaben namens Lewi Rohloff zu mir und erzählte mir, dass er vor zwei Tagen dem Knaben den Molaris II sinister inferior extrahirt hätte, wonach eine recht heftige Blutung auftrat, die jedoch nach Tamponade und Kinnbinde stand. Der Knabe wurde mit der Weisung entlassen, sich sofort zu melden, wenn die Blutung wiederkehre. Erst ca. 48 Stunden später jedoch habe er sich wieder vorgestellt mit dem Bescheid, dass er die ganze Zeit geblutet habe. Tamponade mit Eisenchlorid etc. blieben erfolglos — schliesslich stand jedoch die Blutung auf innerliche Darreichung von Antifebrin 1,0, kehrte indess nach einigen Stunden wieder. Erneute Versuche gaben dasselbe Resultat. Inzwischen hatte Herr Witas-Rhode den Knaben als einen Hämophilen wieder erkannt, dem er vor einigen Jahren einen Schneidezahn extrahirt hatte und der danach 16 Tage geblutet hatte. — Aufnahme in das Privatkrankenhaus des Dr. Faure.

Status: 27. October. Der 12jährige blasse Knabe hält sich nur mit Mühe auf den Füßen, klagt über Schwindel, Dunkelwerden vor den Augen. Aus dem Munde tropft helles Blut. Nach Entfernung der Korktamponade und der Blutgerinnsel konnte ich bemerken, dass die Blutung vorwiegend aus dem breit geschwellten Rande der buccalen Gingiva neben der Zahnücke hervorquoll.

Schon vor ca. einem halben Jahr hatte ich bei einem jungen Collegen eine sehr lebhaftige Blutung nach Zahnextraction aus leichter Risswunde des Zahnfleisches beobachtet, die bis zu Ohnmachtsanfällen geführt hatte und auf ~~unsere~~ Mittel nicht stand. Behufs Anästhesirung der sehr schmerzhaften Stelle, die ich mit dem Pacquelin brennen wollte, injicirte ich drei Theilstriche einer 0,5%igen Cocainlösung mittels Pravaz'scher Spritze parenchymatös in die Gingiva und sah die Blutung sofort und

definitiv stehen. Bei diesem Kranken waren keine anamnesticischen Anhaltspunkte zur Supponirung einer Hämophilie gegeben. Die zauberhaft rasche Wirkung jedoch war mir noch in der Erinnerung, und so versuchte ich denn dasselbe Verfahren bei dem hämophilen Rohloff, und in der That stand die Blutung sofort. Da ich jedoch nicht sicher war, die Blutung definitiv gestillt zu haben, consultirte ich Prof. Alex. Schmidt und übermittelte ihm eine Blutprobe. Inzwischen stand die Blutung nach der ersten Cocaininjection sechs Stunden. Ich wiederholte sie dann mit schwächerer Lösung und konnte so den Kranken die ersten 24 Stunden vor irgend erheblichen Blutverlusten bewahren, indem ich, so wie sich wieder etwas Blut zeigte, von neuem injicirte. Letzteres war alle 5 bis 6 Stunden nöthig. Um die mechanische Wirkung der Injection von der medicamentösen zu trennen, versuchte ich, statt Cocain Aqua destillata und $\frac{3}{4}$ % Kochsalzlösung einzuspritzen. Danach kehrte jedesmal die Blutung in 1–2 Stunden wieder. Es sprach somit dieser Versuch dafür, dass die Cocaineinspritzung in doppelter Weise die Gefässe beeinflusse: einmal durch Vermehrung des parenchymatösen Druckes (mechanische Wirkung), dann durch Contraction der Gefässe (medicamentöse Wirkung).

Am folgenden Morgen (am 28. October) erhielt ich von Prof. Alex. Schmidt zwei Fläschchen nebst dem nachstehenden Begleitschreiben: „Ueber die Beschaffenheit des mir zugesandten, vom hämophilen Knaben stammenden Blutes, vermag ich nichts bestimmtes auszusagen, da die Menge (etwa 8–10 ccm) zu einer Untersuchung in Hinsicht auf die einschlägigen Fragen nicht hinreichte. Als ich die Blutprobe erhielt, war die Scheidung zwischen Blutkuchen und Serum bereits eingetreten, und der erstere schloss fast alle rothen Blutkörperchen ein. Sofern also die Hämophilie nicht andere Ursachen hat, sondern mit einer abnormen Beschaffenheit des Blutes zusammenhängen sollte, kann es sich dabei doch nicht um ein gänzliches Fehlen der Muttersubstanzen des Faserstoffes (der Blutglobuline) handeln; ein unternormaler Gehalt an denselben ist natürlich nicht ausgeschlossen, könnte aber nur durch Bestimmung des Fibrinprocentes festgestellt werden.“

Ihr Assistent theilte mir mit, dass das mir übersandte Blut in $4\frac{1}{2}$ Minuten geronnen sei. Nun hatte aber der Knabe bereits zwei Tage lang nicht unbeträchtliche Blutmengen verloren, und nach meinen an vielen verschiedenen gesunden Thieren gesammelten, übrigens auch von anderen gemachten Erfahrungen sind schon mässige Blutverluste von einer Blutveränderung gefolgt, welche sich durch eine ausserordentliche Beschleunigung der Gerinnung kenntlich macht, so dass man es meist mit Momentangerinnungen zu thun hat, oder doch mit solchen Gerinnungen, bei welchen das Blut in wenigen Secunden steif wird; diese Blutveränderung hält meist einige Tage an. Mit Rücksicht auf diese Beobachtung würde demnach eine Gerinnungszeit von $4\frac{1}{2}$ Minuten nach den stattgehabten Blutverlusten als eine abnorm lange erscheinen. Sollten die Blutverluste aber auch bei Ihrem Patienten in relativ derselben Weise gewirkt haben, wie auf unzweifelhaft gesundes Blut, d. h. gerinnungsbeschleunigend, so würde zu schliessen sein, dass das Blut desselben ursprünglich, d. h. unmittelbar nach der Verwundung, ein eminent langsam gerinnendes gewesen sei. Ueber die Berechtigung dieses Schlusses kann indess nur die Erfahrung entscheiden.

Es ist aber weiter zu berücksichtigen, dass die Gerinnung nicht blos abhängig ist von dem Vorhandensein der Globuline im Blute. Zu ihrem Zustandekommen ist erforderlich, dass die Blutflüssigkeit auch noch folgende Bestandtheile gelöst enthält:

1) die von mir Prothrombin genannte unwirksame Vorstufe des Fibrinfermentes;

2) eine Gruppe von in Alkohol und in alkalischen Flüssigkeiten löslichen Stoffen, durch deren Einwirkung auf jene Vorstufe das Ferment abgespalten wird, und

3) die löslichen Blutsalze, welche das an sich in der Blutflüssigkeit lösliche fermentative Umwandlungsproduct der Blutglobuline in die unlösliche Modification, d. h. in Faserstoff überführen.

Es ist leicht zu beweisen, dass die Blutgerinnung trotz des Vorhandenseins der Globuline nicht stattfindet, wenn einer dieser normalen Bestandtheile die Blutflüssigkeit fehlt; genauere Auskünfte darüber werden Sie in meiner Schrift „Zur Blutlehre“, Leipzig bei F. C. W. Vogel 1892, finden. Da das Blut Ihres Patienten doch gerann, so könnte übrigens in dieser Beziehung nicht von einem absoluten, sondern höchstens nur von einem relativen Mangel die Rede sein. Mit Vergnügen würde ich das Blut hämophiler Personen in der angedeuteten Richtung untersuchen, doch wäre dazu ein Quantum von mindesten 50 ccm erforderlich.

Welche Bewandniss es nun auch mit der Blutzusammensetzung der Hämophilen haben mag, in vorliegendem Falle dürfte es im Interesse der Blutstillung von Nutzen sein, die Gerinnungstendenz des Blutes bis zur Herbeiführung von Momentgerinnungen zu steigern. Dies erreiche ich bei gewöhnlichem, gesunden Blute regelmässig durch Hinzufügen einer ganz kleinen Menge jener fermentabsplattend wirkenden, von mir zymoplastische Substanzen genannten Stoffe, über deren Herkunft und Darstellungsweise ich Sie gleichfalls bitten muss, sich in meiner citirten Arbeit zu orientiren.

Ich übersende Ihnen hiermit das bezügliche Präparat in einer Form, welche zugleich als Lösung und als Emulsion bezeichnet werden kann, d. h. der durch Abdampfen erhaltene kleberige Rückstand des alkoholischen Zellenextractes ist mit einem Platinspatel von der Porzellanschale abgeschabt, dann in einem Mörser bei allmählichem Wasserzusatz zu einem dünnen Brei verrieben, und schliesslich die saure Reaction desselben durch vorsichtiges Hinzuträufeln von verdünnter Natronlauge in eine ganz schwach alkalische verwandelt worden, wodurch ein Theil der zymoplastischen Substanzen in Lösung gebracht wird; weiter lösend wirkt die alkalische Blutflüssigkeit selbst. Dieses Präparat, das der Kürze halber als „Zymoplasma“ zu bezeichnen wäre, ist gelb gefärbt. Ich ersuche Sie nun, bevor Sie dasselbe anwenden, ein paar Cubikcentimeter von dem aus der Wunde fliessenden Blute in ein Reagenzglas, in welches Sie vorher zwei bis drei Tropfen dieses Präparates gebracht haben, hinüberzugliessen und einmal zu schütteln. Stellt sich dabei eine eclatante Gerinnungsbeschleunigung heraus, so dürfte das Präparat in derselben Weise auch in der Wunde wirken und dadurch die Blutstillung begünstigen; es würde also das natürliche, dem Blute selbst angehörige Stypticum darstellen. Zugleich würde durch diesen Versuch, im Falle seines Gelingens, bewiesen werden, dass das Blut des Kranken sowohl in bezug auf den Gehalt an Prothrombin, als auch in bezug auf seinen Salzgehalt jedenfalls nicht hochgradig von der Norm abweicht.

Das zweite, mit der farblosen, klaren Flüssigkeit gefüllte Fläschchen enthält eine wässrige Thrombinlösung, deren Wirkung Sie, da es sich um einen ersten Versuch handelt, gleichfalls erproben mögen, vielleicht am besten gleichzeitig mit den zymoplastischen Substanzen. Ich habe ihr ausserdem noch einen Gehalt von 0,75 % Kochsalz gegeben. Doch erwarte ich von diesem Mittel viel weniger, als von dem ersten, weil die Fermentlösung zwar auf das Blut coagulirend wirkt, dasselbe zugleich

aber auch verdünnt, was mir für den beabsichtigten Zweck nicht günstig zu sein scheint, vor allen Dingen aber, weil das Ferment in freiem Zustande in der Blutwärme sehr schnell zerfällt, während die zymoplastischen Substanzen dauernd immer neue Fermentmassen in dem mit ihnen in Berührung kommenden Blute frei machen.“

Die nach Vorschrift von Prof. A. Schmidt mit einigen Tropfen der gelben Flüssigkeit versetzte Blutprobe gerann in circa zehn Secunden, fast momentan, während das unvermischte Blut dazu wiederum $4\frac{1}{2}$ Minuten brauchte. Nachdem ich dann die beiden Mittel versuchsweise bald einzeln, bald zusammen aufgeträufelt und mit Watte vergebens auf die blutende Stelle gebracht hatte, sie vielmehr durch den Blutstrom sofort weggeschwemmt wurden, und nachdem ich noch eine parenchymatöse Injection von Thrombinlösung in die Gingiva ebenfalls vergeblich gemacht hatte, kam ich schliesslich zu folgendem Verfahren: Ich injicirte zuerst Cocain, um die Blutung vorläufig zu stillen und die Wunde der Wirkung der jetzt und in der Folge ausschliesslich in Anwendung gezogenen zymoplastischen Substanz zugänglich zu machen.

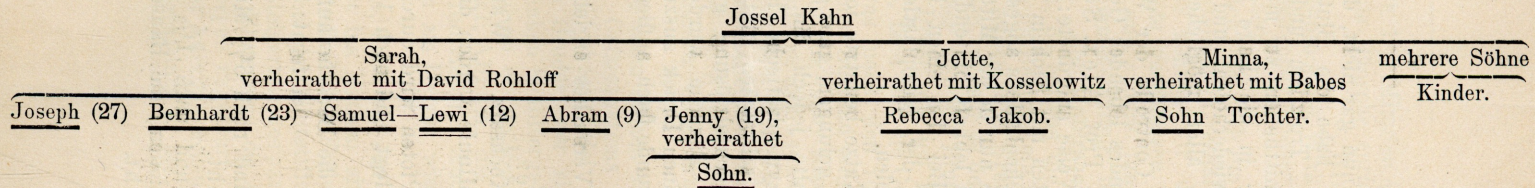
Ein in die Aufschwemmung dieser Substanz getauchtes Wattebäuschchen wurde in die Alveole und auf das Zahnfleisch gedrückt und dort liegen gelassen. Der Bausch haftete bald recht fest. Die Blutung kehrte noch einige male, aber stets spärlich und in längeren Intervallen wieder. Schliesslich dehnten sich diese über $18\frac{1}{2}$, dann $22\frac{1}{2}$ Stunden aus, wonach die Blutung definitiv stand. Am 1. November um 1 Uhr nachts, also $23\frac{1}{2}$ Stunden, nachdem das letzt beschriebene Verfahren eingeleitet und 140 Stunden nach der Zahnextraction hatte der Kranke zum letzten mal und ganz spärlich geblutet. Jetzt stand die Blutung und ist überhaupt nicht wiedergekehrt.

Der Knabe hatte in der Zeit, in der er in Behandlung stand, sehr wenig Blut verloren und sich dementsprechend bemerkenswerth erholt, sogar noch bevor die Blutung definitiv stand.

Es war somit gelungen, die Blutung durch Combination der Cocaininjection und der Zymoplasmatamponade zum Stehen zu bringen. Unter Bildung eines festen Gerinnsels und Abschwellung der Gingiva heilte dann die kleine Wunde anstandslos aus. Man könnte nun wohl zweifeln, ob die Blutstillung propter seu post hoc erreicht sei. Demgegenüber will ich erstens anführen, dass der Kranke einer Bluterfamilie (cf. nebenstehende Tabelle) angehörte, von denen z. B. ein Glied (Bernhardt) Wochen lang aus einer kleinen Lippenwunde geblutet hatte. Ferner hatte er selbst schon zweimal sehr beträchtlich geblutet: einmal aus einer Kopfwunde ebenfalls wochenlang (ca. 10 Wochen), dann nach Extraction eines Schneidezahns 15 Tage lang. Hier handelte es sich also sogar um eine wesentlich kleinere Verletzung als im vorliegenden Falle. — Ferner findet sich in den Krankengeschichten von Hämophilen fast stets die Angabe, dass die Blutung erst stand, als das Individuum sich fast verblutet hatte. Gerade das Sinken des Blutdruckes wird als blutstillendes Moment hervorgehoben. In unserem Falle war von einem Sinken des Blutdruckes gar nicht die Rede, im Gegentheil verlor der Kranke im Krankenhaus nur wenig Blut, und hob sich sein Puls und Allgemeinbefinden von Tag zu Tag.

Tabelle.

Stammbaum der Familie Rohloff, die Bluter sind unterstrichen.



Ich verhehle mir nun gar nicht, dass die Behauptung, das eingeschlagene Verfahren habe die Blutung zum Stehen gebracht, nicht einwandfrei ist. Trotzdem und gerade darum glaubte ich meine Beobachtung mittheilen zu müssen, denn ich weiss nicht, ob ich sobald wieder in die Lage komme, an einem Bluter die obigen Versuche zu wiederholen, und glaube doch, dass sie zu Wiederholungen trotz aller möglichen Einwände dringend aufordern.

Zur Stütze und Controlle der Wirkung der zymoplastischen Substanzen auf blutendes lebendes Gewebe machte ich dann noch auf Veranlassung von Prof. Alex. Schmidt Versuche am Thier, die ich in folgender Weise anordnete: Es wurden einer Katze an den beiden Hinterpfoten mit flachem Messerzuge möglichst gleich grosse Scheiben des Zehenballens abgeschnitten, so dass der Schnitt parallel der Oberfläche nur in der Mitte die Haut ganz durchdrang. Es entstanden so zwei lebhaft blutende Flächenwunden vom Querschnitt einer Erbse. Bei der einen Katze verwendete ich nicht neutralisirte Emulsion der zymoplastischen Substanz, ohne irgend eine Wirkung zu erzielen.

Bei der anderen Katze benutzte ich das neutralisirte Präparat. Es war mir hier nicht gelungen, ganz gleich stark blutende Flächen zu erhalten. Ich wählte jedoch die stärker blutende Pfote zur Behandlung mit in zymoplastische Emulsion getauchtem Wattebausch, während die schwächer blutende in gleicher Weise mit einem in $\frac{3}{4}$ %ige Kochsalzlösung getauchten Wattebausch behandelt wurde. Beide Bäusche wurden einfach auf die blutende Stelle gelegt ohne einen Druck auszuüben, und waren gerade so gross, dass sie, der Wunde flach aufliegend, dieselbe allseitig etwas überragten.

Das Resultat des Versuches ergibt sich aus der nachstehenden Zusammenstellung:

Linke Pfote:	Rechte Pfote:
Wattebausch mit Kochsalz.	Wattebausch mit Zymoplasma.

Nach einer Minute werden die Bäusche entfernt:

Blutet.

Blutet ganz wenig.

Die Blutung beider Pfoten wird durch Abwischen angeregt, neue Bäusche werden aufgelegt und nach $1\frac{1}{2}$ Minuten wieder entfernt:

Blutet.

Blutung steht.

Abgewischt wie oben, die Bäusche aufgelegt und nach $1\frac{1}{2}$ Minuten entfernt:

Blutet.

Blutung steht.

Wie oben verfahren und nach $6\frac{1}{2}$ Minuten die Bäusche entfernt:

Blutung steht.

Blutung steht.

Wie oben verfahren und nach $1\frac{1}{2}$ Minuten ($17\frac{1}{2}$ Minuten post operationem) die Bäusche entfernt:

Blutung steht.

Blutung steht.

Wie oben verfahren und nach 1½ Minuten (25 Minuten post operationem) die Bäusche entfernt:

Blutet.

Blutung steht.

Hiernach war eine ausgesprochene Wirkung des Zymoplasmas auf die Blutgerinnung bei parenchymatöser Blutung am lebenden Thiere nicht wohl zu verkennen.

Fragen wir uns schliesslich, wie sich die hier angewandte Blutstillungsmethode zu den Vorstellungen verhält, die über das Wesen der Hämophilie bestehen, so können wir die Acten über diesen Gegenstand durchaus nicht als geschlossen betrachten. Wachsmuth und Heyland, Otto und andere fanden das Blut normal in seiner histologischen Zusammensetzung, und normal, was seine Gerinnungsfähigkeit anlangt. Zur Untersuchung des Blutes war unser Kranker nicht geeignet, da erstens die Blutung vorab stand, und der Blutverlust immerhin im Beginne ein so erheblicher gewesen war, dass es nicht statthaft schien, den Kranken zum Zwecke der Untersuchung bluten zu lassen, wo wir es doch in der Hand hatten, die Blutung zu stillen. Ferner war das Blut nur sehr schwer rein zu erhalten. In der kleinen Probe, die ich Prof. Alex. Schmidt zur Verfügung stellen konnte, fand sich die Gerinnungsgeschwindigkeit gleich der normalen, was nach den vorhergegangenen Blutverlusten den Verdacht auf einen Zustand sehr geringer Gerinnungsgeschwindigkeit vor der Blutung erwecken musste (cfr. oben). Leider finden sich bei den Autoren keine präzisen Angaben darüber, wann die untersuchten Proben dem Kranken entnommen wurden. Doch liegt stets die Wahrscheinlichkeit vor, dass die Kranken schon erheblich geblutet hatten. Jedenfalls dürfte der Beweis, dass das Blut nicht pathologisch verändert ist, noch nicht erbracht sein.

Auf ähnlich unsicheren Füßen stehen die Theorien über die sogenannte Hypoplasie des Gefässsystems (Virchow, Immermann) und die Theorie der Plethora. Bei unserem Kranken war ebenso wenig wie bei seinem Bruder, der sich kürzlich mit einer traumatischen Blutbeule im linken Schultergelenk vorstellte, irgendwie ein plethorischer Zustand zu constatiren. Im Gegentheil sind die Brüder Bernhardt, Lewi, Abram, die ich gesehen habe, alle reducirte, blasse und elende Individuen. Auch von irgend klinisch nachweisbaren Veränderungen am Herzen wie an den Gefässen war nichts zu finden.

Ich erwähnte schon oben, dass wir den Blutdruck in unserem Falle nicht durch Blutverlust ins Extrem sinken sahen, dass vielmehr die Blutstillung bei gewöhnlicher Füllung des Gefässsystems zustande kam. Wir haben bei der Blutstillung durch Cocain eine Contraction der Gefässe und Steigerung des parenchymatösen Druckes zu Wege gebracht und dem Blute eine die Gerinnung befördernde Substanz allerdings extra corpus zugeführt. Wright (ref. Therap. Monatshefte 1892, No. 2) hat kürzlich versucht, durch Einbringen von Fibrinferment und Chlorcalcium in die Blutbahn die Blutung

zu stillen. Ich glaube nach Rücksprache mit Prof. A. Schmidt und nach den Erfahrungen, die mit der Bluttransfusion gemacht sind, dass eine Injection von Fibrinferment, namentlich aber von zymoplastischen Substanzen mindestens als gefährlich, ja bei der fortgesetzten und stets neues Ferment abspaltenden Wirkung der zymoplastischen Substanz geradezu als ganz unberechenbar anzusehen sind. Es genügt aber für die häufigste Quelle der Blutung bei Hämophilen — die Blutung nach Zahnextraction — das angegebene Verfahren. Es beeinflusst die Gefäßwand und die Mischung des der Wunde entströmenden Blutes. An diesen beiden Factoren dürften wohl die pathologischen Veränderungen zu suchen sein, die eben die Dauer der Blutung bei Hämophilie bedingen — wie das ja auch wohl von den meisten angenommen werden dürfte. Dann aber wäre die vorstehend geschilderte Behandlungsmethode als auch mit der Theorie übereinstimmend anzusehen.

