

## Verschiedene Formen der Hämophilie\*

*Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Lauda)*

E. D e u t s c h

Aggeler und Mitarbeiter in San Francisco (4, 131, 132) und MacFarlane und Mitarbeiter in Oxford (14) haben ungefähr zur selben Zeit beobachtet, daß zwei verschiedene Gerinnungsstörungen das typische klinische Bild der Hämophilie bewirken können. Schon einige Jahre vorher haben Koller und Mitarbeiter (61a) sowie Pavlovsky (25) darauf hingewiesen, daß unter Umständen die Mischung zweier hämophiler Blute normal gerinnen kann. Seit diesen Untersuchungen weiß man, daß mindestens 2 verschiedene Gerinnungsstörungen, die nur durch Laboratoriumsmethoden voneinander unterschieden werden können, das klinische Bild der Hämophilie hervorzurufen vermögen. Jede dieser Erkrankungen ist durch das Fehlen eines genau definierten Gerinnungsfaktors bedingt: Bei der klassischen Hämophilie oder Hämophilie A fehlt Faktor VIII, auch als antihämophiles Globulin (AHG, AHF), Plättchen Cofaktor I (Seegers [55]),  $\alpha$ -Prothromboplastin (Fantl [39]) bezeichnet; bei der Hämophilie B, Christmas Disease oder PTC-Mangel fehlt Faktor IX, auch als Christmas-Faktor (14), Plasma-Thromboplastin-Komponente (PTC) (4), Plättchen-Cofaktor II (101),  $\beta$ -Prothromboplastin (39) bezeichnet. Beide Faktoren sind für die normale Bildung der Plasmathrombokinase erforderlich.

Neben diesen beiden Faktoren, dem Faktor V und dem Thrombozytenfaktor 3 beteiligen sich an der Bildung der Blutthrombokinase Kollers Faktor X (34, 35, 60), die Plasma-Thrombokinase-Vorstufe (PTA) (95, 96), die 4. (113) und 5. Plasma-Thrombokinase-Komponente oder Hagemann-Faktor (89). Das Fehlen dieser Faktoren verursacht hämophilie-ähnliche Erkrankungen, die sich jedoch so sehr von dem Bild der klassischen Hämophilie unterscheiden, daß es fraglich erscheint, ob es berechtigt ist, die durch Mangel dieser Faktoren bedingten Krankheitsbilder ebenfalls als Hämophilie zu bezeichnen und mit den Suffixen C, D, usw. zu belegen.

Einer der wichtigsten Unterschiede zwischen Hämophilie A und B einerseits und den anderen Erkrankungen andererseits ist in der Vererbung gelegen. Hämophilie A (8) und B (4, 14, 131, 132) weisen den seit langem bekannten rezessiv-geschlechtsgebundenen Erbgang auf, wobei nur die Männer erkranken, während die Frauen die Krankheit übertragen, ohne in der Regel selbst krank zu sein. Nur homozygote Frauen, also die Töchter aus einer Ehe zwischen einem

\*) Referat, gehalten am 8. Internationalen Kongreß für Kinderheilkunde, Copenhagen, 22. bis 27. Juli 1956.

Bluter und einer Konduktorin, sind selbst manifest krank (53). Vergleicht man das Erscheinungsbild der Hämophilie bei verschiedenen Familien, so ergibt sich, daß die Schwere der Erkrankung innerhalb einer Familie weitgehend konstant ist, so daß familiäre Krankheitstypen entstehen, die durch den Zeitpunkt der ersten Manifestation der Erscheinungen, durch ihre Schwere, oft sogar durch ihre Lokalisation charakterisiert sind (19, 86, 98). Eine quantitative Bestimmung von Faktor VIII bzw. IX ergibt, daß die Verminderung dieser Faktoren innerhalb einer Familie weitgehend gleichbleibend ist. Ihr Ausmaß ist für das Zustandekommen der familiären Krankheitstypen verantwortlich zu machen. Man spricht von einer schweren (klassischen) Hämophilie, wenn die Konzentration von Faktor VIII unter 1% gelegen ist, von einer mäßig schweren bei Werten zwischen 1 und 5%, von einer milden bei Werten bis 15% und einer Subhämophilie bei Werten bis 35% (19). Auch das Verhalten der Konduktorinnen weist von Familie zu Familie gewisse Unterschiede auf: In den Familien mit schwerer Hämophilie ist die Konduktorin meist völlig symptomlos, auch die Menge von Faktor VIII oder IX ist normal. In den Familien mit leichter Hämophilie scheint jedoch die Rezessivität des Gens *h* häufig unvollkommen zu sein (47, 98). In diesen Familien weisen die Konduktorinnen eine gewisse Blutungsneigung auf, meist mit Suffusionen, verstärkten Menstrualblutungen und länger dauernden Blutungen nach Zahnextraktionen. In seltenen Fällen ist bei diesen Konduktorinnen Faktor VIII (36, 47), häufiger in Hämophilie-B-Familien Faktor IX (86) etwas vermindert.

Diese familiären Krankheitstypen kommen dadurch zustande, daß es nicht nur ein normales Gen *H* und ein hämophiles Gen *h* gibt, sondern eine ganze Reihe allerer Gene, welche die verschiedenen Ausprägungen der Verminderung von Faktor VIII bedingen (19, 47, 126). Bei der Hämophilie B besteht analoges Verhalten (86). Hingegen stehen Hämophilie A und B nicht zueinander im Verhältnis der multiplen Allelie, sondern werden durch 2 verschiedene Gene verursacht, die allerdings beide im X Chromosom eng benachbarte Loci einnehmen. Man spricht in solchen Fällen von Pseudoallelie und nimmt an, daß sich das ursprüngliche Gen durch Duplikation von Genmaterial verdoppelt hat, und daß es dann zu einer Mutation der Funktion des neuentstandenen Gens gekommen ist (125, 126). Für die Annahme zweier Gene spricht, daß Patienten beobachtet wurden, denen die Faktoren VIII und IX gleichzeitig fehlten (50, 122, 123). In ihren Familien fanden sich jedoch Angehörige, denen jeweils nur einer der beiden Faktoren fehlte, so daß angenommen werden darf, daß beide Merkmale nicht gemeinsam vererbt werden (38, 123).

Im Gegensatz zu Hämophilie A und B zeigt der PTA-Mangel einen dominanten autosomalen Erbgang mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität des Merkmals, wobei Männer und Frauen manifest erkranken (92, 94, 96). Bezüglich der Vererbung der 4. Plasma-Thromboplastin-Komponente

(113) und des Mangels an Hageman-Faktor (67, 89, 90) sind noch nicht ausreichende Angaben vorhanden, um den Erbgang sicher erkennen zu können. Die Vererbung des Mangels der 4. Plasma-Thrombokinas-Komponente scheint autosomal dominant, die des Mangels an Hageman-Faktor autosomal-rezessiv zu sein.

Neben den familiären Fällen gibt es auch *sporadische* Fälle von Hämophilie A und B, die sich in ihrer klinischen Symptomatologie und ihrer Gerinnungsstörung von den familiären in keiner Weise unterscheiden. Die Familienanamnese ergibt jedoch, daß noch kein derartiger Krankheitsfall in der Familie aufgetreten ist. Es mag sich in solchen Fällen um die Neuentstehung einer Hämophilie handeln, wobei die Mutation wahrscheinlich bei der Mutter des ersten hämophilen Knaben erfolgte. Hierfür spricht, daß häufig in der ersten Generation mehrere Geschwister an Hämophilie erkranken, was nur möglich ist, wenn die Mutation die Mutter betroffen hat (16). Die Mutationsrate wurde von Haldane (nach 48) mit  $3,2 \cdot 10^{-5}$ , von Vogel (125) mit  $2,7 \cdot 10^{-5}$  berechnet. Manchmal kann ein sporadischer Krankheitsfall auch dadurch vorgetäuscht werden, daß in kinderarmen Familien die Erkrankung durch mehrere Generationen hindurch von einer Konduktorin auf die nächste übertragen wurde und männliche Nachkommen, bei denen sich die Erkrankung hätte manifestieren können, fehlten. Die Häufigkeit der sporadischen Fälle ist bei Hämophilie A und B ungefähr gleich und beträgt 25 bis 45%, wie aus Tab. 1 hervorgeht. In dieser Tabelle ist auch die Häufigkeit der Hämophilie B im Vergleich zur Hämophilie A angegeben, wie sie von einer Reihe von Untersuchern gefunden wurde. In unserem eigenen Material beträgt die Häufigkeit der Hämophilie B 26%, und die Häufigkeit der sporadischen Fälle in beiden Typen 42%.

Aus verschiedenen Gründen wäre es sehr wertvoll, wenn es möglich wäre, unter den Töchtern in hämophilen Familien die künftigen Konduktorinnen zu erkennen. Sjølin (103) und Sköld (106) fanden nun tatsächlich bei der Untersuchung einer Gruppe von Konduktorinnen, daß die Gerinnungszeit signifikant länger war als die Gerinnungszeit bei den nicht übertragenden weiblichen Familienmitgliedern, und daß der Prothrombinverbrauch signifikant geringer war. Dennoch reichen die Abweichungen in der Regel nicht aus, um bei einer Einzelperson die Stellung der Diagnose Konduktorin mit Sicherheit zu ermöglichen (42, 57, 69). Nur in seltenen Fällen — wie oben bereits erwähnt — konnte bei Konduktorinnen eine eindeutige Verminderung von Faktor VIII bzw. IX im Thrombokinasbildungstest nachgewiesen werden. Stefanini (116) fand bei Blutern und Überträgerinnen elektrophoretisch einen pathologischen Eiweißkörper, das  $\alpha_x$ -Globulin, und eine Veränderung der Verteilung der Mucoproteine. Diese Veränderungen findet Stefanini allerdings auch bei anderen hämorrhagischen Diathesen.

Tab. 1

Land	Name des Autors	Gesamtzahl der Fälle		Hämophilie A		Hämophilie B		PTA-Mangel	
			davon sporadisch %	Zahl der Fälle	% der Gesamtzahl	davon % sporadisch	Zahl der Fälle	% der Gesamtzahl	Zahl der Fälle
Argentinien	Castex (24)	55	73,5	—	—	—	—	—	—
	Pavlovsky (75)	44	—	35	79,5	—	20,5	—	—
Australien	Fantl (39)	36	—	30	84	—	16	—	—
Belgien	Verstraete (124)	45	—	41	91	—	9	—	—
Dänemark	Sköld (106)	<u>59</u>	<u>33,9</u>	—	—	—	—	—	—
England	Biggs (nach 78)	79	—	73	93	—	7	—	—
England	Mersky (nach 108)	72	39	—	—	—	—	—	—
England	Pitney (78)	25	—	20	80	—	20	—	—
Frankreich	Beaumont (10)	33	46,9	28	85	—	15	—	—
Frankreich	Soulier (108)	102	—	83	81,3	43,8	18,6	52,9	—
	Modtar (70)	115	46,9	—	—	—	—	—	—
Niederlande	den Ortolander (73)	129	—	119	92	—	8	—	—
	Deutsch	<u>81</u>	—	<u>73</u>	<u>90</u>	<u>28</u>	<u>10</u>	<u>25</u>	—
	Koller (59)	58	42,5	43	74	43	26	—	—
	Davidson (28)	47	—	35	74,5	—	25,5	—	—
	Frick (43)	19	—	10	55	—	45	—	—
USA	Hartmann (49)	40	30	—	—	—	—	—	—
USA	Rosenthal (91)	55	—	45	81,8	—	10,9	—	7,3
	Rappaport (89)	<u>38</u>	—	<u>35</u>	<u>86,2</u>	37	<u>10,5</u>	—	<u>2,6</u>
		73	—	62	85	—	12,3	45	2,7
USA		48	—	32	80	—	15	—	5
		40	—	131	81,5	—	18,5	—	—
		162	—	109	—	33	—	22,1	—

\*) Unterstrichene Ziffern bedeuten Anzahl der Familien an Stelle von Anzahl der Fälle.

Es muß betont werden, daß der Nachweis einer Verminderung von Faktor VIII nicht gleichbedeutend mit der Diagnose Hämophilie ist. So wird eine Verminderung von Faktor VIII auf 3 bis 75% (verglichen mit Normalwerten von 60 bis 190%) (68) verbunden mit einer starken Verlängerung der Blutungszeit bei Frauen gefunden, die weder blutende Konduktorinnen noch echte weibliche Bluter sind. Bei genauer Untersuchung der Verwandten dieser Patientinnen konnten auch bei männlichen Familienmitgliedern eine verlängerte Blutungszeit und eine Verminderung von Faktor VIII nachgewiesen werden, so daß die Annahme eines autosomalen Erbganges gerechtfertigt erscheint (5, 26, 62, 68, 72, 82, 99, 106). Das klinische Bild unterscheidet sich von dem der echten Hämophilie dadurch, daß häufiger Petechien, Schleimhautblutungen und Nasenbluten vorkommen als bei der echten Hämophilie, während Gelenkblutungen selten sind, so daß eine gewisse Ähnlichkeit mit der Willebrand-Jürgensschen Erkrankung entsteht. Für dieses Krankheitsbild wird der nicht sehr glücklich gewählte Ausdruck Hämophilia vascularis oder Pseudohämophilie B verwendet. Sjolín und Videbaek konnten eine analoge Gerinnungsstörung mit Mangel an Faktor IX und verlängerter Blutungszeit bei einer Frau beobachten.

Eine Verminderung von Faktor VIII auf 5 bis 10% kann auch bei Patienten mit Parahämophilie (Faktor V-Mangel) gefunden werden (54, 73). Koller spricht in diesen Fällen von Begleithämophilie (58, 73). Dieser zusätzliche Mangel von Faktor VIII beeinflusst das klinische Bild der Parahämophilie nicht wesentlich. Eine analoge Kombination der Verminderung von Faktor IX und VII konnte bei einzelnen Fällen von Hämophilie B beobachtet werden. Bei diesen Patienten sind Prothrombinverbrauch und Thrombokinasbildung mit Patientenserum stark vermindert, die Einstufen-Prothrombin-Bestimmung nach Quick ist verlängert und der Faktor VII ist bei Verwendung der spezifischen Tests auf etwa 50% vermindert (11, 27, 33, 79, 100, 119). In anderen Fällen fehlt der Faktor VII weitgehend und es findet sich gleichzeitig eine geringfügige Verminderung der Thrombokinasbildung mit Patientenserum und eine Verminderung des Prothrombinverbrauches. Diese Fälle wurden irrtümlich dahingehend gedeutet, daß auch Faktor VII für die Bildung der Plasmathrombokinas erforderlich sei (9, 127, 128). Bei reinem Mangel an Faktor VII hingegen sind Thrombokinasbildung und Prothrombinverbrauch normal (6, 46). Nun haben Graham und Hougie (46a, 46b) eine Familie mit einer anscheinend kombinierten Verminderung von Faktor VII und IX eingehend untersucht. Bei den erkrankten Familienmitgliedern fand sich ein niederer Wert für Faktor VII bei Verwendung der spezifischen Methode von Owren und eine deutliche Verminderung des Prothrombinverbrauches und der Thrombokinasbildung mit Patientenserum. Sämtliche Störungen konnten sowohl durch Zusatz von Plasma eines Patienten mit Hämophilie B als auch durch Plasma des Patienten mit

Faktor VII-Mangel von A l e x a n d e r aufgehoben werden. Die Autoren schließen daraus, daß es sich hier um die Verminderung eines einzigen Faktors handeln müsse, den sie als S t u a r t - Faktor bezeichnen. Dieser beeinflußt sowohl die Thrombokinasebildung als auch die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Die Vererbung dieser hämorrhagischen Diathese ist eine inkomplett rezessiv autosomale, so daß auch die heterozygoten Anlageträger erkannt werden können. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß die bisher beschriebenen Fälle mit kombinierter Verminderung von Faktor VII und IX in Wirklichkeit Fälle mit Verminderung des Stuart-Faktors sind. Diese Vielfalt der Kombinationen einer scheinbaren Verminderung von Faktor VII und IX findet vielleicht ihre einfachste Erklärung in der Konzeption S e e g e r s , der annimmt, daß Faktor VII und IX Derivate des Prothrombins sind (7, 101, 102). Nach seiner Anschauung entsteht Faktor VII oder Autoprothrombin I aus Prothrombin unter dem Einfluß von Calcium, Faktor V und Plättchenfaktor 3, während Faktor IX oder Autoprothrombin II ebenfalls aus Prothrombin entsteht, aber unter dem Einfluß von Thrombin und Faktor V. Diese Hypothese läßt die Möglichkeit der Entstehung anderer Derivate bzw. von Mischungen von Derivaten aus Prothrombin durchaus offen.

In diesem Zusammenhang muß noch auf die Bedeutung des Vorkommens von Hemmstoffen bei der Hämophilie eingegangen werden. Es war T o c a n t i n s (117), der nachweisen konnte, daß hämophiles Blut einen Hemmstoff in großer Menge enthält, der an benetzbare Oberflächen leicht absorbiert wird, in Äther löslich und die Gerinnung von Normalplasma in Gefäßen mit benetzbaren Oberflächen zu hindern imstande ist. Dieser Hemmstoff wird als Antikephalin bezeichnet. Nach der Ansicht von T o c a n t i n s (118) ist das Thromboplastinogen bei der Hämophilie A in normaler Menge vorhanden oder sogar vermehrt, aber durch das Antikephalin blockiert und daher unwirksam. Bei der Hämophilie B hingegen soll der Hemmstoff in normaler Menge vorhanden sein und das Thromboplastinogen fehlen. Es ist T o c a n t i n s anscheinend gelungen, nicht nur in vitro, sondern auch in vivo durch Blut, das von nicht therapieresistenten, niemals transfundierten Hämophilen stammte, die Gerinnung von Normalblut zu hemmen (22, 23). Die Ansichten T o c a n t i n s erfuhren durch die Untersuchungen der S e e g e r s c h e n Schule eine Bestätigung. Im Plättchen Cofaktor-Test nach J o h n s o n sind nämlich hämophiles Plasma und Serum nach intensiver Ätherbehandlung genau so wirksam wie Normalplasma (55). Die hemmende Aktivität konnte aus dem Äther wiedergewonnen werden (56). Wir selbst haben mit dem gleichen Test bei Hämophilie B zwei Typen unterscheiden können, nämlich solche, bei denen nach Ätherbehandlung das Plasma voll wirksam wird, und solche, bei denen Ätherbehandlung auf die Plättchen Cofaktor-Aktivität des Plasmas keinen Einfluß hat, und müssen annehmen, daß es zwei verschiedene Formen von Hämophilie B gibt, nämlich mit Mangel an

Faktor IX (Plättchen Cofaktor II) und solche, bei denen dieser verändert und daher unwirksam ist (31). Die Gewinnung des Hemmstoffes aus dem Ätherextrakt eines Plasmas von Patienten mit Hämophilie B wurde bisher noch nicht versucht. Auch F a n t l (40) fand mit Hilfe eines Testes, bei dem ein Immunkörper gegen Faktor IX verwendet wird, 2 Typen der Hämophilie B, nämlich Patienten, in deren Plasma kein Faktor IX enthalten war, und Patienten, in deren Plasma ein als Antigen zwar wirksamer, bei der Gerinnung jedoch unwirksamer, also veränderter Faktor IX ( $\beta$ -Prothromboplastin) nachweisbar war. S p a e t (111) und D e u t s c h (32) haben unabhängig voneinander vergeblich versucht, hämophiles Plasma durch Ätherbehandlung für den Thromboplastin-Generation-Test wirksam zu machen, doch scheint dies jetzt mit einer verfeinerten Technik V e r s t r a e t e (120) gelungen zu sein, wodurch die oben erwähnten Versuche eine weitere Bestätigung erfahren.

S p a e t und G a r n e r (114, 115) haben beobachtet, daß gereinigter Faktor VIII vom Rind in menschliches Oxalatplasma gebracht, schnell inaktiviert wird, während er in Rinderplasma weitgehend stabil ist, und führen diesen Unterschied auf einen Hemmstoff in menschlichem Plasma (AHFI) zurück, der nicht an  $\text{BaSO}_4$  adsorbiert wird, nicht äther-löslich ist und bei  $60^\circ$  in 15 Min. zerstört wird. Er findet sich in großer Menge im Urin. In menschlichem Citratblut dürfte er nicht wirksam sein, so daß dieses stabiler ist bezüglich seines Faktor-VIII-Gehaltes als Oxalatplasma. C h e v a l l i é r und Mitarbeiter (25a) sowie D e u t s c h (32) konnten eine Vermehrung der Antithrombokinese nach L a n c h a n t i n und W a r e in hämophilem Blut nachweisen.

Von dem ätherlöslichen Antikephalin muß ferner ein anderer Hemmstoff strenge getrennt werden, der bei hämophilen Patienten beider Typen nach Behandlung mit Blut- oder Plasmainfusionen oder Plasmafraktionen auftreten kann und spezifisch gegen Faktor VIII oder IX gerichtet ist. Man bezeichnet diese Form der Hämophilie, die eine erworbene Komplikation darstellt, als Hemmkörperhämophilie. Dieser Hemmstoff verhindert die Bildung der Plasmathrombokinese (29) und ist ein Immun-(iso-)antikörper, der in der  $\gamma$ -Globulinfraktion enthalten ist, nicht in Äther gelöst werden kann, mit Ammonsulfat bei 40- bis 50%iger Sättigung gefällt wird und gegen Hitze und Lagerung eine hohe Stabilität aufweist. Bei einem Teil der Patienten mit Hemmkörperhämophilie konnte eine Präzipitationsreaktion zwischen Patientenserum und Faktor VIII nachgewiesen werden. Gelingt der Nachweis der Präzipitation mit Patientenserum nicht, so kann er mit der zonenelektrophoretisch abgetrennten  $\gamma$ -Globulinfraktion positiv sein (133). Hierbei handelt es sich sicher nicht um technische Artefakte, wie von amerikanischen Autoren behauptet wurde (76). Das Blut eines Patienten mit Hemmkörperhämophilie hemmt die Gerinnung von Normalblut in Glasgefäßen je nach dem Titer des Hemmstoffes oft bereits nach Zusatz von nur 5 bis 10% Patientenblut. Klinisch geht das Auftreten des

Hemmstoffes mit einer Erschwerung der bisherigen Symptome einher und stellt eine therapeutisch schwer zu beherrschende Komplikation dar.

Ein ähnlicher Hemmstoff kann als Auto-Antikörper bei Patienten mit schweren Störungen der Eiweißbildung (Lupus erythematoses, chronischer Rheumatismus, Endocarditis lenta, Leberzirrhose, Pemphigus u. a.) sowie bei Frauen nach Graviditäten auftreten, und verursacht bei diesen Patienten eine hämophilie-ähnliche (erworbene) hämorrhagische Diathese.

Die therapieresistente Hämophilie, die nach Bluttransfusionen den erwarteten Erfolg vermissen läßt, ist sehr häufig auf das Vorliegen eines Immun-Hemmstoffes zurückzuführen. Es soll aber nicht behauptet werden, daß dies die einzige Ursache der Therapieresistenz ist. Vielmehr besteht durchaus die Möglichkeit, daß es unter der Therapie auch zu einer Vermehrung des Antikephalins kommen kann, wodurch ebenfalls eine Therapieresistenz bedingt wird.

Hämophilie A und B sind — wie aus den bisherigen Ausführungen hervorgeht — durch Mangel an bestimmten Plasmaeiweißkörpern verursacht, wobei dieser Mangel funktionell durch Blockierung der Aktivatoren durch Hemmstoffe oder effektiv durch Fehlen der Aktivatoren bedingt sein kann. Faktor VIII und IX unterscheiden sich durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften wie Fällbarkeit, Adsorption an verschiedene Adsorbentien, ihre Stabilität bei Lagerung und Temperatureinflüssen sowie durch ihr Vorkommen bzw. Fehlen im Serum und durch ihre Halbwertszeit nach i.v. Applikation. Diese Eigenschaften sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt und den Eigenschaften der übrigen an der Plasma-Thrombokinase-Bildung beteiligten Faktoren gegenübergestellt. Letztere sind noch nicht so gut untersucht wie die beiden erstgenannten, doch reichen die Angaben aus, um die Existenz dieser Faktoren wahrscheinlich zu machen. Welche Aufgabe den einzelnen Faktoren bei der Bildung der Plasmathrombokinase zukommt, und wie sie miteinander reagieren, ist noch nicht bekannt. Keine der bisher aufgestellten Theorien scheint ausreichend bewiesen, so daß hier darauf nicht eingegangen werden soll.

Die *allgemeine klinische Symptomatologie* der Hämophilie A ist wohl bekannt und muß hier nicht diskutiert werden. Das klinische Bild der Hämophilie B ist so ähnlich dem der Hämophilie A, daß eine Unterscheidung auf Grund der Klinik unmöglich ist. Die hämorrhagischen Diathesen, die durch den Mangel der anderen an der Thrombokinasebildung beteiligten Faktoren verursacht sind, unterscheiden sich deutlich von Hämophilie A und B. So sind die Blutungen bei den Patienten mit PTA-Mangel (94 bis 96) und mit Mangel der 4. Plasma-Thromboplastin-Komponente (113) nur geringfügig und treten häufig erst nach Traumen auf. Die Gelenke werden nur selten betroffen. Die Gerinnungszeit ist nur wenig verlängert. Bei Mangel des Hageman-Faktors (der 5. Plasma-Thromboplastin-Komponente) ist die Gerinnungszeit sehr stark — meist über eine Stunde — verlängert, ohne daß es zu spontanen oder traumatisch



Tab. 2

	Faktor VIII (AHG, AHF)	Faktor IX (PTC, Christ- mas Faktor)	Faktor X	PTA	4. Plasma Thrombo- plastin Komponente (PTF-D)	5. Plasma Thrombo- plastin Komponente, Hageman Faktor, PIF-E)
Literaturhinweise	12, 18, 129, 130	2, 3	35	97	113	44, 87, 89
Plasmafraktion nach COHN	I	III, IV/1	—	III, IV/1	III, IV	—
Elektrophorese	$\beta$ -Globulin	$\beta$ -Globulin	—	zwischen $\gamma$ und $\beta$ - Globulin	—	zwischen $\beta$ - und $\gamma$ - Globulin
Molekulargewicht	ca. 200 000	—	—	—	—	—
Stabilität; (Temperatur, Lagerung)	50° 5 Min. 48-49° pH 6,8- 7,6 stabil; trocken 110° 1 Std.	56°, 10 Min. 0° mehrere Wochen	50° zerst. 20° einige Std.	58°, 10 Min. —20°, 4 4 Monate	56° 5 Min. zerst. 20° 1 Woche	70° 10 Min. zerstört 60° 30 Min. 4° 12 Wochen pH 5,0—10,0
Fällung bei pH mit Ammonsulfatsätrigung mit Alkoholsätrigung	5,9—6,4 0—25% 8% —	5,1 45—50% —	— — —	— 25—33% —	— 50% —	5,3 25—33% —
Adsorption an:	0 0 0 0 0	+ + — 0 +	+ + + — —	wenig 0 — — wenig	0 — — — +	0 — — + — —
Eluiert aus Bariumsulfat mit	—	0,14 m Citrat pH 7,8 (Stäule, Susp.)	0,14 m Citrat aus Suspension nicht Säule	3% Citrat	—	—
Enthalten in:	0 +	+ 0	+ 0 0	+ + vermehrt	+ + vermehrt	+ + +
Dauer des Transfusionseffektes	4—24 Stunden	1—3 Wochen	—	1 Woche	einige Stunden	18 Stunden

Zeichenerklärung:

- + vorhanden, bzw. adsorbiert an
- 0 fehlt, nicht adsorbiert an
- keine Angabe

ausgelösten Blutungen käme. Selbst Operationen können ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden (44, 87, 89).

Die Differentialdiagnose der Hämophilie und der hämophilie-ähnlichen Erkrankungen ist also nicht auf Grund der klinischen Symptomatologie allein, sondern nur mit Hilfe einer genauen Analyse der Gerinnungsstörung möglich. Alle Erkrankungen dieser Gruppe sind durch eine mehr oder minder starke Verlängerung der Gerinnungszeit, durch eine Verminderung des Prothrombinverbrauches und infolgedessen durch einen erhöhten Wert für das Prothrombin im Serum bei normaler Prothrombinzeit nach einer Einstufenmethode, normaler Blutungszeit (mit Ausnahme der Hämophilia vascularis), normaler Thrombozytenzahl und Retraktion sowie normalem Fibrinogenwert ausgezeichnet. Die Differentialdiagnose von Hämophilie A und B ist am einfachsten mit Hilfe des Thrombokinase-Bildungs-Testes nach Biggs und Douglas (13) oder mit Hilfe der Partial-Thromboplastin-Time (PTT) nach Brinkhous (19, 64, 64a) möglich. Beides sind qualitative Tests, die in einem besser eingerichteten Speziallaboratorium leicht durchgeführt werden können. Es ist jedoch schwierig, diese Tests zu quantitativen Methoden auszugestalten (15, 77, 80). Andere Tests beruhen auf der Normalisierung der Gerinnung (45, 61, 110) oder des Prothrombinverbrauches (46b) von hämphilem Plasma eventuell unter Verwendung von Thrombozyten (110) oder Hirnextrakt (45, 61) oder durch Messung des Prothrombinverbrauches nach Zusatz von erhitztem Kaninchenhirnextrakt (Thromboplastinogen Activity Time [TAT]) (81, 85) oder Erythrozytin (83, 84) im Testplasma. Auch der Thrombin-Generation-Test wurde angewendet (104). Bezüglich der Durchführung der Tests muß auf die Originalliteratur verwiesen werden.

Der Thromboplastin-Generation-Test ist auch wertvoll für die Differenzierung der übrigen hämophilie-ähnlichen Gerinnungsstörungen. So ist bei PTA-Mangel der Thromboplastin-Generation-Test bei Verwendung von Patientenplasma und Patientenserum pathologisch, wird aber sowohl durch BaSO<sub>4</sub>-adsorbiertes Normalplasma wie auch durch Normalserum normalisiert (21, 65, 93). Bei Mangel an Kollers Faktor ist charakteristisch, daß die normale Thrombokinase menge sehr stark verspätet gebildet wird (34). Bei Mangel der 4. Plasma-Thromboplastin-Komponente erfolgt keine Normalisierung der pathologischen Thrombokinasebildung durch BaSO<sub>4</sub>-adsorbiertes Normalplasma oder durch Normalserum (65, 113). Das gleiche Verhalten findet sich allerdings bei kombiniertem Mangel an Faktor VIII und IX sowie bei Hemmkörperhämophilie (30, 51, 52). Bei Mangel der 5. Plasma-Thrombokinase-Komponente (Hageman-Faktor) wird — wie bei PTA-Mangel — die pathologische Thrombokinasebildung sowohl durch BaSO<sub>4</sub>-adsorbiertes Normalplasma wie durch Normalserum normalisiert.

Ein sehr wichtiges Hilfsmittel in der Differentialdiagnose dieser Erkrankungen stellen Tauschversuche (29) mit Plasmen von Patienten mit genau bekannter hämorrhagischer Diathese dar. Patientenplasma und Testplasma (oder auch Vollblut beider) werden in verschiedenen Verhältnissen gemischt und die Gerinnungs- bzw. Rekalzifikationszeit und der Prothrombinverbrauch in den Mischungen bestimmt. Erfolgt keine Normalisierung, so ist anzunehmen, daß Patient und Kontrollpatient an derselben Erkrankung leiden; wird die Gerinnung von Normalplasma gehemmt, so liegt ein zirkulierendes Antikoagulans vor. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig zu erwähnen, daß eingefrorene Testplasmen mitunter falsche Ergebnisse liefern, wodurch das Arbeiten wesentlich erschwert wird (65). Dies ist besonders bei PTA-Mangel der Fall. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse, die mit den verschiedensten Methoden bei den Gerinnungsstörungen der Vorphase gewonnen werden, ist in Tabelle 3 enthalten.

Für eine zweckmäßige *Therapie* dieser hämorrhagischen Diathesen lassen sich aus den Ergebnissen der Forschung der letzten Jahre wichtige Rückschlüsse ableiten: Für die Behandlung der Hämophilie A kann nur frisches Vollblut, frisches Plasma oder Trockenplasma, das unter besonderen Kautelen für diesen Zweck gewonnen wurde, verwendet werden. In der Regel gibt man 3 ml Plasma pro kg Körpergewicht, sollte sich aber womöglich vor Operationen davon überzeugen, welche Menge Plasma erforderlich ist, um in einem individuellen Fall die Gerinnungsstörung zu beseitigen. Wird diese Menge nur in vitro bestimmt, so ist zu berücksichtigen, daß die in vivo erforderliche Menge etwa 3mal so hoch ist. Vor und nach chirurgischen Eingriffen ist Normalisierung der Gerinnungszeit und des Prothrombinverbrauches anzustreben und der Faktor VIII womöglich auf 30% zu erhöhen. Bei Verwendung von Faktor VIII-Reinpräparaten ist es notwendig, die Aktivität jeder Charge getrennt zu testen, da diese nicht nur bei Präparaten verschiedener Herkunft, sondern auch bei verschiedenen Chargen desselben Präparates beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist (20). Die Dauer der Wirkung dieser Substitutionstherapie weist beträchtliche individuelle Unterschiede auf und beträgt 4 bis 24 Stunden (63, 64b), wobei die kürzere Wirkungs-dauer die häufigere ist. Nach Operationen sind die Injektionen des Faktor VIII enthaltenden Materials in regelmäßigen Abständen auch dann zu wiederholen, wenn keine Blutungen aufgetreten sind, da nur so eine schnelle Wundheilung gewährleistet werden kann. Die Verwendung von artfremdem (Rinder) Faktor VIII wurde versucht, dürfte sich aber nicht durchsetzen können (66).

Bei Hämophilie B ist Serum meist besser wirksam als Plasma, es ist aber auch von Konservenblut (17) eine Wirkung zu erwarten. Reinpräparate des Faktor IX wurden bereits versucht, doch sind sie noch nicht im Handel zugänglich (1). Die Normalisierung dauert bis zu einer Woche, mitunter auch länger an. Bei PTA-Mangel kann die Wirkung einer Transfusion bis zu einer Woche anhalten (93), auch scheint hier Konservenplasma wirksamer zu sein als Frisch-

Tab. 3

Test	Hämophilie A			Hämophilie vascularis	Hämophilie B	Hämophilie A + B	PTA	Mangel an		Hemm- körper- hämophilie
	schwer	mittel	leicht					Faktor X	4. Plasma Thrombo- plastin Komponente	
Gerinnungszeit	>60'	n	n	p++	p++	p++	20-30 Min.	—	20-30 Min.	>60 Min.
Blutungszeit	n	n	n	p++	p++	p++	n	—	n	n
Prothrombinverbrauch	p	n	n	p	p	p	p	—	p	p
Heparin-Toleranz-Test	p	p	p	p	p	p	p	—	p	p
Tourniquet-Test	n	n	n	p	n	n	n	—	n	p oder n
TGT: Pat. Pl. + Pat. S.	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
Pat. Pl. + N. S.	p	p	p	p	p	p	n	n	n	p
N. Pl. + Pat. S.	n	n	n	n	p	p	n	p	n	p
Partial Thromboplastin Time + BaSO <sub>4</sub> ads. NPL	p	p	n	p	p	p	p	—	—	p
Thromboplastinogen Activity-Test TAT	p	p	p	p	p	—	—	—	—	—
Plättchen-Cofaktor-Test	PPL = PS = NS			—	NPL > PPL > NS	—	—	—	PPL = PS = NS	—
Faktor VIII in %	0	<5	15	30	n	vermindert	n	—	n	n oder p
Thrombelastogramm (r und k)	p	p	p	n	p	—	p	—	—	p
Thrombozytenfaktor 3 Retraktion	n	n	n	n	n	n	n	—	n	n
Normalisation mit Normalplasma	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1:80 +
Normalserum	0	0	0	0	0	inkomplett	+	+	+	0
Hämophilie-A-Pl.	0	0	0	0	0	inkomplett	+	+	+	0
Hämophilie-B-Pl.	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—
PTA-Plasma	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—
BaSO <sub>4</sub> ads. NPL	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—
gelagertes NPL	0	0	0	0	0	—	+	+	+	0
COHN Fraktion I	+	+	+	+	+	—	+	+	+	0
BaSO <sub>4</sub> ads. NS.	+	+	+	+	+	—	+	+	+	0

Zeichenerklärung: TGT = Thromboplastin Generation Test. PTT = Partial Thromboplastine Time TAT = Thromboplastinogen Activity Test NPL = Normalplasma PPL = Patientenplasma NS = Normalserum PS = Patientenserum normal = normal pathologisch + = Normalisation 0 = keine Angabe Subh. = Subhämophilie

plasma. Bei Mangel der 4. Plasma-Thromboplastin-Komponente dauert der Transfusioneffekt nur wenige Stunden (113), bei Mangel der 5. Komponente bis zu 18 Stunden (89). Gereinigte Plasmafraktionen, in denen einer der letztgenannten Gerinnungsfaktoren in größerem Ausmaße angereichert ist, stehen bis jetzt noch nicht zur Verfügung. Als Notmaßnahme kann in allen derartigen Krankheitsfällen eine Frischbluttransfusion durchgeführt werden, besonders wenn die genaue Diagnose des Typs der Hämophilie bzw. hämophilie-ähnlichen Erkrankung noch nicht vorliegt. Vollbluttransfusionen sind nur bei der Hemmkörperhämophilie zu unterlassen, wo sie nicht nur wirkungslos, sondern sogar schädlich sind (29). Ist bei einem derartigen Patienten Ersatz der Erythrozyten wegen hochgradiger Anämie erforderlich, so sollen nur gewaschene Erythrozyten übertragen werden, um die Antikörperbildung nicht anzuregen. Ist in verzweifelten Fällen der Hemmkörperhämophilie zur Blutstillung eine Transfusion erforderlich, so sollte eine Austauschtransfusion durchgeführt werden, mit der man die Blutung mit größter Wahrscheinlichkeit zunächst zum Stillstand bringen wird; gleichzeitig wird die Antikörperbildung allerdings durch diese Maßnahme angeregt.

Neben dieser Allgemeintherapie dürfen die lokalen Methoden der Blutstillung nicht vernachlässigt werden: Kompressionsverbände, in Thrombinlösung getauchte Gelatine- oder Fibrinschwämme, Thrombinspray und ähnliches. Sehr große Bedeutung haben prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von Blutungen (112) und Fürsorgemaßnahmen, um die Lebensbedingungen der Bluter zu verbessern, den Müttern blutender Kinder zu ermöglichen, die Kinder selbst zu betreuen, oder blutende Kinder in entsprechenden Heimen zusammenzufassen, in denen sie auch während der Zeit der Bettlägerigkeit unterrichtet werden können (41). Um diese soziale Hilfe zu ermöglichen, wurden in vielen Staaten, so neuerdings auch in Deutschland, Hämophiliegesellschaften gegründet (71).

Abschließend sei nochmals hervorgehoben, daß verschiedene hämorrhagische Diathesen durch Störung der Plasma-Thrombokinasbildung bedingt sein können, und daß Nachweis eines Mangels an Faktor VIII keineswegs die Diagnose Hämophilie A und Nachweis eines Mangels an Faktor IX noch nicht die Diagnose Hämophilie B rechtfertigt. Es taucht vielmehr die Frage auf, unter welchen Bedingungen die Diagnose Hämophilie A bzw. B gestellt werden darf. Als Hämophilie A wird eine rezessiv geschlechtsgebunden vererbte Erkrankung, die allerdings auch sporadisch auftreten kann, aber auch dann auf die Nachkommen übertragen wird, definiert, die durch einen Mangel an Faktor VIII bei normaler Blutungszeit und normaler Plättchenfunktion bedingt ist, wobei alle anderen Gerinnungsfaktoren normal sind. Die Hämophilie B wird analog definiert. Für alle anderen hier diskutierten Formen der hämorrhagischen Diathesen sollte der Ausdruck Hämophilie nicht verwendet werden, da mit diesem Namen eine ganz

bestimmte hämorrhagische Diathese und nicht allgemein Mangel an einem für die Blut-Thrombokinasbildung erforderlichen Faktor zu verstehen ist. Als Sammelbezeichnung für alle hämorrhagischen Diathesen, die durch Mangel eines an der Thrombokinasbildung beteiligten Faktors bedingt sind, wird die Bezeichnung Hypoprothromboplastinämie oder Hypothromboplastinogenämie vorgeschlagen.

### Zusammenfassung

Die verschiedenen, durch Mangel eines für die Bildung der Plasmathrombokinas erforderlichen Faktors bedingten hämorrhagischen Diathesen — die Hypoprothromboplastinämien — können nicht auf Grund ihrer klinischen Symptomatologie, sondern nur durch genaue Untersuchung der Gerinnungsstörung voneinander differenziert werden. Die Bezeichnung Hämophilie mit den Suffixen A und B sollte nur für jene geschlechtsgebunden-rezessiv vererbbaeren hämorrhagischen Diathesen verwendet werden, die ausschließlich durch einen Mangel an Faktor VIII bzw. IX bedingt sind. Das Ausmaß der Verminderung dieser Faktoren ist innerhalb einer Familie konstant und erbmäßig bedingt, wodurch familiäre Krankheitstypen entstehen. Ein Mangel an Faktor VIII kann sich auch bei Patienten mit Faktor V-Mangel als Begleithämophilie und bei Patienten beiderlei Geschlechtes in Verbindung mit einer verlängerten Blutungszeit als Hämophilia vascularis finden. Die Kombination einer Verminderung von Faktor IX und VII sowie ihre mögliche Beziehung zur Verminderung des Stuart-Faktors wird diskutiert. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der für die Blutthrombokinasbildung erforderlichen Plasmafaktoren (mit Ausnahme von Faktor V) werden miteinander verglichen und die differentialdiagnostischen Möglichkeiten in Tabellen zusammengestellt. Das Fehlen eines Gerinnungsfaktors kann auch durch Blockierung durch einen Hemmstoff vorgetäuscht werden. Das Auftreten immunologisch bedingter Hemmstoffe bzw. die Vermehrung von Antikephalin ist für die Therapieresistenz hämophiler Patienten verantwortlich zu machen. Die Erkenntnisse über das Verhalten der Gerinnungsfaktoren der Vorphase ermöglichen eine differenzierte, planmäßige Therapie der Hypoprothromboplastinämien.

### Summary

The clinical picture of haemophilia may be caused by the deficiency of different factors involved in the formation of plasma-thromboplastin. Hypoprothromboplastinogenemias is suggested as the most suitable common denomination for this group of haemorrhagic diseases. Their differentiation is only possible by evaluating the coagulation-defect with exact laboratory methods. The designation haemophilia with the suffixes A and B may only be applied to those sex-linked inherited haemorrhagic diseases which are exclusively caused

by a deficiency of factor VIII and / or IX. The degree of the diminution of these factors is inherited and constant in a given family. Familiar types of the disease are thereby created. A deficiency of factor VIII in patients with hypoproaccelerinaemia is called concomitant haemophilia. A deficiency of factor VIII combined with a prolonged bleeding time, which may be found in both, male and female patients, is designated as vascular haemophilia. The combined deficiency of factors VII and IX and their relations to the deficiency of Stuart-factor are discussed. A comparison is done of the physical and chemical characteristics of the prothromboplastic factors (with the exception of factor V and platelets) and the possibilities which derive for the differential diagnosis, are summarized in tables. A deficiency of a coagulation factor may be simulated by an inhibitor blocking the activator. Both, the formation of antibodies which function as inhibitors, and the increase of anticephalin may be responsible for refractory haemophilia. With the knowledge on the properties of the clotting factors a more differentiated and more efficient treatment of the hypoprothromboplastinaemias is possible.

### Résumé

Il est impossible de différencier les différentes formes d'hypothromboplastinémies (diminution de l'activité d'un des facteurs nécessaires pour la formation de thromboplastine plasmatique) se basant uniquement sur les symptômes cliniques. On parlera d'hémophilie A ou B si la diathèse hémorragique est héréditaire, récessive et liée au sexe et est la conséquence d'une diminution du facteur VIII ou IX. Le taux abaissé d'un de ces facteurs reste fixe dans une famille d'hémophiles. Une diminution du facteur VIII peut être associée à une diminution du facteur V et d'un trouble vasculaire donnant lieu à l'hémophilie vasculaire qui peut se présenter indifféremment dans les deux sexes. La diminution combinée du facteur IX et VII ainsi que du facteur Stuart est discutée. La présence d'un anticoagulant dans le sang peut neutraliser l'action d'un des facteurs de la coagulation sanguine et voiler la présence de ce dernier. L'apparition d'un anticoagulant explique l'état réfractaire de certains hémophiles.

### Literatur

- (1) Aggeler, P. M., Fowell, A. H. and Johnson, F. H.: Intravenous use of a concentrated plasma PTC-preparation. 6th Internat. Congr. Haemat. Boston 1956, Comm. 411.
- (2) Aggeler, P. M., Spaet, Th. H. and Emery, B. E.: Purification of Plasma-Thromboplastin factor B (Plasma Thromboplastin Component) and its identification as a  $\beta_2$ -globulin. *Science* 119: 806 (1954).
- (3) Aggeler, P. M., Spaet, Th. H., White, S. G., Fowell, A. H. and Johnson, F. H.: Purification of plasma thromboplastin factor B. *Rev. Hémat.* 9: 447 (1954).
- (4) Aggeler, P. M., White, S. G., Glendening, M. B., Page, E. W., Leake, T. B. and Bates, G.: Plasma Thromboplastin Component (PTC) Deficiency: A new disease resembling hemophilia. *Proc. Soc. exp. Biol.* 79: 692 (1952).

- (5) Alexander, B. and Goldstein, R.: Dual hemostatic defect in pseudo-hemophilia. *J. clin. Invest.* 32: 551 (1953).
- (6) Alexander, B., Goldstein, R., Landwehr, G. and Cook, C. D.: Congenital SPCA-Deficiency: A hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum factors. *J. clin. Invest.* 30: 596 (1951).
- (7) Alkjaersig, N., Abe, T., Johnson, Sh. A. and Seegers, W. H.: An accelerator of prothrombin activation derived from prothrombin. *Amer. J. Physiol.* 182: 443 (1955).
- (8) Bauer, K. H.: Zur Vererbungs- und Konstitutionspathologie der Hämophilie. *Dtsch. Z. Chir.* 176: 109 (1922).
- (9) Beaumont, J. L. et Bernard, J.: Hypoconvertinémie congénitale hémorragique. Syndrome hémorragique constitutionnel avec allongement du temps de Quick, lié au défaut du facteur de coagulation récemment isolé sous les noms convertine, facteur VII, SPCA. *Presse méd.* 1496 (1952).
- (10) Beaumont, J. L., Caën, J. et Bernard, J.: Recherches sur l'hémophilie. Étude clinique et biologique de 35 observations (variétés A, B et A'). *Sang* 24: 938 (1954).
- (11) Bell, W. N. and Alton, H. G.: Christmas disease associated with factor VII deficiency. *Brit. Med. J.* I, 330 (1955).
- (12) Bidwell, E.: The purification of bovine antihemophilic globulin. *Brit. J. Haematol.* 1: 35 (1955).
- (13) Biggs, R. and Douglas, A. S.: The thromboplastin generation test. *J. clin. Pathol.* 6: 23 (1953).
- (14) 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).
- (15) Biggs, R., Eveling, J. and Richards, G.: The assay of antihemophilic globulin activity. *Brit. J. Haematol.* 1: 20 (1955).
- (16) Boggs, R.: Spontaneous hemophilia. Report of six cases in brothers. *Amer. J. med. Sci.* 188: 811 (1934).
- (17) Brafield, J. A. and Case, J.: The stability of Christmas factor. *Lancet* II, 867 (1956).
- (18) Brinkhous, K. M.: Antihemophilic factor of plasma and plasma fractions. 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 401.
- (19) Brinkhous, K. M., Langdell, R. D., Penick, G. D., Graham, J. B. and Wagner, R. H.: Newer approaches to the study of hemophilia and hemophiloid states. *J. Amer. Med. Ass.* 154: 481 (1954).
- (20) Brinkhous, K. M., Penick, G. D., Langdell, R. D., Wagner, R. H. and Graham, J. B.: Physiologic basis of transfusion therapy in hemophilia. *Arch. Pathol.* 61: 6 (1956).
- (21) Caën, J. et Bernard, J.: Syndrome hémorragique du au défaut du facteur prothromboplastique de Rosenthal (PTA). *Sang* 27: 249 (1956).
- (22) Carroll, R. T., Holburn, R. R., Baird, H. C., Schwartz, I. R. and Tocantins, L. M.: Transfusion of blood from patients with hemophilia A into normal and thrombocytopenic recipients. 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 413.
- (23) Carroll, R. T., Holburn, R. R., Schwartz, I. R. and Tocantins, L. M.: Effect of transfusions of hemophilic A blood into normal and thrombocytopenic patients. *Clin. Res. Proc.* 4: 5 (1956).
- (24) Castex, M. R. et Pavlovsky, A.: Hémophilie. *Sang* 24: 573 (1953).
- (25) Castex, M. R., Pavlovsky, A. et Simonetti: zit. nach Castex, M. R. et
- (25a) Chevallier, P., Fiehrer, A., Bilski-Paskier, G. et Samama, M.: Pavlovsky, A.: *Sang* 24: 573 (1953).  
Recherches sur les facteurs antithromboplastiniques dans l'hémophilie. 2. L'antithromboplastine de Schneider-Thomas. *Sang* 26, 362 (1955).
- (26) van Creveld, S., Jordan, F. L. J. and Punt, K.: Hemorrhagic disease characterized by a combination of a shortage of anti-hemophilic factor and a vascular disorder in a woman. *Rev. belge Path.* 24: 310 (1955).



- (27) van Creveld, S. and Paulssen, M. M. P.: Haemorrhagic diathesis due to absence of Christmas Factor. *Lancet* I, 823 (1953).
- (28) Davidson, C. S., Epstein, R. D., Miller, G. F. and Taylor, F. H. L.: Hemophilia. A clinical study of forty patients. *Blood* 4: 97 (1949).
- (29) Deutsch, E.: Die Hemmkörperhämophilie. Springer, Wien 1950.
- (30) Deutsch, E.: Die hämophilie-ähnlichen hämorrhagischen Diathesen. *Erg. inn. Med., N. F.* 5: 553 (1954).
- (31) Deutsch, E.: Pathophysiologie der plasmatisch bedingten Koagulopathien: in Jürgens, J. und Deutsch, E., Hämorrhagische Diathesen. Wiener Symposium. Springer, Wien 1955, S. 71.
- (32) Deutsch, E.: Vortrag, Marburg/Lahn, 1955.
- (33) Deutsch, E., Kundratitz, K., Frischauf, H., Jurka, J. und Schaden, W.: Zur Problematik der Diagnose und Differentialdiagnose der PTC-Deficiency. *Arch. Kinderh.* 148: 115 (1954).
- (34) Duckert, F., Flückiger, P. et Koller, F.: Le rôle du facteur X dans la formation de la thromboplastine sanguine. *Rev. Hémat.* 9: 489 (1954).
- (35) Duckert, F., Flückiger, P., Matter, M. and Koller, F.: Clotting factor X. Physiology and physico-chemical properties. *Proc. Soc. exp. Biol.* 90: 17 (1955).
- (36) Fantl, P. and Margolis, J.:  $\alpha$ -Prothromboplastic deficiencies (haemophilia) of different degrees in a mother and son. *Brit. Med. J.* I, 640 (1955).
- (37) Fantl, P. and Sawers, R. J.:  $\beta$ -Prothromboplastin deficiency causing a haemorrhagic tendency resembling haemophilia. *Med. J. Australia* I, 925 (1954).
- (38) Fantl, P. and Sawers, R. J.: Occurrence of different prothromboplastin deficiencies in related male bleeders. *Brit. J. Haematol.* 2: 102 (1956).
- (39) Fantl, P. and Sawers, R. J.: Haemophilia: A syndrome under review. Investigations of  $\alpha$ - and  $\beta$ -prothromboplastin deficiencies. *Australasian. Ann. Med.* 3: 245 (1954).
- (40) Fantl, P. and Sawers, R. J.: Anticoagulant specificity and physiologically inactive  $\beta$ -prothromboplastin. *Nature* 177: 1233 (1956).
- (41) Favre-Gilly, J.: Aspect médico-social de l'hémophilie. *Rev. Pract.* 2341 (1956).
- (42) Ferlin, A.: Der Wert des Prothrombinconsumptionstests für die Erkennung von Hämophilien und Konkudktorinnen. *Helv. chir. Acta* 18: 374 (1951).
- (43) Frick, P. J.: The relative incidence of antihemophilic globulin, plasma thromboplastin component and plasma thromboplastin antecedent deficiency. A study of fifty-five cases. *J. Lab. clin. Med.* 43: 860 (1954).
- (44) Frick, P. G. and Hagen, P. S.: Severe coagulation defect without hemorrhagic symptoms caused by a deficiency of the fifth plasma thromboplastin precursor. *J. Lab. clin. Med.* 47: 59, 2 (1956).
- (45) Geiger, M., Duckert, F. und Koller, F.: Quantitative Bestimmungen von Faktor VIII und IX bei Blutersippen. 5. Kongr. europ. Ges. Haemat. Freiburg 1955, 413.
- (46) Goldstein, R. and Alexander, B.: Further studies on proconvertin deficiency and the role of proconvertin. Haemophilia Symposium, New York 1956, Comm. 11.
- (46a) Graham, J. B.: Genetic problems: Haemophilia and allied diseases. Haemophilia Symposium, New York, 1956, Comm. 17.
- (46b) Graham, J. B., Collins, D. L., Godwin, I. D. and Brinkhous, K. M.: Assay of plasma antihemophilic activity in normal, heterozygous (hemophilia) and prothrombinopenic dogs. *Proc. Soc. exp. Biol.* 77: 294 (1951).
- (46c) Graham, J. B. and Hougie, C.: The Stuart Factor (Hypoproconvertinemia?) The clotting defect and mode of inheritance. 6th Internat. Congr. Haemat. Boston 1956, Comm. 420.
- (47) Graham, J. B., McLendon, W. W. and Brinkhous, K. M.: Mild hemophilia. An allelic form of the disease. *Amer. J. med. Sci.* 225: 46 (1953).
- (48) Harris, H.: Genetical aspects of the haemorrhagic diatheses. *Verh. 5. europ. Kongr. Haemat. Freiburg 1955*, Springer, Berlin, 1956, S. 357.
- (49) Hartmann, J. R. and Diamond, L. K.: Natural history of 73 patients with hemophilia and related hemorrhagic diseases. *Amer. J. Dis. Child.* 90: 592 (1955).

- (50) Hill, J. M. and Speer, R. J.: Combined hemophilia and PTC-Deficiency. *Blood* 10: 357 (1955).
- (51) Hougie, C.: Pseudohaemophilia: An acquired haemorrhagic diathesis due to a circulating anticoagulant. *J. clin. Path.* 6: 30 (1953).
- (52) Hougie, C. and Fearnley, M. E.: The nature and action of circulating anticoagulants. *Acta haemat.* 12: 1 (1954).
- (53) Israel, M. C. G., Lempert, H. and Gilbertson, E.: Haemophilia in the female. *Lancet* 260: 1375 (1951).
- (54) Iversen, T. and Bastrup-Madsen, P.: Congenital familial deficiency of factor V (Parahaemophilia) combined with deficiency of antihemophilic globulin. *Brit. J. Haematol.* 2: 265 (1956).
- (55) Johnson, Sh. A.: Activation of purified prothrombin with haemophilic plasma. *Amer. J. clin. Path.* 23: 875 (1953).
- (56) Johnson, Sh. A., Deutsche, E. and Seegers, W. H.: Ultracentrifugal separation of coagulation factors: Platelet Cofactors and Inhibitors. *Amer. J. Physiol.* 179: 149 (1954).
- (57) Jürgens, R. und Ferlin, A.: Über den Prothrombinconsumptionstest bei Hämophilie und bei konstitutioneller Thrombopathie. *Schweiz. med. Wschr.* 80: 1098 (1950).
- (58) Koller, F.: Is hemophilia a nosologic entity? *Blood* 9: 286 (1954).
- (59) Koller, F.: Die Ätiologie der Blutgerinnung und ihre Bedeutung für die Klinik. *Arch. exper. Path. Pharm.* 222: 89 (1954).
- (60) Koller, F.: Factor X. *Rev. Hémat.* 10: 362 (1955).
- (61) Koller, F.: Quantitative and qualitative differences in the clotting defect of the hemophilias. 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 402.
- (61a) Koller, F., Krüsi, G. und Luchsinger, P.: Über eine besondere Form hämorrhagischer Diathese. *Schweiz. med. Wschr.* 80: 1101 (1950).
- (62) Kupfer, H. G., Cobey, W. G. and Dougan, H. T.: Mild hemophilia in the female. 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 422.
- (63) Langdell, R. D.: Transfusion therapy in hemophilia. *Haemophilia Symposium*, New York 1956, Comm. 20.
- (64) Langdell, R. D., Wagner, R. H., Brinkhous, K. M.: Antihemophilic factor: Its effect on one-stage clotting tests as basis for a simple AHF assay procedure. *Fed. Proc.* 11: 1 (1952).
- (64a) Langdell, R. D., Wagner, R. H. and Brinkhous, K. M.: Effect of antihemophilic factor on one stage clotting tests. *J. Lab. clin. Med.* 41: 637 (1953).
- (64b) Langdell, R. D., Wagner, R. H. and Brinkhous, K. M.: Antihemophilic factor levels following transfusions of blood, plasma and plasma fractions. *Proc. Soc. exp. Biol.* 88: 212 (1955).
- (65) Larrieu, M. J., Allagille, D. and Soulier, J. P.: New data on the C and D hemophilias (PTA of Rosenthal and Faktor IV of Spaet). 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 412.
- (66) Macfarlane, R. G., Biggs, R. and Bidwell, E.: Bovine antihemophilic globulin in the treatment of hemophilia. *Lancet* 1: 1316 (1954).
- (67) Margolius, A. and Ratnoff, O. D.: Observations on the hereditary nature of Hageman trait. *Blood* 11: 565 (1956).
- (68) Matter, M., Newcomb, T. and Melly, A.: Vascular hemophilia. *Clin. Res. Proc.* 4: 53 (1956).
- (69) Merskey, C. and Macfarlane, R. G.: The femal carrier of haemophilia. A clinical and laboratory study. *Lancet* I, 487 (1951).
- (70) Mochtar, I. A.: Deuterohaemophilia. Ed. M. J. Portielje, Amsterdam 1954.
- (71) Neumark, E.: Experiences as adviser to the hemophilia society. *Acta haemat.* 15: 334 (1956).
- (72) Nilsson, I. M.: Ein Fall von Faktor-VIII-Mangel bei einer Frau. *Symposium*, Malmö 1956.

- (73) Oeri, J., Matter, M., Isenschmid, H., Hauser, C. und Koller, F.: Angeborener Mangel an Faktor V (Parahaemophilia) verbunden mit echter Hämophilie A bei zwei Brüdern. *Moderne Probleme der Pädiatrie I*: 575 (1954).
- (74) den Ottolander, G. J. H.: The incidence of haemophilia A and B in the Netherlands. *Vox sanguinis* 5: 121 (1955).
- (75) Pavlovsky, A.: Haemophilia: Comparative study of the varieties A and B. 6th Internat. Congr. Haemat. Boston 1956, Comm. 415.
- (76) Penalver, J., Holburn, R. R., Carroll, R. T., Baird, H. L. and Tocantins, L. M.: Are there immune antibodies against coagulation factors in hemophiliacs refractory to transfusions. Haemophilia Symposium, New York 1956, Comm. 8.
- (77) Pitney, W. R.: The assay of antihemophilic globulin in plasma. *Brit. J. Haematol.* 2: 250 (1956).
- (78) Pitney, W. R., and Dacie, J. V.: Haemophilia and allied disorders of blood coagulation. *Brit. Med. Bull.* 11: 11 (1955).
- (79) Plettenberg, W.: Zur Differentialdiagnose der Haemophilie. *Arch. Kinderheilk.* 148: 66 (1954).
- (80) Pool, J. C.: Adaptation of the thromboplastin generation test for the quantitative assay of antihemophilic globulin. 6th Internat. Congr. Haemat. Boston 1956, Comm. 423.
- (81) Quick, A. J. and Hussey, C. V.: Hemophilia: Clinical and Laboratory observations relative to diagnosis and inheritance. *Amer. J. med. Sci.* 223: 401 (1952).
- (82) Quick, A. J. and Hussey, C. V.: Hemophilic condition in the female. *J. Lab. clin. Med.* 42: 929 (1953).
- (83) Quick, A. J. and Hussey, C. V.: Erythrocytin, a new clotting factor from erythrocytes; its value in the study of hemophilia. *J. Lab. clin. Med.* 46: 940 (1955).
- (84) Quick, A. J. and Hussey, C. V.: Hemophilia: Quantitative studies of the coagulation defect. A modified prothrombin-consumption test using erythrocytin. *A. M. A. Arch. int. Med.* 97: 524 (1956).
- (85) Quick, A. J., Stapp, W. F. and Hussey, C. V.: The effect of heating on the thromboplastic activity of rabbit brain extracts. A new test for the diagnosis of hemophilia. *J. Lab. clin. Med.* 39: 142 (1952).
- (86) Ramot, B., Angelopoulos, B. and Singer, K.: Variable manifestations of plasma thromboplastin component deficiency. *J. Lab. clin. Med.* 46: 80 (1955).
- (87) Ramot, B., Singer, K., Heller, P. and Zimmerman, H. J.: Hageman factor (HF) deficiency. *Blood* 11: 745 (1956).
- (88) Rappaport, S. I., Fallon, M. and Goodman, J. R.: A survey of a large hemophilia population. 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 414.
- (89) Ratnoff, O. D. and Colopy, J. E.: A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot promoting fraction of plasma. *J. clin. Invest.* 34: 602 (1955).
- (90) Ratnoff, O. D. and Margolius, A.: The hereditary nature of Hageman trait. 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 418.
- (91) Rosenthal, M. C.: Deficiency in plasma thromboplastin component. Its incidence in a hemophilic population. Critique of methods for identification. *Amer. J. clin. Path.* 24: 910 (1954).
- (92) Rosenthal, M. C. and Sanders, M.: Plasma thromboplastin component deficiency. *Amer. J. Med.* 16: 153 (1954).
- (93) Rosenthal, R. L.: Present status of PTA-deficiency. Haemophilia Symposium, New York 1956, Comm. 13.
- (94) Rosenthal, R. L.: The present status of PTA-deficiency. 6th Internat. Congr. Haemat., Boston 1956, Comm. 421.
- (95) Rosenthal, R. L., Dreskin, O. H. and Rosenthal, N.: New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor. *Proc. Soc. exp. Biol.* 82: 171 (1953).
- (96) Rosenthal, R. L., Dreskin, O. H. and Rosenthal, N.: Plasma thromboplastin antecedent (PTA) deficiency: Clinical coagulation, therapeutic and hereditary aspects of a new hemophilia-like disease. *Blood* 10: 120 (1955).

- (97) Rosenthal, R. L. and Gendelman, E.: Properties of plasma thromboplastin antecedent in relation to blood coagulation. *J. Lab. clin. Med.* **45**: 123 (1955).
- (98) Schloessmann, H.: Haemophilie in Württemberg. *Arch. Rass. Ges. Biol.* **16**: 29 (1924).
- (99) Schulman, I., Smith, C. H., Erlandson, M. and Fort, E.: Vascular hemophilia: A familial hemorrhagic disease in males and females characterized by combined AHG-deficiency and vascular abnormalities. *Amer. J. Dis. Child.* **90**: 526 (1955).
- (100) Schwick, G.: Über die Differenzierung von Haemophilie A und B. *Klin. Wschr.* **32**: 171 (1954).
- (101) Seegers, W. H. and Johnson, Sh. A.: Conversion of prothrombin to autoprothrombin II and its relation to the blood clotting mechanisms. *Amer. J. Physiol.* **184**: 259 (1956).
- (102) Seegers, W. H., Johnson, Sh. A. and Alkjaersig, N.: Interrelationships between prothrombin and certain derivatives of prothrombin. *Fed. Proc.* **15**: 351 (1956).
- (103) Sjølin, K. E.: On demonstration of the haemophilic conductor, especially by determination of the coagulation time. *Acta path. Scand.* **35**: 512 (1954).
- (104) Sjølin, K. E.: The thrombin generation test in the diagnosis of classical hemophilia and Christmas disease. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **8**: 138 (1956).
- (105) Sjølin, K. E. and Videbaek, A.: Christmas factor deficiency and decreased capillary resistance in a female with haemorrhagic diathesis. *Danish med. Bull.* **3**: 85 (1956).
- (106) Sköld, E.: On haemophilia in Sweden and its treatment by blood transfusions. *Acta med. Scand.* 1944, Suppl. 150, S. 247.
- (107) Sköld, E.: Blood coagulation in conductors of haemophilia. *Acta genet. et statist. med.* **3**: 101 (1952).
- (108) Soulier, J. P.: Transmission d'hémophilie. Remarques tirées de l'étude de 151 cas. 5. Kongr. europ. Ges. Haemat. S. 381 (1955).
- (109) Soulier, J. P. et Alagille, D.: Allongement du temps de saignement associé a un déficit en facteur antihémophilique A. *Rev. Franç. d'Étude clin. et biol.* **1**: 187 (1956).
- (110) Soulier, J. P. and Larrieu, M. J.: Measurement of thromboplastic factors and profactors in Plasma. I. Deficits in thromboplastin. Study of reagents. Measurement of antihemophilic and of platelet activities. *J. Lab. clin. Med.* **41**: 849 (1953); *Sang* **24**: 205 (1953).
- (111) Spaet, Th. H.: Recent progress in the study of hemophilia. *Stanford. Med. Bull.* **13**: 24 (1955).
- (112) Spaet, Th. H.: Possible prophylactic treatment of haemophilia and PTA-Deficiency. *Haemophilia Symposium, New York 1956, Comm.* 21.
- (113) Spaet, Th. H., Aggeler, P. M. and Kinsell, B. G.: A possible fourth plasma thromboplastin component. *J. clin. Invest.* **33**: 1095 (1954).
- (114) Spaet, Th. H. and Garner, E. S.: Studies on the storage lability of human anti-hemophilic factor. *J. Lab. clin. Med.* **46**: 111 (1955).
- (115) Spaet, Th. H. and Garner, E. S.: Destruction of bovine antihemophilic factor by a component of human plasma. *Amer. J. Med.* **19**: 231 (1955).
- (116) Stefanini, M.: Electrophoretic and hemostatic studies on hemophilia carriers. *Haemophilia Symposium, New York 1956, Comm.* 19.
- (117) Tocantins, M. L.: Demonstration of antithromboplastic activity in normal and hemophilic plasmas. *Amer. J. Physiol.* **139**: 265 (1943).
- (118) Tocantins, M. L.: Hemophilic syndromes and hemophilia. *Blood* **9**: 281 (1954).
- (119) Vecchio, F., Schettini, F. e Piomelli, S.: Uso delle frazioni plasmatiche liofilizzate nella correzione in vitro dei deficit di thromboplastiniformazione. *Pediatrics (Napoli)* **64**: 365 (1956).
- (120) Verstraete, M.: Diskussion am Haemophilia Symposium, New York 1956.
- (121) Verstraete, M. et Vandenbroucke, J.: Le diagnostic des porteuses du gène hémophilique. *Rev. d'Hémat.* **10**: 547 (1955).

- (122) Verstraete, M. and Vandenbroucke, J.: Combined antihemophilic globulin and Christmas factor deficiency in hemophilia. *Lancet* 268: 869 (1955).
- (123) Verstraete, M. and Vandenbroucke, J.: Combined antihemophilic globulin and Christmas factor deficiency in haemophilia. *Brit. Med. J.* II, 1533 (1955).
- (124) Verstraete, M., Vandenbroucke, J., van der Driesche, R. et Desmet, R.: Etude de 45 cas d'hémophilie (A et B). 5th Internat. Congr. Haemat. Paris 1954.
- (125) Vogel, F.: Vergleichende Betrachtungen über die Mutationsrate der geschlechtsgebunden-rezessiven Hämophilieformen in der Schweiz und in Dänemark. *Blut* 1: 91 (1955).
- (126) Vogel, F.: Neue Ergebnisse der Hämophilie-Forschung. *Blut* 1: 214 (1955).
- (127) de Vries, S. I., Kettenborg, H. K. and van der Pool, E. T.: Haemorrhagische diathese door tekort aan factor VII. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 98: 2987 (1954).
- (128) de Vries, S. I., Kettenborg, H. K. and van der Pool, E. T.: Haemorrhagic diathesis due to a deficiency of factor VII (Hypoproconvertinaemia). *Acta haemat.* 14: 43 (1955).
- (129) Wagner, R. H.: Antihemophilic factor: Current status of purification, chemical and physical characterization. Haemophilia Symposium, New York 1956, Comm. 1.
- (130) Walton, K. W. and Ellis, H. A.: Preparation and properties of human antihemophilic globulin. 6th Internat. Congr. Haemat. Boston 1956, Comm. 410.
- (131) White, S. G., Aggeler, P. M. and Glendening, M. B.: Plasma thromboplastin component. A hitherto unrecognized blood coagulation factor. Case report of PTC-Deficiency. *Blood* 8: 101 (1953).
- (132) White, S. G., Aggeler, P. M., Glendening, M. B., Page, E., Leake, T. B. and Bates, G.: PTC Factor: A new plasma thromboplastin component distinct from the antihemophilic factor. *J. clin. Invest.* 31: 673 (1952).
- (133) Windörfer, A., Schultze, H. E. und Schwick, G.: Immuno-Hemmkörper-hämophilie A. *Blut* 2: 217 (1956).