

Aus der IV. Med. Univ. - Klinik, Helsingfors (Dir.: Prof. Dr. B. v. Bonsdorff), dem Lehrstuhl für Erbbiologie des Menschen an der Universität Kiel (Prof. Dr. W. Lehmann), der Wissenschaftlichen Abteilung der Deutschen Hoffmann-La Roche AG, Grenzach/Baden (Leitung: Prof. Dr. R. Jürgens) und Ålands Centralsjukhus (Chefarzt: Dr. G. Hellström)

Eine neue Blutersippe mit v. Willebrand-Jürgens'scher Krankheit (erbliche Thrombopathie) auf Åland (Finnland)¹

Aldur W. Eriksson

v. Willebrand und Jürgens haben seit dem Jahre 1926 das auf Åland (Finnland) heimische Blutungsleiden, das sie als Thrombopathie erkannten, eingehend beschrieben (27-30). In den folgenden Jahrzehnten sind die Blutersippen mit den jeweils neusten hämatologischen Methoden wiederholt untersucht worden. Neue Familien sind hinzugekommen (4, 18, 24, 25).

Im Verlauf der Untersuchungen auf den als Isolat anzusehenden Åland-Inseln in den Jahren 1956-59 konnten wir eine weitere Sippe mit Blutungserscheinungen ausfindig machen, die ebenfalls die v. Willebrand-Jürgens'sche Krankheit (erbliche Thrombopathie) aufweist.

Im südöstlichen Åland in der Gemeinde Lumparland, ganz in der Nähe von uns bekannten Bluterfamilien, lebt diese Blutersippe, die von einer genuinen schwedischsprechenden Bauern-, Fischer und Seemannsbevölkerung abstammt und verwandtschaftliche Beziehungen zu den anderen Blutersippen auf Åland hat. Mehrere zum Teil mit den anderen Blutersippen gemeinsame Ahnen gehen auf den vermutlichen Ursprungsort der åländischen Blutungskrankheit, dem Kleinisolat Sottunga im östlichen Teil der Ålands-Inseln, zurück (Abb. 1).

Die Konsanguinität in dieser neuen Blutersippe ist sehr groß. Von den jetzt lebenden Blutern auf Åland haben einige Angehörige dieser Sippe die schwersten Blutungsbeschwerden. Die neue Sippe umfaßt ungefähr 450 jetzt lebende Personen, von den erreichbaren sind 211 — die meisten mehrmals — untersucht worden. Von den nicht Untersuchten wohnen die meisten im Ausland (Schweden, USA, Australien usw.). Mehrere Bluterfamilien habe ich 3-4 Jahre lang fortlaufend überwacht, um die schwankende Blutungstendenz, das Manifestationsalter etc. zu beobachten.

Bei den Untersuchungen wurden über 1300 Personen genealogisch erfaßt. Darunter waren in den letzten fünf Generationen 690 Personen, von denen 132 (61 Männer und 71 Frauen) Blutungen mit manifesten Symptomen hatten.

¹ Diese Untersuchung wurde von Finska Läkaresällskapet und Samfundet Folkälsan i Svenska Finland unterstützt.

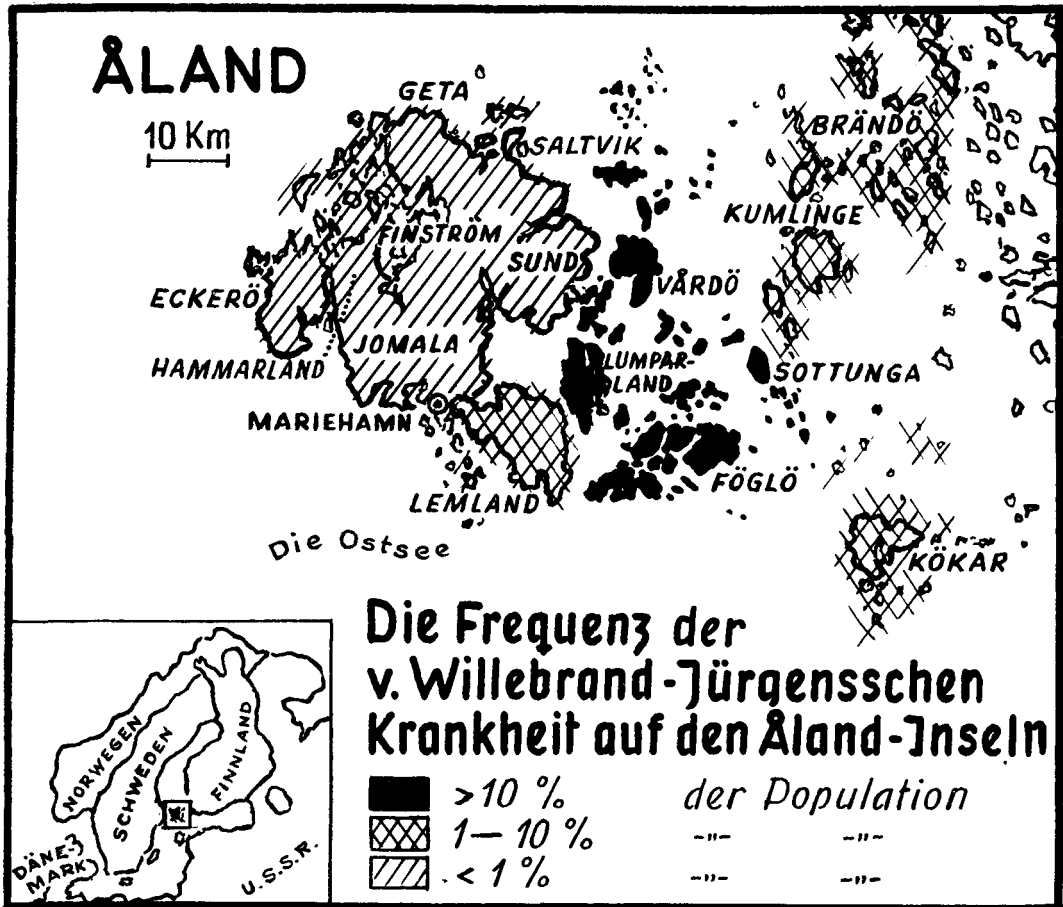


Abb. 1

In der Ascendens sind nach mündlicher Überlieferung und nach Aufzeichnungen der Kirchenbücher 3 Frauen an Geburtsblutungen gestorben. Sonst sind keine sicheren Angaben von Blutungsbeschwerden in der ferneren Ascendens erhältlich. Die genealogischen Nachforschungen gehen bis etwa 1650-1700 zurück und umfassen 10-12 Generationen. In der Descendens findet sich ein Knabe (Nr. 2493), der im Alter von einer Woche an Hämatemesis, Melaena und Nagelfalzblutungen gestorben ist (durch seine Mutter gehörte er zu der uns bekannten Blutersippe IV auf Åland).

Es folgen zunächst die in der neuen Sippe erhobenen *anamnestischen, klinischen* und *hämatologischen Befunde*, wobei ich mich auf die wichtigsten Personen und Familien beschränke.

Tab. I. Uebersichtstabelle ueber die Coagulationsbefunde

Nr.	Familien-Korrelationen Name	Geburtsjahr	Blutungsanamnese	Aktuelle Blutungstendenz	Untersuchungsdatum	Blutungszeit		Rumpel-Leede	Riva-Rocci	Kneifphänomen (Jürgens)	Spontane Gerinnungszeit	Recalc. Zeit	Heparin Recalcif.-Zeit	Thrombinzeit	Thrombopl. Zeit %	Faktor V %	Faktor VII %	Phothrombin %	Consumption Test	Faktor VIII AHG %	Faktor IX %	Generationstest mit Patienten-Thrombocyten	Thrombocyten /mm ³ (Fonio) × 1.000	
						l. dx.	l. sin.																	
1667	August M.	1885	□	□	28.8.57	6'	10'	+	140/90	—	5'30"	120"	180"	Norm.	90	100	90	90	Negat.	100	100	Norm.		
1666	Agda E-M Hjördis M-S	1885	○	○	5.7.58	4'	4'				7'													
2055		1914	●	○	28.8.57	3'	3'	++++	240/120	—	7'	105"	195"	»	90	100	90	90	»	100	100	»		
1768	Arne S.	1909	■	□	28.8.57	> 120'		+++	180/90	++	7'30"													
				□	3.9.57		> 15'	+++	170/90			105"	150"	»	110	100	85	80	»	100	100	»	251	
				□	30.3.58	5'	10'	++	165/90	(+)													222	
				□	6.8.59	6'	4'	+	170/90															
2566	Mikael S.	1935	■	□	3.9.57	1'	5'	—	150/80		7'30"													
			□	□	20.5.58	2'	2'	—				120"	195"	»	100	95	80	95	»	100	100	»		
1767	Artur S.	1899	■	■	30.3.58	8'	2'	—	120/80			160/80	+	5'										
1681	Hildur M-S.	1902	●	○	20.8.57	2'	3'	(+)	140/90	(+)	8'	105"	135"	»	100	100	85	100	»	85	100	»		
2149	Hildemar S.	1923	■	□	7.8.59	9'	5'	+(+)	130/80	(+)		90"	135"		100	80	90	85	«	140	100	»	180	
2151	Hildeborg S-B.	1924	●	●	10.8.59	2'	3'	+	115/75	+	6'30"	105"	90"	11.2"	92				Posit.	28		»	160	
				○	31.5.57	> 71'		+(+)	120/80	++	6'30"	105"	90"		65				Schw.	35	100	Verzög.		
				○	14.8.57	3'	2'	+++	135/85	+	7'30"	110"			72	100	65	90	Schw.	80	100	Verzög.		
				○	28.8.57 ¹	5'p.	5'	+(+)			6'30"	125"	180"	Norm.	72				Posit.	74	100	Verzög.		
				○	24.12.57	10'	8'	++				105"	200"	»	80	95	100	90					420	
				○	28.3.58	24'	9'	—																
2154	Henry S.	1928	■	□	5.8.59	19'	16'	+																
2156	Inga-Britt S-P.	1933	●	○	29.8.57	3'	2'	—	120/85	(+)	8'30"	135"	260"	12.5"	74				Stark Posit.	70	90	Verzög.	330	
2157	Harry S.	1934	○	○	21.8.57	11'	3'	—	130/80	—	5'45"	105"	165"	Norm.	80	95	100	90	Posit.	100	100	Verzög.		
2158	Anne-Maj S.	1937	○	○	21.8.57	5'	4'	—	140/80	—	8'30"	120"	255"	»	100	100	100	100	Negat.	65	100	Verzög.	256	
2070	Hildi M-W.	1916	●	○	5.7.58	8'	4'	—	120/80			135"	240"	»	100	85	95	125	»	100	100	Norm.		
				○	15.8.59	2'	2'	(+)	120/90															
2479	Anders W.	1944	■	■	30.8.57	6'	17'	+	130/80	+	8'30"	130"	180"	11.8"	90					60	87	»	330	
				■	■	5.8.59	2'	4'	+	115/70			135"	210"	Norm.	85	80	95	85	»	100	100	»	
2480	Gunnar W.	1946	■	□	3.9.57	7'p.	9'p.	—	110/65	(+)		180"	255"	12.4"	72					25	100	Verzög.	170	
				■	□	5.8.59	5'	9'p.	—	95/60	(+)													
1794	Sven D.	1908	■	□	3.9.57	10'	5'	—	120"			150"	150"	13.2"	72					26	120	Verzög.	210	
1796	Helga D-K.	1910	○	○	5.8.59	3'	3'	—																
1802		Karl K.	1906	■	□	30.8.57	1'	3'	(+)	150/110	+	5'												
2203	Sture K.	1934	■	□	30.8.57	3'p.	3'	—	120/80	(+)	6'30"	105"	210"	Norm.	100	80	90	100	»	100	100	Norm.		
				■	□	29.8.57	2'	2'	—	140/90	(+)	6'	105"	180"	»	80	100	80	100	»	100	100	»	
2286	Solveig M-H.	1928	●	○	30.8.57	1'	2'	—	160/80	—	6'	90"	165"	»	90	100	85	100	»	100	100	»		
				○	28.3.58	3'p.	4'	—	160/70			105"	135"	»	90	100	100	100	Schw.	40	100	»	550	
				○	15.8.59	2'	2'	—	120/90														260	
2686	Evelyn H.	1952	●	●	6.9.57	18'p.	5'	+	125/80	+		120"	210"	12"	90					100	92	»		
2300	Annemay Ö.	1922	●	○	14.8.59	3'	3'	+	120/85	+														
2368		Rolf L.	1922	■	□	14.8.59	3'p.	3'p.				95"	210"	11.8"	74						72	76	»	280
2309	Fjalar M.	1943	■	□	10.8.59	4'p.	6'p.	(+)	110/70	+		125"	165"	12.8"	82					100	100	»		
			■	□	15.8.59	2'	3'	+	120/80	—		95"	165"	11.6"	100						29		150	
			■	□	14.8.59	5'	2'	—	120/80	—		120"	135"	13'4"	62						60	92	»	280
			○	○							115"	165"	12.8"	98							74	100	»	310
	Normal		□	○		< 6'	< 6'	—		—	4'-8'	90"-120"	135"-165"	12"-14"	80-100	85-120	80-110	80-100	Negat.	70-180	80-120	Norm.	200-400	

■ Schwere Blutungsmanifestationen ● Leichtere Blutungsmanifestationen

¹ Der II. Tag der Menstruation
p. = Profuse Blutung

KASUISTIK

Legende (vergl. die Sippentafeln und Tabelle 2 mit den Laboratoriumsbefunden).

SIPPENTAFEL 2

Nr. 2055 **Hjördis M.-S.**, geb. 25.5.1914

Als Kind keine besonderen Blutungsbeschwerden, später oft Nasenblutungen, besonders bei Erkältungskrankheiten. Doch keine profuse Nasenblutungen gehabt. Zahnfleisch blutet mitunter ein wenig. Bekommt besonders leicht blaue Flecke. Menarche mit 14-15 Jahren, reichlich. Drei normale Entbindungen.

Befunde: 28.8.57: Am rechten Oberarm mehrere kleinere blaue Flecke. Am linken Oberschenkel ein handflächengroßer blauer Fleck.

30.3.58: Bl. Z. 1'30" l. dx.; < 30" l. sin. Verheiratet mit dem Vetter ihres Vaters: Nr. 1768.

Nr. 1768 **Arne S.**, geb. 2.10.1909

Kann sich an spontane Nasenblutungen nicht erinnern. Nur einige Male leichte Nasenblutungen nach Trauma. Keine Zahnfleischblutungen. Keine Tendenz zu blauen Flecken. Beim Rasieren bluten Wunden zuweilen hartnäckig, aber selten länger als 10 Minuten. Diese Blutungstendenz variiert doch deutlich. Bisweilen bluten auch größere Wunden nicht besonders. Bei einer Schnittwunde in der Hand im Alter von 22 J. blutete er sehr ausgiebig, möglicherweise wurde dabei eine Arterie verletzt.

Befunde: 28.8.57: Hochrote Gesichtsfarbe (Teleangiectasien).

Bl. Z. > 120' l. dx. Endete erst nach Thrombin « Roche » Applikation mit Druckverband, Blutung nicht besonders reichlich, aber sehr hartnäckig.

Hgb 93%, Erythrocyt. 5,02 Mill., Index 0,93, Leukoc. 11,800 (Eos. 1,0% Bas. 1,0%, Stab. 1%, Seg. 83%, Lymphocyt. 13%, Monoc. 1%) Thromboc. 251.000.

RL +++ l. dx. RR 180/90.

Alle anderen Laboratoriumsbefunde, abgesehen von der Blutungszeit und Rumpel-Leede, normal (siehe Tabelle 1).

20.5.58: Bl. Z. 1'30" l. dx.

5.7.58: Bl. Z. 4'30" l. dx.; 4' l. sin.

Kinder von Nr. 2055 und 1768:

Nr. 2566 **Mikael S.**, geb. 14.7.1935

Im Herbst 1956 reichliche, ungefähr 24 Stunden lang andauernde Nasenblutung. Nach Zahnextraktion im Herbst 1957 hartnäckige, profuse Blutung. Rasierwunden bluten wenig, aber lange.

Siehe Tabelle 1.

² Für die Hilfe bei den genealogischen Nachforschungen bin ich Herrn Kamrern Pehr E. Sundblom, Åland-Helsingfors, zu Dank verpflichtet.

Nr. 2567 Åke S., geb. 15.1.1941

Negative Blutungsanamnese.

Befunde: 28.8.57: Bl. Z. 4'30" l. sin.; 11' l. dx. (profuse, beinahe fließende Blutung).

RL + — RR 150/190.

Kneif +

30.3.58: Bl. Z. 2' l. dx.; 2'45" l. sin.

RR 160/95

20.5.58: Bl. Z. 2'45" l. dx.

Nr. 2568 Bjarne S., geb. 18.3.1947

Niemals besondere Blutungsbeschwerden gehabt. Bekommt keine blaue Flecke. Nach einem Fahrradunfall im Februar 1956 bekam er blutigen Harn. War eine Woche im Ålands Centralsjukhus aufgenommen:

Diagnose: Laesio traumatica renis dx cum haematuria.

Befunde: 28.8.57: Bl. Z. 10'50" l. sin.; 6'30" l. dx. (profus).

RL + — RR 120/80.

Kneif +

30.3.58: Bl. Z. 9'45" l. dx.

20.5.58: Bl. Z. 4'30" l. dx.; 6' l. sin.

5.7.58: Bl. Z. 17' l. dx.

Nr. 1681 Hildur M.-S. geb. 28.10.1902

Als 4-jähriges Mädchen bei Pertussis reichliche, anhaltende Nasenblutungen. Zwischen dem 15.-20. Lebensjahr hartnäckige, oft recedivierende, ausgiebige Nasenblutungen. Nach der ersten Gravidität (21 Jahre alt) keine besonderen Nasenblutungen mehr. Keine Zahnfleisch- oder Darmblutungen. Bekommt sehr leicht blaue Flecke. Menarche mit 15 1/2 Jahren. Menses normal. Sieben normale Entbindungen. Keine Fehlgeburten.

Befunde: 20.8.57: *Siehe Tabelle 1.*

30.3.58: Bl. Z. 5'30" l. dx.

8.7.58: Bl. Z. 5' l. dx.; 9'40" (nach der Methode Ivy's).

10.8.59: Bl. Z. 4'30" l. dx.

Verheiratet mit ihrem Vetter II. Grades (Nr. 1767).

Nr. 1767 Arthur S., geb. 23.10.1899

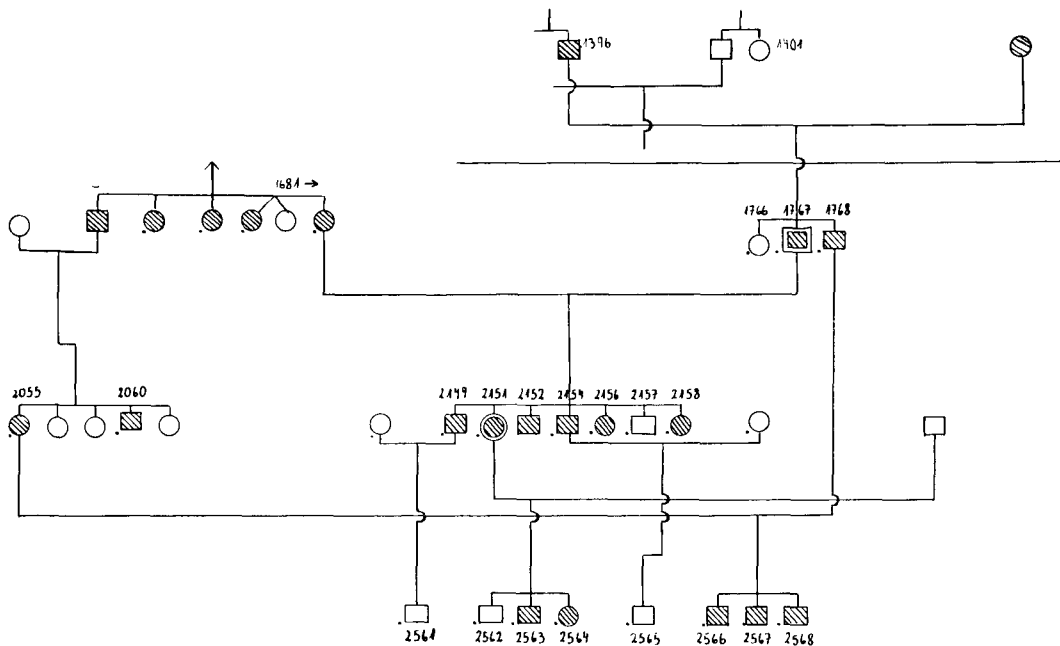
Zimmermann. Solange er sich erinnern kann, hat er spontane Nasenblutungen, wechselnd stark, besonders oft bei Anstrengungen. Jetzt auch noch periodisch Nasenblutungen, aber weniger häufig als früher, besonders bei Erkältungskrankheiten. Im Alter von 21 Jahren bei Zähmung eines widerspenstigen Ochsen infolge Anstrengung schwere Nasenblutung. Jetzt selten Nasenblutungen. Gelegentlich Zahnfleischblutungen und lange Blutung beim Rasieren.

Befunde: 20.8.57: *Siehe Tabelle 1.*

30.3.58: Bl. Z. 1'30" l. dx.; 2' 30" l. sin.

In der letzten Woche 3 mal Nasenblutungen.

10.8.59: Im letzten Jahre bisweilen leichtere Nasenblutungen.



Sippentafel 2 (Ausschnitt aus Sippentafel 1)

Bl. Z. 3'35" l. dx. RL + RR 160/90.

Kinder: Nr. 2149, 2151, 2152, 2154, 2156, 2157, 2158.

Nr. 2149 **Hildemar S.**, geb. 3.10.1923 Maschinenmeister

Im Schulalter, besonders im Winter, Nasenblutungen, die bis 1/2 Stunde lang dauerten. Rasierwunden bluten bisweilen profus, aber nicht lang.

Befund: 23.2.59: Bl. 5'30" l. dx.; 3' l. sin.

RL + RR 130/75.

Kneif.-

7.8. und 10.8.1959: Siehe Tabelle 1.

Seine gesunde Ehefrau ist nicht Äländerin. Ihr Sohn hat bisher keine Blutungsbeschwerden.

Nr. 2151 **Hildeborg S.-B.**, geb. 6.9.1924

Als Kind keine reichlicheren spontanen Nasenblutungen. Vom 16. Lebensjahr an einige Jahre oft schwere, spontane Nasenblutungen. Die schwersten Blutungen, an die sie sich erinnern kann, waren im Mai 1941 und 1946 sowie im Juli 1943. Es blutete mit kleinen Intervallen 8-12 Stunden lang. Posthämorrhagische Mattigkeit wochenlang. Bei den schweren Blutungen verspürte sie oft einen Druck im Kopf und wurde augenblicklich rot im Gesicht. Bei den schwersten Nasenblutungen keine Erkältungskrankheiten, also kein

Schnupfen oder dgl. Soweit sie sich erinnern kann, kein zeitlicher Zusammenhang zwischen Menses und Nasenblutungen. Kauterisierung der Nasenschleimhaut im Jahre 1943, 1946 und 1951 mit nur zeitweiligem Erfolg. In den letzten Jahren sind die Nasenblutungen nicht so profus und langdauernd gewesen (ca. eine Stunde lang). Im Frühling 1957 hatte sie eine 8-10 Stunden lang andauernde Nasenblutung. In der letzten Hälfte des Jahres 1957 keine Nasenblutungen. Bekommt sehr leicht Zahnfleischblutungen, besonders beim Zähneputzen. Oft Blutgeschmack im Mund. Wunden bluten stark, aber nicht besonders lang. Keine Ulcusbeschwerden. Zuweilen einige leichte Haemorrhoidalblutungen.

Bekommt sehr leicht blaue Flecke.

Menarche mit 14 Jahren. Menses immer reichlich, aber regelmäßig. Dauer 5-7 Tage. Periode alle 28 Tage. Normale Entbindungen ohne besondere Blutungen 1948, 1950 und 1955. Seit 1953 sind die Mensesblutungen immer stärker geworden, sie wurde vom Frauenarzt Dr. O. Wallèn, Ålands Centralsjukhus, behandelt. Aufzeichnungen Oberarzt Dr. Wallèns vom 30.11.56:

Abrasio, da am 28.11.56 starke Menses gehabt. Befund: Großer Uterus, Retroversio uteri. Histologische Untersuchung des Abrasimaterials: Hyperplasia cystica glandularis. Die Menses sind während des Jahres 1957 sehr stark gewesen. Oft gegen Ende Ausstoßung mehrerer Blutkoagula. Im Februar und Juli 1957 besonders starke Blutungen.

In der Jugend hatte die Patientin oft Anginabeschwerden, suchte aber keinen Arzt auf. Zuweilen auch Gelenkbeschwerden in den Fingern und Ellbogen. Im Juni 1946 Scarlatina. In den letzten Jahren hat sie unbestimmte Schmerzen in der Herzgegend gehabt. Zuweilen auch müde.

Befunde: 31.5.1957 Hochrote Gesichtsfarbe. Haarfarbe T (nach Fischer-Saller), Augenfarbe hellblau (Nr. 1 nach Martin-Saller). Auf den Unterschenkeln mehrere Haematome. Auskultation, EKG und Herz-Röntgen sprechen für eine *Stenosis valv. mitralis*. RR 120/80.

Blutungszeit: 71' Untersuchung wurde bei noch tropfendem Blut durch Kneifversuch nach Dozent. Dr. O. Wegelius abgebrochen. Blutung stand erst nach 23'.

Rumpel-Leede: +(+)

Kneif: ++

1.6.1957.

Blutbild: Hgb 79%, Ery 4.550.000, Index 0,88, Leukoc. 6.300 (Segmentkern. 55%, Eos. 6%, Lympho. 37%, Mono. 2%) Thromboc 180.000 (n. Fonio).

Durch Herrn Prof. E. Jorpes, Karolinska Institutet, Stockholm, erhielt Frau B. Anfang Juni 1957 eine Einspritzung von Blombäck und Blombäck's humaner Fraktion I-O mit einer AHG-Aktivität entsprechend dem AHG-Inhalt in 1.800 ml. Blut. Danach während eines halben Jahres keine Nasenblutungen.

14.8.1957.

Haematom am rechten Oberarm.

Bl. Z. 2'45" l. dx.

1'50" l. sin.

RL + (weniger stark im Vergleich zum 31.5.57).

Kneif: + RR 135/85.

28.8.1957 (der 2. Tag der Menstruation).

Übrige Befunde siehe Tabelle 1.

24.12.1957.

Nach der asiatischen Influenza vor 4 Wochen ein wenig müde. Ellenbogengelenkschmerzen. An den Unterschenkeln einige kleine spontane blaue Flecke.



Abb. 3. Probandin Hildeborg S.-B. (Nr. 2151), von der die Erforschung der großen Sippe ausging.

Bl. Z. 10'10'' l. dx. Nach einer Minute zunehmende, recht starke Blutung.

8' l. sin. wie oben. Siehe Tabelle 1.

28.3. und 5.7.1958: Siehe Tabelle 1.

8.7.1958.

Im Frühling 4-5 längere Nasenblutungsschübe (bis 1 Stunde lang). Menses wechselnd stark. 5.7.8.1958 besonders profuse Menstruation (mehrere Koagula).

Bl. Z. 2'30''.

5.8.59: Zwischen dem 11.-15. Februar 1959 mehrere hartnäckige Nasenblutungen jeden Tag. Die Menses fingen am 5.2.59 an. Vier Wochen danach wieder mehrere Nasenblutungen (1-3 Stunden lang). Noch menorrhagische Beschwerden.

Siehe Tabelle 1.

Frau B. ist in der entfernteren Ascendenz mit ihrem Ehemann verwandt, der selbst kein Bluter ist. Mehrere seiner Geschwister haben jedoch Blutungsbeschwerden.

Kinder: Nr. 2562-2564.

Nr. 2562 **Jan Olof B.**, geb. 3.2.1948

Niemals Blutungsbeschwerden gehabt.

Befunde: 31.5.57: Bl. Z. 3'.

14.8.57: Bl. Z. 2'.

5.7.58: Bl. Z. 3'50''.

6.8.59: Bl. Z. 2'20''.

Nr. 2563 **Yngve B.**, geb. 14.7.1950

Seit dem 4. Lebensjahr bisweilen starke Nasenblutungen. Erste Nasenblutung war besonders heftig und dauerte ca. 2 Stunden. Bei Masern und Pertussis viele, schwere Nasenblutungsschüben. Bei der asiatischen Influenza im Herbst 1957 heftige profuse Nasenblutung, dauerte ca. 30 Min.

Befunde: 31.5.57: Bl. Z. 14'.

14.8.57: Bl. Z. 2'35''.

28.3.58: Bl. Z. 6'20'' l. dx.; 4'40'' l. sin. Kneif-

5.7.58: Gestern eine halbe Stunde lang Nasenblutung, hat eine Bronchitis acuta.

Bl. Z. 3'30'' dx.; 2' sin.

5.9.59: Nasenblutungen nur bei Trauma Bl. Z. 1'45'' l. dx.; 1'45'' l. sin.

Nr. 2564 **Mildrid B.**, geb. 31.12.1955

Bis zum Alter von 2 Jahren keine Blutungsbeschwerden. Bekommt leicht blaue Flecke. Mehrmals bis 30 Min. dauernde Nasenblutungen gehabt. Wunden bluten lange.

Befund: 5.7.58: Bl. Z. 6'.

5.8.59: Im letzten Jahr keine Blutungsbeschwerden Bl. Z. 7'20'' l. sin.

Nr. 2152 **Arnold S.**, geb. 11.4.1926 Seemann

Bis zum Alter von 16-18 Jahren oft Nasenblutungsbeschwerden. Wohnt seit 1949 in Australien, wo er keine Blutungen gehabt haben soll.

Nr. 2154 **Henry Aldur S.**, geb. 8.2.1928 Chauffeur

Zwischen dem 10.-15. Lebensjahr bekam er sehr leicht Nasenblutungen, gewöhnlich bei unbedeutendem Trauma. Blutete lange mit kurzen Unterbrechungen. Nur selten Zahnfleischblutungen. Einige Male leichte Haemorrhoidalblutungen. Bekommt nicht leicht blaue Flecke. Mit 15 Jahren große Schnittwunde durch Sense, die ausgiebig blutete. Als 23-Jähriger Müdigkeit und Schlaflosigkeit ungefähr einen Monat lang. Bekam dabei einen Krampf und Bewußtlosigkeitsanfall, der ca. 15 Min. dauerte. Im Krankenhaus behandelt unter der Diagnose: Epilepsie?

Befunde: 29.8.57: *Siehe Tabelle 1.*

30.3.58: Bl. Z. 2'20'' l. dx.; 3' l. sin.

Mit seiner Ehefrau nicht verwandt. Ein Sohn (Nr. 2565) gesund.

Nr. 2156 **Inga-Britt S.-P.**, geb. 4.1.1933 Ladenangestellte

Krämpfe im ersten Lebensjahr. Als 14-17 Jährig oft spontane Nasenblutungen, besonders bei Erkältungskrankheiten. Bekommt sehr leicht blaue Flecke. Jetzt keine Nasenblutungen mehr.

Befunde 21.8.57: Am Oberarm und auf den Beinen kleine blaue Flecke. *Siehe Tabelle 1.*
10.8.59: Normaler Partus im Jahre 1958. Bl. Z. 3'20'' l. dx.

Nr. 2157 **Harry Mikael S.**, geb. 27.6.1934

Nur 2-3 mal nach Trauma Nasenblutungen. Der Einzige von den Geschwistern, der *keine* Blutungsbereitschaft hat.

Befunde 21.8.57: Keine blauen Flecke. Große Narbe auf der Brust nach Sägeunfall. Klaffende Wunde genäht ohne besondere Blutung.

30.8.58: Bl. Z. 3'30'' l. dx.; 3' l. sin. *Siehe Tabelle 1.*

Nr. 2158 **Anne-Maj S.**, geb. 4.12.1937

Zwischen dem 7.-15. Lebensjahr schwere Nasenblutungen, die bis 1 Stunde lang dauerten, besonders bei Anstrengungen und Erkältungskrankheiten.

Befunde: 5.7.58: Mehrere spontane 3 × 5 cm große blaue Flecke an den Oberarmen.
15.8.59: Bei Erkältung im letzten Winter blutete sie ca. 10 mal, einmal mehr als 2 Stunden lang.

Bl. Z. 2'5'' l. dx.; 2'15'' l. sin.

RL (+).

Mehrere spontane, blaue Flecke an den Extremitäten.

Siehe Tabelle 1.

SIPPENTAFEL 3

Nr. 2060 **Valdemar M.**, geb. 23.3.1922 Seemann

Hat eine schwere Malaria gehabt. Keine Blutungsanamnese. Nur einmal im Alter von 10 Jahren nach Trauma Nasenblutung, die aber nicht erheblich war. Keine Zahnfleischblutungen. Keine Tendenz zu blauen Flecken.

Befunde: 6.9.57: Bl. Z. 14'5'' l. sin.; 12'14'' l. dx.

RL + RR 130/80.

Kneif:-.

Nr. 1672 **Hanna Maria M.-E.**, geb. 9.11.1892

Als Kind keine Nasenblutungen. Im Alter von 15 Jahren traten spontane Nasenblutungen auf, am schwersten zwischen dem 30.-40. Lebensjahr. Damals ausgiebige, schwer stillbare Nasenblutungen 2-3 mal im Monat. Nach der Menopause nicht so oft, aber noch recht profuse Nasenblutungen. Im Frühling 1957 eine spontane, besonders reichliche Nasenblutung. Keine Zahnfleischblutungen. Wunden bluten nicht besonders stark. Bekommt sehr leicht blaue Flecke. Menarche im Alter von 16 Jahren. Eine normale Entbindung. Menopause mit 53 Jahren. Menses immer sehr reichlich. 1954 ärztliche Behandlung wegen einer schweren hypochromen Anaemie (Hgb. 30%). Hat auch Magenbeschwerden gehabt.

1954 Magenblutung mit Melaena. Im Herbst 1958 profuse Magengeschwürsblutung. Bekam mehrere Bluttransfusionen.

Befunde: 31.8.57: Hochgewachsen, kräftiger Körperbau. Hochrote Gesichtsfarbe. Auf den Wangen Teleangiectasien.

Hgb. 55%.

Bl. Z. 3'35" l. sin.; 2'3" l. dx.

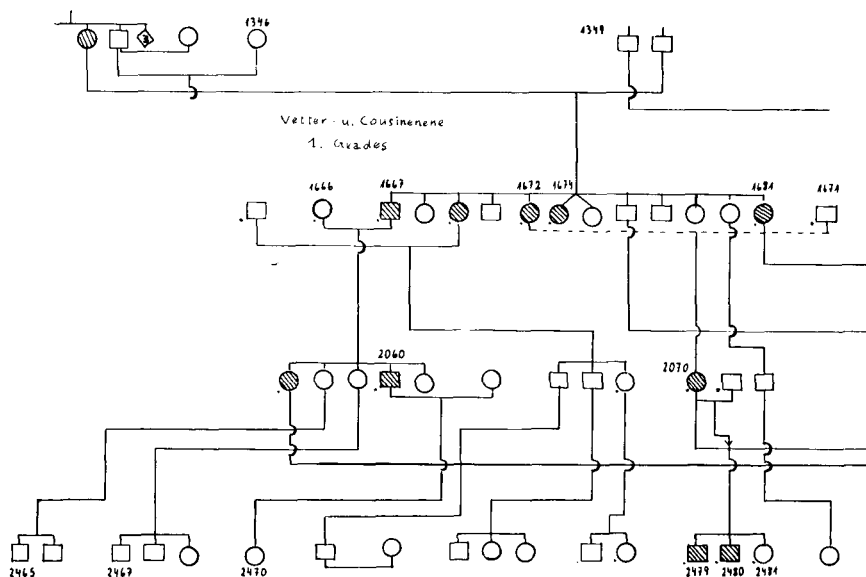
RL - (dünne, schuppige atrophische Haut) RR 140/80 Kneif:-

8.7.58: Noch recht oft 15-30 Min. dauernde Nasenblutungen.

Bl. Z. 2'30" l. sin.; 3' l; dx. 6'30" (Ivy).

Nr. 2070 **Hildi Mari M.-W.**, geb. 20.6.1916

Vom 8. Lebensjahr an ausgiebige Nasenblutungen. Während des Konfirmandenunterrichtes (15 Jahre alt) bekam sie eine besonders schwere Nasenblutung. Weitere sehr schwere Nasenblutungen zwischen dem 18.-22. Lebensjahr, oft spontane, zwar nur 5-15



Sippentafel 3 (Ausschnitt aus Sippentafel 1)

Min. andauernde, aber sehr heftige Blutungen. Ärztliche Behandlung ohne Erfolg. Zwischen dem 25.-30. Lebensjahr recht oft Zahnfleischblutungen. Damals oft Blutgeschmack im Mund. Nach Zahnextraktion im Frühling 1955 blutete sie sehr ausgiebig, 6-7 Stunden lang. Menarche mit 16 Jahren. Menses immer reichlich, Dauer 6-8 Tage, alle 4 Wochen. Drei normale Entbindungen. Bekommt sehr leicht blaue Flecke.

Befunde: 30.8.57: An den Unterschenkeln und Oberarmen mehrere kleine blaue Flecke.

5.8.59: Nicht lange, aber heftige spontane Nasenblutungen während des ganzen Sommers, zuletzt am 1.8.59 *Siehe Tabelle 1.*

Mit ihrem Ehemann angeblich nicht verwandt. Der Ehemann untersucht und ganz gesund.

Ihre *Kinder* Nr. 2479-81.

Nr. 2479 **Anders W.**, geb. 16.9.1944

Im Sommer 1957 eine spontane, schwer stillbare, profuse Nasenblutung. Danach mehrmals Nasenblutungsschübe, aber nicht so schwer.

Befunde: 3.9.57: Bl. Z. 9'25" l. sin. (reichlich).

6'30" l. dx. (nach Massage des Ohrläppchens eine sehr ausgiebige, spontan tropfende Blutung).

RL - RR 110/65.

Kneif (+).

3.6.59: Während des letzten Jahres mehrmals plötzlich spontane 5-10 Min. dauernde Nasenblutungsschübe.

Bl. Z. 4'30" l. sin.; 2' l. dx.

Siehe Tabelle 1.

Nr. 2480 **Gunnar W.**, geb. 24.5.1947

Bis 1957 nur einmal Nasenblutung gehabt. Im Februar 1958 eine spontane, ca. eine Stunde lang andauernde, hartnäckige Nasenblutung.

Befunde: 30.3.58: Bl. Z. 4'30" l. dx.

3.6.59: Keine Blutungsbeschwerden.

Bl. Z. 4' l. sin.; 8'30" l. dx.

Siehe Tabelle 1.

Nr. 2481 **Margareta Helena W.**, geb. 19.7.1951

Bis 1960 keine Blutungsbeschwerden.

Befunde: 3.9.57: Bl. Z. 3' l. sin.; 2'40" l. dx. (nach Massage).

RL - RR 105/70.

3.6.59: Bl. Z. 3' l. sin.; 3'30" l. dx.

5.8.59: Bl. Z. 3'10" l. sin.; 2'5" l. dx.

RL - RR 120/80.

Nr. 1674 **Elna M.**, geb. 6.1.1894

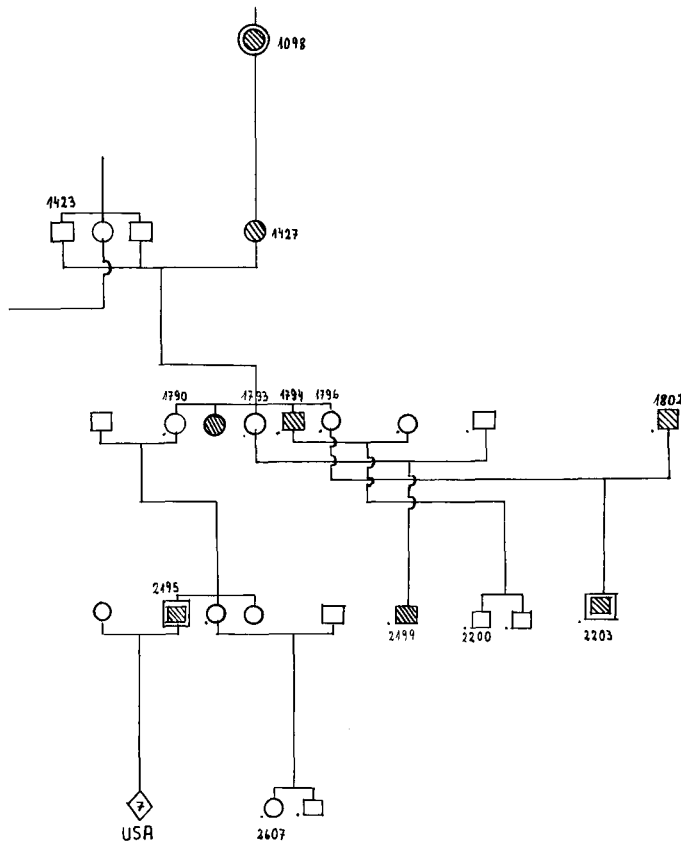
Niemals besondere Blutungsbeschwerden gehabt. Bekommt sehr leicht blaue Flecke. Während des Klimakteriums hartnäckige Anaemie. Bei verschiedenen Operationen (Tonsillektomie, 1950 Myoma uteri, 1955 Struma, Varicenop.) keine schwere Blutungsneigung. Wegen postoperativem Myxödem in U.S.A. behandelt.

Befunde: 6.9.57: Bl. Z. 42'50'' links; > 43' rechts (profus tropfend 40 Min. lang).
 RL ± (dicke, schuppene Haut).
 RR 160/80 Kneif ±.
 3.6.59: Bl. Z. 4'30'' l. dx.; 4' l. sin.
 RL ++.

SIPPENTAFEL 4

Nr. 2203 Sture K., geb. 16.11.1934

Erstmals Blutungsneigung im Alter von 5 Jahren, als er einen Schlag auf die Nase bekam; blutete damals zunächst ca. 1/2 Stunde lang sehr stark aus der Nase, dann mit Unterbrechungen den ganzen Tag. Nach ärztlicher Behandlung keine besonderen Blutungsbeschwerden mehr. Gelegentlich einer Masernerkrankung mit 6 Jahren während des Fieberhöhepunktes und danach spontane, profuse, schwer stillbare, oft rezidivierende Nasenblutungen. Während des Schulalters nur leichtere, nicht sehr häufige Nasenblutun-



Sippentafel 4 (Ausschnitt aus Sippentafel 1)

gen. Im Alter von 15 Jahren eine zunächst einseitige, dann auch doppelseitige Parotitis; dabei bekam er die schwerste Nasenblutung, die er jemals gehabt hat. Starke, oft rezidivierende Blutungen. Zwischen dem 15.-20. Lebensjahr hatte er oft, besonders im Winter beim Abklingen von Erkältungen und bei Gesichtswaschungen in gebückter Haltung spontane, bisweilen recht ausgiebige Nasenblutungen. Wenn er sich überanstrengt oder viel gearbeitet hat, bekommt er leicht Blutungen. In den letzten Jahren haben die Blutungsbeschwerden deutlich nachgelassen.

Der Vater (Nr. 1802) des Patienten hat eine Blutungsanamnese, z. Zt. keine Blutungen, siehe auch *Tabelle 1*. Die untersuchte Mutter (Nr. 1796 und *Tabelle 1*) ist gesund. Unter ihren Geschwistern finden sich aber noch ein Bruder (Nr. 1794 und *Tabelle 1*) sowie eine Schwester mit Blutungstendenz in der Jugend.

Befunde: 30.8.57: RR 160/80 (mehrmals kontrolliert). An der Haut keine blauen Flecke.

28.3.58: Im letzten Halbjahr nur einmal eine schwere Nasenblutung.

Bl. Z. 3' 25" l. dx.; 0" l. sin.

RL - RR 160/70.

Kneif-

15.8.59: Nur einige leichtere Nasenblutungen im Frühling.

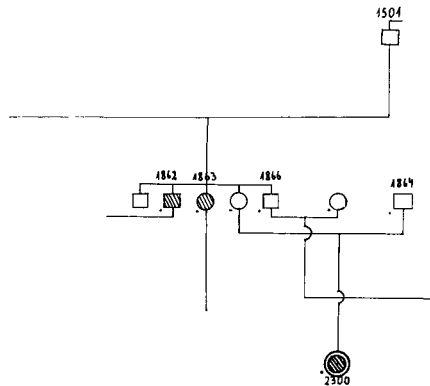
Siehe *Tabelle 1*.

SIPPENTAFEL 5

Nr. 2300 **Anne-Maj Ö.**, geb. 17.7.1934

Ihre Eltern keine Bluter (untersucht), jedoch ein Bruder und Schwester der Mutter.

Im 7.-8. Lebensjahr oft — bisweilen mehrmals täglich — spontane, ausgiebige Nasenblutungen, besonders bei Erkältungskrankheiten. Als 10-Jährige bei einer Grippe eine sehr hartnäckige und profuse Nasenblutung. Eine Woche danach matt und schwach. Durch das ganze Schulalter immer Nasenblutungsbeschwerden, die nach der Menarche



Sippentafel 5 (Ausschnitt aus Sippentafel 1)

nicht mehr so oft auftraten. Im Alter von 17 Jahren an Nasenblutung beinahe verblutet. Jetzt noch Nasenblutungsbeschwerden, aber nicht so stark und langdauernd wie früher. Bekommt mitunter besonders leicht blaue Flecken.

Befund: 15.8.59: Siehe *Tabelle 1*.

SIPPENTAFEL 6

Nr. 2309 **Fjalar M.**, geb. 18.9.1943

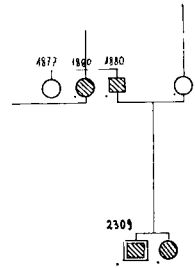
Als 3-Jähriger besonders schwere Nasenblutungen, die tagelang dauerten. Wegen der Blutungsbeschwerden Krankenhausbehandlung. Mit den Jahren ist die Blutungstendenz geringer geworden.

Befunde: 6.3.59: Bl. Z. 2' 30" l. dx.; 2' l. sin.

RL - RR 120/80.

14.8.59: *Siehe Tabelle 1.*

Eine jüngere Schwester, der Vater und eine Tante litten an Blutungen. Die untersuchte Mutter ist gesund.

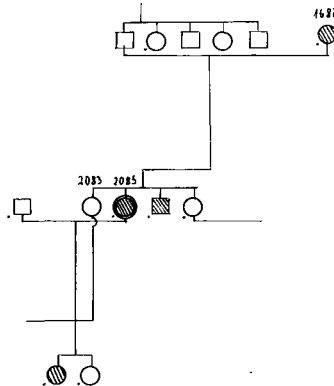


Sippentafel 6
(Ausschnitt aus
Sippentafel 1)

SIPPENTAFEL 7

Nr. 2085 **Aida J.-J.**, geb. 23.6.1928

Als 12-13 Jährige, als die Patientin schnell wuchs, hartnäckige Nasenblutungen beinahe jeden Tag. Konnte wegen der schweren Blutungstendenz nicht die Schule besuchen, sondern war gezwungen, 2 Monate im Bett zu liegen. Blutungsschübe immer schwer stillbar. In den letzten 10 Jahren keine schwerere Nasenblutung. Bei der ersten Geburt relativ



Sippentafel 7 (Ausschnitt aus Sippentafel 1)

starke Nachblutungen (Steißgeburt). Menses normal. Bekommt leicht Zahnfleischblutungen.

Die Mutter (Nr. 1687) der Patientin hat gleichfalls eine Blutungsneigung. Ausser der Probandin blutet ein Bruder, ebenso wie auch die älteste ihrer beiden Töchter. Der untersuchte Ehemann ist gesund.

Befunde: 27.3.59: Bl. Z. 3' l. dx.; 3' l. sin.

RL - RR 120/80.

Kneif-

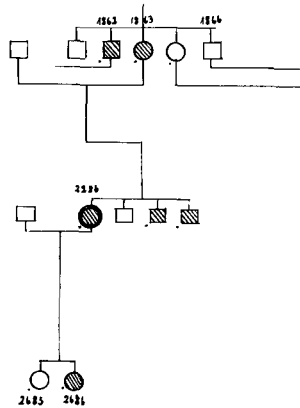
14.8.59: Bl. Z. 4' l. dx.; 4' l. sin.

RL (+) Kneif-

SIPPENTAFEL 8

Nr. 2286 **Solveig M.-H.**, geb. 7.8.1928

Ihre Mutter (Nr. 1863) hatte in der Jugend zeitweise ausgiebige Nasenblutungen. Sie selbst hatte von der frühesten Kindheit an spontane und bisweilen bei Anstrengungen sehr starke Nasenblutungen, am schwersten im Alter von 8-12 Jahren. Sie blutete beinahe jeden Tag 1-4 Stunden lang. Die schwersten Blutungen hatte sie mit 12 Jahren. Nach Kauterisierungen der Nasenschleimhaut keine spontanen Nasenblutungen mehr. Bei Traumata blutet sie recht reichlich. Im Alter von 27 Jahren blutete sie sehr ausgiebig 3-4 Stunden lang nach einer Molarextraktion. Die Blutung hörte erst nach 24 Stunden auf. Das Zahnfleisch blutet



Sippentafel 8 (Ausschnitt aus Sippentafel 1)

fast immer beim Zähneputzen, sie hat oft Blutgeschmack im Mund. Keine Magen- oder Darmblutungen. Wunden bluten zwar reichlich, aber kaum länger als normal. Bekommt sehr leicht blaue Flecke. Menarche im Alter von 15 1/2 Jahren. Menses immer sehr ausgiebig und unregelmäßig, Dauer 6-8 Tage, Periode 3-6 Wochen während der letzten Jahre. 1951 und 1952 normale Entbindungen, Nachblutungen relativ reichlich, aber nicht besonders stark. Erythema nodosum und Pleuritis exsud. zwischen dem 16. und 17. Lebensjahr, Pleuritis sicca mit 22 Jahren.

Befunde: 6.9.57: Normaler Körperbau. Rothaarig (III nach Fischer-Saller's Haarfarbentafel). Reichlich Sommersprossen im Gesicht, auf dem Rücken, auf den Armen und Beinen. Auf dem rechten Oberarm ein handflächengroßer spontaner blauer Fleck.

8.7.58: Bl. Z. 4' l. dx.; 3'30" l. sin.

14.8.59: Bl. Z. 3'20" l. dx.; 3'20" l. sin.

RL (+) RR 120/85.

Siehe Tabelle 1.

Bei zwei weiteren Geschwistern ebenfalls Blutungsneigung. Mit ihrem Ehemann nicht verwandt. *Kinder:* Nr. 2685-86.

Nr. 2686 **Evelyn Helena H.**, geb. 27.6.1952

Vom 2. Lebensjahr an spontane reichliche Nasenblutungen, besonders im Herbst und Winter. Im Alter von 2 1/2 Jahren blutete sie einige Male sehr ausgiebig, ca 2-3 Stunden

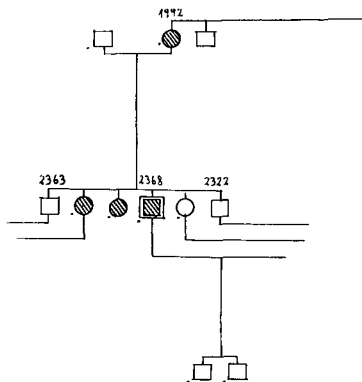
lang; blutete danach ungefähr 1-2 mal in der Woche, doch nicht länger als eine halbe Stunde. In den letzten Jahren hat sie nur leichtere Nasenblutungen gehabt. Oft Zahnfleischblutungen, besonders beim Zähneputzen. Wunden bluten hartnäckig und reichlich. Sie bekommt sehr leicht blaue Flecke. Milchschorf vom Säuglingsalter an, Lungenasthma von 2 Jahren an. In den letzten Jahren Besserung beider Leiden. Im Frühling 1959 stundenlang dauernde Nasenblutungsschübe.

Befund: 14.8.59: *Siehe Tabelle 1.*

SIPPENTAFEL 9

Nr. 2368 **Rolf L.**, geb. 27.8.1922

Die schwersten Nasenblutungen zwischen dem 8.-12. Lebensjahr, wobei er mehrmals beinahe bewußtlos war. Die posthämorrhagische Mattigkeit war bisweilen so erheblich, daß er mehrere Tage nicht aus dem Bett aufzustehen vermochte. Oftmals ärztlich behandelt, aber ohne Erfolg. Als 12-Jähriger Parotitis, wobei es zu besonders kräftigen Nasenblutungen kam. Blutungsschübe immer im Winter und besonders bei Erkältungskrank-



Sippentafel 9 (Ausschnitt aus Sippentafel 1)

heiten. Sie dauerten stunden- bis tagelang und rezidierten leicht. Zwischendurch bei schwerem Trauma gegen die Nase keine Blutungen. In den letzten 10 Jahren nur leichtere Nasenblutungen. Bei Molarextraktion im Febr. 1958 profuse, zwölf Stunden lang dauernde Blutung. Blaß, matt und müde danach. Bei 2 Schwestern und der Mutter Blutungstendenz.

Befunde: 29.3.58: Bl. Z. 1' 50'' l. dx.; 1' 25'' l. sin.

RL - RR 120/80.

15.8.59: *Siehe Tabelle 1.*

Besprechung der Untersuchungsergebnisse

Die in der neuen Sippe erhobenen klinischen Befunde sind für die åländische Blutungskrankheit typisch, wie sie von v. Willebrand und Jürgens seinerzeit (1926, 1933) beschrieben worden sind. Das Leiden tritt bisweilen spontan schon in der frühesten Kindheit auf, vor allem aber im Schulalter und in der Pubertät, bei Erkältungskrankheiten, epidemischen Kinderkrankheiten, bei Anstrengungen und Arbeit in gebückter Stellung und bei Hitze, bei Gesichtswaschungen oder leichtem Trauma, bei psychischen Alterationen usw. Im Vordergrund der Blutungserscheinungen stehen Nasenblutungen (z. B. Nr. 1767, 2151, 2286, 2203, 2309, 2368) und sonstige Schleimhautblutungen. Blaue Flecke (Ekchymosen, Sugillationen, Suffusionen) kommen besonders bei Frauen häufig vor (z. B. Nr. 1681, 2055). Tiefe Gewebs-hämorrhagien und Hämarthrosen, die bei der Hämophilie so häufig sind, gibt es bei den åländischen Blutern äußerst selten. Die Berufswahl ist bei der von Willebrand-Jürgens'schen Krankheit kein sozialmedizinisches Problem. Zwischen den Blutungsschüben können die Bluter mit häufiger Blutungsneigung erhebliche physische Anstrengungen (z. B. Wettauf etc.) ohne Blutungen durchstehen. In Gegensatz zur Hämophilie ist die Fertilität nicht beeinträchtigt.

Bei Mädchen und Frauen können die Menses sehr ausgiebig und verlängert sein (z. B. Nr. 2055, 2151, 2286). In einigen Fällen wurde festgestellt, daß die menorragischen bzw. hypermenorrhagischen Menses nicht nur durch das Blutungsübel, sondern auch durch einen Hyperoestrogenismus (Nr. 2151) oder durch ein Myoma uteri (Nr. 1674) verursacht waren. Ausgiebige Nachblutungen bei einem Partus sind nicht häufig.

Mehrere blutende gastroduodenale Ulcera wurden festgestellt (z. B. Nr. 1672) und einige andere in der Kasuistik nicht aufgeführte Patienten). Auch werden zeitweise hartnäckige Wundblutungen, z. B. beim Rasieren, beobachtet (z. B. Nr. 1768). Bei größeren abdominellen Operationen braucht die Hämostase nicht sonderlich gestört zu sein. Im Ålands Centralsjukhus sind bei schweren Blutern ohne besondere medikamentöse Vorbereitung mehrere Magenresektionen und Uterusmyomoperationen ohne Blutungskomplikationen durchgeführt worden. Andererseits können nach Zahnextraktionen, Tonsillektomien u. dgl. hartnäckige, profuse Blutungen eintreten. Die Frage, warum die Patienten mit der v. Willebrand-Jürgens'schen Thrombopathie nach einer Zahnextraktion wochenlang bluten können oder durch Nasenblutung oder gelegentlich einer Menstruationsblutung nahe am Verbluten sind, muß noch offen bleiben. Diese Patienten können aber, im Gegensatz zu den Hämophiliepatienten bei abdominellen Operationen keine lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen haben.

Obwohl bei einigen Untersuchten keine Blutungsanamnese oder gerade keine akute Blutung vorlag, war doch die Blutungszeit (nach Duke und in einigen Fällen auch nach Ivy) verlängert (z. B. Nr. 1674, 2060). Sie kann aber, wie es sich bei den wiederholten Untersuchungen zeigte, stark schwanken (z. B. Nr. 1667, 1674, 1768, 2151). In der Regel wurde die Blutungszeit an beiden Ohrläppchen geprüft. Wie

man bei den Patienten Nr. 2070, 2286, 2567 sieht, kann die Blutungszeit bei demselben Probanden zu derselben Zeit relativ stark divergieren. Mit der gleichen Untersuchungstechnik wurden bei Normalpersonen niemals pathologische Blutungszeiten gefunden. Auch wenn die Blutungszeit bei einigen unserer Probanden nicht verlängert ist, kann die Blutung aus dem Einstich am Ohrläppchen recht stark sein. In einigen Fällen rann das Blut (Nr. 2067, 2301, 2686), obwohl die Blutung in normaler Zeit endete. In anderen Fällen war die Blutung nach kräftiger Massage des Ohrläppchens zwischen den Fingern reichlich. Die Blutungszeit braucht dabei nicht verlängert zu sein (Wegelius 26). Das Rumpel-Leede'sche Gefäßphänomen kann ebenfalls schwanken. Bei einer Patientin war ein stark positiver Rumpel-Leede bei Wiederholung nach fünf Tagen negativ. Bei Untersuchten mit Hochdruck war es oft positiv, auch wenn eine Blutungstendenz fehlte. Daher wurde stets der Blutdruck gemessen, um Fälle mit einem « pseudopositiven » Rumpel-Leede auszuschalten. Bei einem der Untersuchten mit einer Blutungszeit von mehr als zwei Stunden (Nr. 1768) waren das Rumpel-Leede-Zeichen und das Kneifphänomen die einzigen positiven Zeichen der Blutungsmanifestation. Die sonstigen Laborbefunde waren normal (Tabelle 1).

Das Kneifphänomen (nach Jürgens) wechselt auch bei wiederholten Untersuchungen. Es geht nicht immer parallel mit der Neigung zum Auftreten von blauen Flecken. Im Gesicht und auf der Nasenschleimhaut wurden in dieser Blutersippe mehrmals kleinere Teleangiectasien beobachtet.

Außergewöhnlich veränderte Kapillaren mit anatomisch faßbaren Anomalien an der Nagelfalz konnten nicht festgestellt werden (ohne Provokation untersucht).

Bei einer Anzahl der untersuchten Mitglieder der Sippe konnte auch ein vollständiger Gerinnungsstatus aufgenommen werden (Laboratoriumsuntersuchungen in Zusammenarbeit mit Prof. R. Jürgens und E. Hiepler). Die Ergebnisse sind aus der *Tabelle 1* zu ersehen. Zur Zeit der Blutuntersuchung hatten die Untersuchten gerade keine akute Blutung. Auf die Methodik und Technik der Bestimmung der Gerinnungsfaktoren usw. soll hier nicht eingegangen werden (vergl. die Arbeiten 5, 12, 13). Von besonderem Interesse sind die Befunde bei der Probandin Hildeborg S.-B. (Nr. 2151), von der die Sippenuntersuchung ausging. Abb. 2. Sie hat von frühester Kindheit an immer wieder schwere Nasenblutungen gehabt. Wenige Wochen vor der ersten Untersuchung hatte sie eine heftige Nasenblutung durchgemacht. Die Blutungszeit war am 29.5.57 stark verlängert ($> 71'$). Es wurde ein erniedrigter Faktor VIII-Gehalt festgestellt (35% der Norm). Nach einer Einspritzung einer humanen AHG-Fraktion I-O durch Prof. E. Jorpes (Stockholm) und Mitarbeiter stieg der Faktor VIII-Gehalt, die Nasenblutungen hörten auf. Die Menses waren aber nach wie vor reichlich (Hyperoestrogenismus). Die Blutungszeit war bei unseren Nachuntersuchungen im August und September 1957 nicht mehr verlängert. Im Dezember 1957 und im Frühjahr 1958 fand sich wieder eine gewisse Verlängerung der Blutungszeit. Im Jahre 1959 hat sie wieder Nasenblutungsschübe gehabt. Die Blutungszeit war bei der Untersuchung am 5.8.1959 verlängert, der Faktor VIII-Gehalt jedoc'h normal (siehe *Tabelle 1*). Bei dieser Probandin scheint die Blutungszeit desto länger zu

sein, je niedriger der Faktor VIII-Gehalt ist (bei anderen von Jürgens und Mitarbeitern untersuchten Patienten ist dies jedoch nicht immer der Fall (12)). Wenn bei den genetisch verschiedenen hämorrhagischen Diathesen der Hämophilie und der v. Willebrand-Jürgens'schen Thrombopathie das antihämophile Globulin biochemisch identisch ist, dann ist es schwer zu verstehen, daß der bei den åländischen Blutern keineswegs hochgradig herabgesetzte Faktor VIII-Gehalt allein die verlängerte Blutungszeit erklärt, da bei der Hämophilie mit excessiv niedrigen Faktor VIII-Werten (weniger als 5%) die Blutungszeit *normal* ist. Nilsson (20) ist auf Grund ihrer Untersuchungen der Ansicht, daß die Cohn'sche Fraktion I-O einen Plasmafaktor enthält, der nicht mit dem antihämophilen Globulin, Fibrinogen oder Thrombocyten identisch ist. Bei den wiederholten Untersuchungen fand sich *außerdem* bei der Probandin eine konstant verzögerte Thromboplastin-Aktivierung durch Patienten-Thrombocyten im Thromboplastin-Generation-Test (vergl. Tabelle 1). Ferner zeigten sich, wenn auch nicht sehr starke, so doch deutliche vasculäre Defekte (Teleangiectasien, Rumpel-Leede und Kneifphänom deutlich positiv). Einen auch etwas herabgesetzten Faktor V-Gehalt (55%) fanden I. M. Nilsson et al. (19) bei dieser Patientin. Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Thrombocyten der Hildeborg S.-B. zeigte Veränderungen, wie sie durch Eriksson et al. (5) beschrieben worden sind. Die Befunde bei dieser Patientin fügen sich in die sich in letzter Zeit mehrenden Berichte (1, 3, 21-23) über erblich bedingte *kombinierte* Gerinnungsstörungen. Es hat den Anschein, als ob eine Verminderung von Plasmafaktoren (V, VII, VIII, IX) verbunden mit einer Thrombocytenfunktionsstörung und möglicherweise auch mit funktionell und morphologisch veränderten Gefäßfaktoren in jeder beliebigen Variation vorkommen können. Eine kombinierte Gerinnungsstörung ist bei dieser Patientin anzunehmen (wie auch bei anderen Fällen in den åländischen Blutungssippen) und dürfte die schwere Blutungsanamnese erklären.

Bei Sture K. (Nr. 2203) konnte ein schwach positiver Consumptionstest und ein auf 40% der Norm erniedrigter Faktor VIII-Gehalt festgestellt werden. Er hat früher oft und starke Nasenblutungen gehabt, die jetzt selten sind. Zur Zeit der Untersuchungen hatte er aber eine normale Blutungszeit. Im Jahre 1959 war der Faktor VIII-Gehalt normal.

In einigen anderen Fällen mit Fehlen einer sicheren Blutungsvorgeschichte konnte eine deutliche bzw. mehr oder weniger verlängerte Blutungszeit festgestellt werden (Nr. 1667, 1674, 2060). Einen Fall mit stark verlängerter Blutungszeit als einzigen pathologischen Befund bei der Untersuchung des Blutstillungsmechanismus haben Borchgrevink et al. (2) publiziert.

Bei Henry S. (Nr. 2154) fand sich eine normale Blutungszeit, jedoch ein stark positiver Prothrombin-Verbrauchstest und ein verzögerter Thromboplastin-Generationstest mit Patienten-Thrombocyten. Der Faktor VIII-Gehalt war normal (vergl. Tabelle 1). Der jetzt 30 jährige Mann bekam zwischen dem 10.-15. Lebensjahr sehr leicht Nasenblutungen.

Andererseits können bei einer ganzen Anzahl von Probanden (besonders Männer) eine normale Blutungszeit und auch keine sonstigen Gerinnungsstörungen beobachtet

werden, obwohl es unstreitig ist, daß diese Probanden in der Kindheit oder Jugend mehr oder weniger starke Nasen- oder sonstige Blutungen gehabt haben (z. B. 1767, 2309).

Die klinischen und hämatologischen Befunde können jedenfalls bei den Kranken stark schwanken. Dies steht in Einklang mit ihren Angaben, wonach auch ihre Blutungsschübe unregelmäßig in kürzeren oder längeren Abständen auftreten können. Bei den meisten Probanden konzentriert sich die Häufigkeit und Stärke der Blutungen auf bestimmte Altersperioden. Bevorzugt sind die frühe Kindheit, das Schulalter oder die Pubertät. In der Regel treten die Blutungserscheinungen im männlichen Geschlecht zwischen dem 5.-20. Lebensjahr auf, im weiblichen Geschlecht gleichmäßiger auf die genannten Altersperioden verteilt. In der Pubertät scheint aber die Blutungstendenz am stärksten zu sein. Zumeist hören die Blutungen im späteren Lebensalter auf, jedoch kann sich aber dann noch das Leiden durch eine verlängerte Blutungszeit oder durch eine sonstige Gerinnungsabweichung oder durch eine Tendenz zu spontanen blauen Flecken oder rezidivierenden Magen- und Darmblutungen usw. zeigen. Bei einigen Frauen scheinen schwere Blutungsbeschwerden (Nasenblutungen, reichliche und langdauernde Menses) durch das ganze fertile Alter zu bestehen. (Nr. 1672, 2070).

Seit 1957 sind auch die Thrombocyten bei einer Anzahl von Patienten aus dieser Sippe wie auch aus anderen Bluterfamilien elektronenmikroskopisch untersucht worden, wobei sich charakteristische Veränderungen an den Thrombocyten fanden (5, 24, 25).

Erblichkeit

Das Blutungsleiden kann über 4-5 Generationen verfolgt werden. Nach anamnestischen Angaben sollen 3 Frauen nach Entbindungen verblutet sein (Nr. 1094, 1098, 1420). Allerdings kann nicht sicher festgestellt werden, ob diese Frauen an den Folgen des Blutungsübels verstorben sind. Eine Frau verblutete gelegentlich einer zerstückelnden Operation (Embryotomie).

Eine geschlechtsgebundene Vererbung liegt sicher nicht vor. Unter den 211 (100 weibliche und 111 männliche) untersuchten Sippenmitgliedern weisen 56 Frauen und 50 Männer anamnestisch oder / und klinische oder / und auf Grund der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen die Blutungskrankheit auf. Die in der Sippe festgestellte Erbfolge spricht für einen *autosomal-dominanten* Erbmodus. In der Regel haben kranke Kinder einen kranken Elter. In einigen Familien mit zwei kranken Eltern haben erwartungsgemäß nicht alle Kinder Blutungserscheinungen. In zwei Familien, in denen beide Eltern (Nr. 2081, 2089 und 2055, 1768) geblutet haben, weisen alle Kinder gleichfalls eine Blutungsneigung auf. Allerdings haben diese Ehepaare nur zwei bzw. drei Kinder. Die Penetranz des pathogenen Gens ist groß, die Expressivität sehr variabel. Die Blutungsanlage kann offenbar auch gelegentlich latent bleiben. Obwohl beide Eltern anscheinend keine Blutungen gehabt haben, können die Kinder schwere Blutungsbeschwerden aufweisen (Nr. 2300). Daß die

verlängerte Blutungszeit nicht immer eine positive Korrelation zum Faktor VIII-Gehalt hat, zeigt uns Arne S. (Nr. 1768). Obgleich seine Blutungsanamnese nicht ergiebig war, war die Blutungszeit mehrmals excessiv verlängert ($> 120'$), aber der Faktor VIII-Gehalt war ganz normal. Bei diesem Probanden haben Blutungszeit und Gefäßfragilität eine deutliche Beziehung. Dieser Fall könnte dahin gedeutet werden, daß ein Faktor VIII-Mangel unabhängig von einem vaskulären Defekt und von der Blutungszeit vererbt wird. Biggs und Macfarlane (1) haben festgestellt, daß Patienten mit typisch gesteigerter Kapillarfragilität eine völlig normale Faktor VIII-Konzentration aufweisen können, aber eine verlängerte Blutungszeit. Pitney et al. (21) haben andererseits gefunden, daß bei Faktor VIII-Verminderung (höchstwahrscheinlich keine Hämophilie A) die Blutungszeit und die Kapillarfragilität normal sein können.

Wegen der nicht unerheblichen Blutsverwandtschaft in dieser Sippe, die sich auch in den anderen åländischen Blutungssippen findet, muß aber auch die Frage des recessiven Erbganges diskutiert werden. So beträgt z. B. der Ahnenverlust bei Hildeborg S. (Nr. 2151) und ihren Geschwistern schon in der V. Generation nicht weniger als 25% und in der VII. Generation ca. 40%. Ungeachtet der großen Blutsverwandtschaft in der Familie von Hildur und Arthur S. (Nr. 1681, 1767) zeigt sich keine praenatale und auch keine Neugeborenen- oder Frühsterblichkeit. Alle sieben Kinder sind lebensfähig. Die Blutsverwandtschaft hat nicht letal oder subletal gewirkt und hat nicht die Vitalität der Probanden beeinträchtigt. Die Geschwister Hildeborgs sind höchstens mittelschwere Bluter, bei einem Bruder besteht *keine* Blutungsneigung. Obwohl in dieser Familie *beide* Eltern die Blutungstendenz aufweisen, sind keineswegs *sämtliche* Kinder krank, wie man dies beim Vorliegen eines recessiven Erbgangs erwarten müßte. Im übrigen spricht gegen den recessiven Erbmodus die in dieser Sippe wie auch in anderen Sippen auf Åland (16, 18) gemachte Beobachtung, daß das Blutungsübel auch in den Familien bereits in der *ersten* Filialgeneration auftritt, in denen der kranke aus Åland stammende Elternteil mit einem gesunden Nicht-Åländer verheiratet ist, wie dies in den Ehen der jüngeren Generationen nicht selten der Fall ist.

Zusammenfassung

Es wird über eine weitere, bisher nicht bekannte Sippe mit hämorrhagischen Erscheinungen auf den Ålands-Inseln (Fennoscandia) berichtet, die zu den von v. Willebrand und Jürgens auf Åland beschriebenen Bluterfamilien (erbliche Thrombopathie) mehrere verwandtschaftliche Beziehungen hat. Von den über 1300 genealogisch erfaßten Sippenmitgliedern hatten in den fünf letzten Generationen 132 Personen (71 weibliche und 61 männliche) anamnestisch manifeste Blutungssymptome. Von den ca. 450 lebenden Angehörigen dieser Sippe konnten 211 untersucht werden. Unter diesen konnte bei 56 weiblichen und 50 männlichen Sippenmitgliedern anamnestisch, klinisch und hämatologisch das Blutungsleiden festgestellt werden. Die klinischen und hämatologischen Zeichen der hämorrhagischen Diathese

können sowohl inter- als auch intraindividuell stark variieren. Bei einigen Patienten fanden sich ein partieller Faktor VIII-Mangel sowie eine wiederholt nachweisbare Thrombocytenfunktionsstörung, bei anderen ohne Blutungsanamnese eine verlängerte Blutungszeit. Die Gefäßzeichen können gleichfalls sehr schwanken. Elektromikroskopisch fanden sich Thrombocytenveränderungen. Die Konsanguinität in dieser Blutersippe ist ungewöhnlich hoch (großer Ahnenverlust). Obwohl deshalb ein autosomal-recessiver Erbgang naheliegt, sprechen verschiedene Gründe für einen autosomal-dominanten Erbmodus des äländischen Blutungsleiden, wie er auch für die anderen Bluterfamilien auf Åland anzunehmen ist.

Für die gute Zusammenarbeit danke ich besonders allen Patienten, meinen Kollegen auf Åland und dem Personal im Ålands Centralsjukhus und im Ålands Centralsanatorium.

Literatur

1. BIGGS, R. und MACFARLANE, R. G.: Haemophilia and related conditions: a survey of 187 cases. *Brit. J. Haemat.*, 4: 1 (1958).
2. BORCHGREVINK, C. F., HALEM, A., VOSS, D. und WAALER, B. A.: Acquired hemorrhagic diathesis of unknown nature. *Thromb. Diath. haem.*, 3: 187 (1959).
3. DEUTSCH, E.: Eine neue Thrombopathie-Familie. *Thromb. Diath. haem.*, 1: 261 (1957).
4. ERIKSSON, A. W.: Undersökningar av blödarsjukdomen på Åland under de senaste åren. *Finska läk. sällsk. handl.*, 104: 136 (1960).
5. — HIEPLER, E., JÜRGENS, R., LEHMANN, W. u. SCHULZ, H.: Untersuchungen zur Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens). *Klin. Wschr.* 39: 32 (1961).
6. JÜRGENS, R.: Über erbliche Thrombopathien. *Verh. Deutsch. Ges. inn. Med. XLVI. Kongr. Wiesbaden 1934* S. 104.
7. — Die erblichen Thrombopathien. *Ergebn. inn. Med. Kinderhk.*, 53: 795 (1937).
8. — Ulteriori ricerche sulla trombopatia costituzionale (v. Willebrand-Jürgens) nelle isole Aaland. *Il Progresso Medico*, VI: 11 (1950).
9. — und FORSIUS, H.: Untersuchungen über die « konstitutionelle Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) » auf den Aalandinseln. *Schweiz. med. Wschr.*, 81: 1248 (1951).
10. — Hereditäre Thrombopathien. V. Kongr. Europ. Ges. Hämatol., Sept. 1955, Springer-Verlag, Heidelberg, 1955, S. 396.
11. — Pathologie und Klinik der Thrombopathien. In R. Jürgens und E. Deutsch: *Hämorrh. Diathesen*, Springer-Verlag, Wien 1955, S. 4.
12. — LEHMANN, W., WEGELIUS, O., ERIKSSON, A. W. und HIEPLER, E.: Mitteilung über den Mangel an antihämophilem Globulin (Faktor VIII) bei der Äländischen Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens). *Thromb. Diath. haem.*, 1: 257 (1957).
13. — und HIEPLER, E.: Modifikation des Thromboplastin-Generationstestes für den Nachweis der Thrombocytenfunktion. *Verhand. dtsch. Ges. inn. Med.*, 64: 229 (1958).
14. LEHMANN, W.: Bemerkungen zur Genetik der hämorrhagischen Diathesen. In R. Jürgens und E. Deutsch: *Hämorrh. Diathesen*, Springer-Verlag, Wien 1955, S. 114.
15. — Die Genetik der hämorrhagischen Diathesen. V. Kongress der Europ. Ges. f. Hämatologie, Freiburg 1955. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956, S. 364.
16. — Erbliche-plasmatische und thrombocytogene-Gerinnungsstörungen. *Verhandl. dtsch. Ges. inn. Med.*, 64: 213 (1958).
17. — Zur Frage der Nomenklatur bei hämophilie-ähnlichen hämorrhagischen Diathesen. *Medizinische*, 15: 598 (1958).

18. — Neuere Untersuchungen zur erblichen Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens) auf den Ålands-Inseln (Finnland). *A. Ge. Me. Ge.*, Suppl. II: 38 (1959).
19. NILSSON, I. M., BLOMBÄCK, M., JORPES, E., BLOMBÄCK, B. und JOHANSSON, S. A.: v. Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction I-O. *Acta Med. Scand.*, 159: 179 (1957).
20. — The use of human antihemophilic globulin in haemophilia A and von Willebrand's disease. Abstracts 7. Europ. Congr. Haematology 7.-12.9.59, London.
21. PITNEY, W. R. u. ARNOLD, BARBARA J.: Laboratory findings in families of patients suffering from von Willebrand's disease. *Brit. J. Haemat.*, 6: 81 (1960).
22. QUATTRIN, N.: The constitutional haemorrhagic disease with mixed haemostatic defects. *Acta med. scand.*, 163: 405 (1959).
23. QUICK, A. J.: *Haemorrhagic Diseases*. Lea & Febiger, Philadelphia 1957, S. 280.
24. SCHULZ, H. JÜRGENS, R. und HIEPLER, E.: Die Ultrastruktur der Thrombocyten (v. Willebrand-Jürgens) mit einem Beitrag zur submikroskopischen Orthologie der Thrombocyten. *Thromb. Diath. haem.*, 2: 300 (1958).
25. — — Die Ultrastruktur der Thrombocyten bei der konstitutionellen Thrombopathie (v. Willebrand-Jürgens). *Verhandl. dtsh. Ges. inn. Med.*, 64: 232 (1958).
26. WEGELIUS, O.: Normalisierung der Blutungszeit durch Traumatisierung des Gewebes bei Patienten mit der åländischen Blutungs Krankheit v. Willebrand-Jürgens. *Thromb. Diath. haem.*, 2: 342 (1958).
27. v. WILLEBRAND, E.: Hereditär pseudohemofili. *Finska läk. sällsk. handl.*, 68: 87 (1926).
28. — und Jürgens, R.: «Über eine Bluterkrankheit, die konstitutionelle Thrombopathie». *Klin. Wschr.* 12: 414 (1933).
29. — — «Über ein neues vererbbares Blutungsübel: Die konstitutionelle Thrombopathie». *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 175: 453 (1933).
30. — — und Dahlberg, U.: Konstitutionell trombopati. en ny ärftlig blödarsjukdom. *Finska läk. sällsk. handl.* 76: 193 (1934).

RIASSUNTO

Viene presentata un'altra famiglia, che abita le isole Åland (Fennoscandia), affetta da disturbi emorragici (malattia di von Willebrand-Jürgens — trombopatia ereditaria costituzionale). Questa famiglia, la più vasta conosciuta nella storia medica della malattia in questione, ha molti antenati comuni alla famiglia originale di emofili, descritta nel 1926 da v. Willebrand. La genealogia di questa famiglia contiene un numero di circa 1.300 consanguinei, e di questi 132 (di cui 71 donne e 61 uomini) nelle più recenti 5 generazioni, hanno avuto nella loro storia medica evidenti disturbi emorragici. Dei circa 450 parenti di questa famiglia, viventi, ne sono stati esaminati 211, e di questi 56 donne e 50 uomini sono stati dichiarati anamnesticamente, clinicamente ed ematologicamente degli emorragici.

Diversi casi sono stati profondamente esaminati per mezzo di moderni esperimenti di coa-

gulamento. I risultati emostatici, clinici e di laboratorio mostrano delle estese variazioni tra inter-individuali ed intra-individuali.

In alcuni pazienti è stata notata una mancanza di fattore plasma (AHG) unita a deficienza qualitativa di Trombositi. In altri pazienti, appartenenti a questa stessa famiglia, e non affetti da disturbi emorragici, è stato notato un periodo di emorragia notevolmente prolungato. I disturbi vascolari hanno un campo di variazione molto vasto. La consanguinità in questo gruppo genealogico è molto alta.

Viene considerata l'eredità recessiva autosomica. In base al rapporto Mendeliano della segregazione, si trattava di una trasmissione autosomica dominante della diatesi emorragica.

È stato possibile seguire i disturbi emostatici per 4-5 generazioni. La penetranza del gene è grande; la sua espressività è incostante.

RÉSUMÉ

On a décrit une autre famille des îles Ålands (Fennoscandia), jusqu'ici pas connue, avec des troubles hémorragiques. Cette famille a plusieurs ancêtres appartenant à la famille hémorragique (thrombopathie héréditaire) sur l'Åland, décrite par v. Willebrand et Jürgens. La généalogie de cette famille contient 1300 membres dont 132 personnes (71 féminines et 61 masculines) dans les cinq générations les plus récentes présentaient des manifestes symptômes hémorragiques dans leur histoire médicale. On a pu examiner 211 des cas à peu près 450 parents vivants de cette famille, parmi lesquels 56 membres féminins et 50 membres masculins avaient des affections hémorragiques, ce qui fut confirmé anamnestiquement, cliniquement et hématologiquement. Les symptô-

mes cliniques et hématologiques de cette diathèse varient beaucoup aussi bien inter-individuellement qu'intra-individuellement. Plusieurs malades présentaient un déficit partiel du facteur VIII (AHG) ainsi qu'un trouble fonctionnel des plaquettes ce qui fut prouvé à plusieurs reprises. D'autres malades de cette famille sans troubles hémorragiques avaient un temps de saignement allongé. Les troubles vasculaires peuvent également beaucoup varier. Par le microscope électronique on a pu trouver des changements de plaquettes. La consanguinité dans cette famille est extraordinairement élevée. Bien qu'une hérédité autosome-récessive soit aisée à concevoir il y a des raisons différentes pour un mode héréditaire autosome-dominant de cette diathèse hémorragique se trouvant à l'Åland.

SUMMARY

Another family in the Åland archipelago (Fennoscandia) suffering from a hemorrhagic disorder (von Willebrand-Jürgens' disease, hereditary constitutional thrombopathie) is described. This family, so far the largest in the literature, has many common ancestors with the original bleeder families on Åland described in 1926 by v. Willebrand. Of the more than 1300 kindred traced genealogically, 132 (71 women and 61 men) in the five most recent generations have had manifest bleeding disorders in their medical history. Of the ca. 450 living relatives of this family 211 could be examined, and of these 56 females and 50 males were confirmed to be bleeders anamnestically, clinically or, and hematologically. Several cases were analysed exhaustively by modern coagulation tests. The

clinical and laboratory hemostatic findings varied widely both inter- and intra-individually. Some patients showed a partial lack of a plasma factor (AHG) coupled with a qualitative platelet defect. Other patients of this family without bleeding disorders had a markedly prolonged bleeding time. The vascular disturbances also vary widely. The consanguinity in this pedigree is unusually high. The autosomal recessive inheritance are discussed. According to the mendelian segregation ratio, a not sex-linked, dominant transmission of the hemorrhagic diathesis was in question. It has been possible to observe the hemostatic disturbances in 4-5 generations. The penetration of the gene is high, the expressiveness is unsteady.