

Aus der 1. Medizinischen Universitätsklinik in München
(Direktor: Professor Dr. K. Bingold).

Hämostaseologie.

Studien und Streiflichter zum Problemkreis der Hämostase
mit besonderer Berücksichtigung der Effektoren der 4 Phasen
der Blutgerinnung, zugleich ein Beitrag zur Hämostase-therapie.

Als Habilitationsschrift zur Erlangung der
Venia legendi und Ernennung zum Privatdozenten
in der Medizinischen Fakultät der Ludwigs -
Maximilians - Universität zu München

vorgelegt

von

Dr. med. Rudolf Marx
aus München

1953.

IN MEMORIAM

PATRIS Doctoris Medicinæ JOSEPH MARR
1891 - 1952

et

AVI Conciliarii Doctorisque Medicinæ CHRISTOPH WEINER
1858 - 1928

„So finden wir in den orientalischen Geheimreligionen eine Methode, die darauf gerichtet ist, das Leben dadurch zu verlängern, daß das Blut gesund gemacht wird, daß es von seinen Schlacken befreit wird und Stockungen und Hemmungen überwindet, so daß es ungehindert und dauernd fließt...“

Richard WILHELM,
Weisheit des Ostens,
Verlag E. Diederich,
Düsseldorf - Köln,
1951, pag.42.

„Wir sehen in der Natur nicht Wörter, sondern immer nur Anfangsbuchstaben von Wörtern, und wenn wir alldam lesen wollen, so finden wir, daß die neuen sogenannten Wörter wiederum nur Anfangsbuchstaben von anderen sind.“

Georg Christoph LICHTENBERG,
Aphorismen Bd. IV, Nr. 1346 (178
Ausgabe von A. Leitzmann (1908)

„Das Wissen wächst,
Die Unruh wächst mit ihm.“

Johann Wolfgang GOETHE,
Paralipomena zu Faust.
209.

Hämostaseologie.

Disposition.

- A. Einleitung. Definition der Hämostaseologie. Heuristische Zielsetzung der Begriffsbildung. Die "klinische Enzymologie" der Blutgerinnung als ein Kernstück der Hämostaseologie; pag. 1 - 7.
- B. Studien zur Physiopathologie der Hämostasis im weiteren Sinne (im Sinne der Definition) (mit besonderer Betonung der Physiopathologie der Hämostasis im engeren Sinne, besonders der 4 Phasen der Blutgerinnung).
 - I. Studien zur medizinischen Enzymologie der 4 klassischen Phasen der Blutgerinnung.
 - 1) Studien zur medizinischen Enzymologie der 1. Gerinnungsphase (Thrombinogenese).
 - a) Übersichtstabelle über das Blutgerinnungssystem im Ganzen nach dem derzeitigen Wissensstande (1952/53); pag. 8.
 - b) Zum Problem der Existenz eines Proserozyms bzw. Prothrombin I; pag. 9 - 27.
 - c) Über physiologische Katalysatoren der Thrombinbildung und ihre klinische Bedeutung.
 - x) Zur Kenntnis der sogenannten Acceleratorsubstanzen im Blutplasma und den Thrombozyten; pag. 28 - 80.
 - y) Zur Kenntnis der Thrombokinase:
 - 1) Allgemeines über Thrombokinase; pag. 81 - 86.
 - 2) Der Hämothrombokinasefaktoren und Hypothrombokinämien bzw. Hypothromboplastinämien (klassische Hä-mophilie, Christmas disease, Thrombozytopathien (Thrombopenien, Morbus van Creveld, Thrombopathien) pag. 87 - 131.
 - 3) Der Zellthrombokinase als Toxine und Heilmittel; pag. 132 - 155.
 - 4) Zur Kenntnis der Thrombokinaseaktivität menschlicher Cerebra; pag. 156 - 168.
 - 5) Zur Kenntnis der Thrombokinaseaktivität einiger menschlicher Körperflüssigkeiten (ausserhalb des Blutes); pag. 169 - 175.
 - d) Zum Feinmechanismus der Bildung von aktivem Thrombin aus Prothrombin II; pag. 176 - 187.
 - 2) Studien zur Enzymologie der 2. Gerinnungsphase (Thrombinwirkung).
 - a) Zur Kenntnis der Acceleratoren der 2. Gerinnungsphase (Fibrinoplastika); pag. 188 - 212.
 - b) Studien zur Kenntnis einiger Antithrombinämien (zunächst ohne Berücksichtigung der antithrombotischen Therapie); pag. 213 - 229.
 - 3) Zur klinischen Enzymologie der 3. Gerinnungsphase (Retraktion); pag. 230 - 241.

- 4) Zur Methodik der vergleichend-quantitativen Bestimmung von Gerinnungskonstanten und Einzelfaktoren des Blutgerinnungssystems (nebst Bemerkungen zur Frage der Endproduktanalyse); pag. 242 - 321.
 - 5) Zur klinischen Enzymologie des fibrinolytischen Fermentsystems als 4. Gerinnungsphase; pag. 322 - 432.
- II. Studien zum Problem der vorwiegend gerinnungsunabhängigen Blutverfestigungen durch Agglutination, Agglomeration und Adhäsion von Blutzellen untereinander und durch Adhäsion von Blutzellen an blutfremden Oberflächen.
- 1) Zur Kenntnis der Agglutination der Thrombozyten; pag. 433 - 449.
 - 2) Zur Kenntnis der Adhäsivität der Thrombozyten; pag. 450-454.
 - 3) Zum Problem des "blood sludge" im Sinne von Knisely; pag. 455 - 462.
- III. Studien zur Gefäßwandbeurteilung.
- Zur kombinierten Erfassung der Kapillarresistenz beim Menschen und zur Bestimmung der Blutungszeit in der Klinik; pag. 463 - 470.
- IV. Bemerkungen zur Blutstillung als mehrfach gesichertem Prozess; pag. 471 - 475.
- V. Einige Hinweise zur Brauchbarkeit von Erkenntnissen hämostaseologischer Studien bzw. Betrachtungsweisen zur Klärung der Pathogenese von hämorrhagischen und thrombophilen Diathesen und zu ihrer Therapie.
- 1) Bemerkungen zur hämorrhagischen und thrombophilen Diathese bei Polycythämia vera; pag. 476 - 483.
 - 2) Versuch der Aufstellung eines Systems der Hämostyptika nebst Diskussion einiger Probleme der experimentellen Wirkungsbeurteilung von "hämotropen" Hämostyptika.
 - 3) Zur Systematik der Antithrombotika und zur klinisch differenzierenden Therapie ("Differentialtherapie") mit Antithrombotika; pag. 484 - 621.
- C. Zusammenfassung von theoretisch und praktisch wichtigeren Ergebnissen eigener, im Rahmen der vorliegenden Schrift erörterter Untersuchungen; pag. 622 - 626.

Hämostaseologie.

Einleitung.

Unter "Hämostaseologie" verstehe ich die Wissenschaft von den physiologischen und pathologischen, partiellen und universellen "Blutstockungen" im Organismus, besonders desjenigen des Menschen.

Der Terminus technicus "Blutstockung" wurde im Rahmen dieser Definition gewählt, weil dieser bisher wenig definitionsbelastete Ausdruck der Volkssprache zunächst endgültiges Festwerden und nur vorübergehendes Stehen- bzw. Steckenbleiben umgreift (vergl. die Wortbildungen "gestocktes Blut" und "Verkehrsstockung"). Er eignet sich daher meiner Meinung nach nicht schlecht dazu, das Gesamtgebiet der Physiopathologie der Blutverfestigungen (der Hämostasis im engeren Sinne, der Blutstillung und Thrombose und der Hämostasis in einem alle Formen der Blutverfestigung umfassenden, bereits erweiterten Verstande) mit dem Gebiet der Stasenlehre der Kreislaufpathologie zusammenzufassen.

Näher betrachtet, wäre dementsprechend die Hämostaseologie die Wissenschaft von den zunächst irreversiblen Blutverfestigungen (bzw. der Blutgerinnung in ihren 4 Hauptphasen, den Blutzellagglutinationen, den hämorrhagischen und thrombophilen¹⁾ bzw. thrombo-emboliphilen Diathesen, sowie manchen Formen von "blood sludge" ("Blutverklumpung" im Sinne von K n i s e l y²⁾), weiterhin die Wissenschaft von den reversiblen Blutverfestigungen (bzw. den Blutzellaggregationen (bestimmten Formen von "blood sludge" und der Leukergie) und der Kryogelämie³⁾ (bzw. Kryoglobulinämie)) und schliesslich die Wissenschaft von den Korrelationen der verschiedenen Arten von Blutverfestigungen untereinander und der Blutströmung ("Hämorrhologie"⁴⁾) mit besonderer Berücksichtigung der Blutstauung.

Vom Gesichtswinkel der Therapie aus fallen in das Einzugsbereich der Hämostaseologie vor allem die Antithrombotika und die Hämostyptika, die Anticoagulantien und Coagulantien, die Antifibrinolytika und die Fibrinolytika, die Antagglutinantien und Antaggregantien, anticomplementäre und "bloodsludge" beseitigende Stoffe, ferner in geringem Umfange noch weitere Gruppen von Medikamenten (Antibiotika usw.), die Transfusionen und nicht zuletzt auch verschiedene Massnahmen der "Physiotherapie" im Wortverstand der französischen Autoren (Balneologie, Klimatologie, Heliotherapie, physikalische Therapie usw.).

Notwendigerweise greift die Hämostaseologie auch auf einige Teilgebiete der Angiologie und Cardiologie (Venotonica, Diuretica, Cardiaca, kreislaufaktive Stoffe) über, weil eben Blut, Herz und Gefäße eine untrennbare Trinität darstellen, dergestalt, dass eine moderne Physiopathologie eines Teiles dieser funktionellen Einheit ohne sorgfältige Beachtung ihrer zahlreichen gegenseitigen Relationen nur mehr wenig befriedigend dargestellt werden könnte.

Die Begriffsbildung "Hämostaseologie" der gegebenen Definition dürfte sich wohl am besten durch ihren heuristischen Wert rechtfertigen lassen. Erlaubt sie doch, die Aufmerksamkeit besonders auf die Relationen der Faktoren der Einzelfunktionssysteme und der Konstituenten des lebendigen Kreislaufganzen zu lenken. So kann sie sich z.B. fruchtbar erweisen in der Analyse der Beziehungen der Kreislaufinsuffizienz und ihrer Therapie und der Thromboembolie und umgekehrt anregend zur Aufklärung der Beziehungen zwischen "Blutschlamm" ("bloodsludge" im Sinne von Knisely) und Kreislaufstörungen. (Beziehungen zwischen Pathoproteinämie⁵⁾ und Herz (Myocardose) haben W u h r m a n n ⁶⁾, zwischen Gerinnungsfaktoren und Gefässkrankungen R a t s c h o w und P e r l i c k ⁷⁾ angenommen. In der relativen Anoxämie infolge Kontaktstörungen zwischen Blutendothel und Blutzellen mit der Folge einer Permeabilitätsstörung bei "Sludge" ("körnlicher Strömung") dürfte vielleicht ein wichtiges Bindeglied in der Genese zwischen Blutalterationen (der Dyskrasie der alten Humoralpathologie) und Gefäss-Herzkrankheiten gegeben sein.) Der Begriff der Hämostaseologie deckt gut auch die neuerdings für die chirurgische Praxis wichtig gewordenen Zusammenhänge zwischen Blutdruckhöhe und Blutstillung auf, die nach der Einführung von geeigneten Medikamenten⁸⁾ auch in anderen Sonderdisziplinen der Medizin mehr Aufmerksamkeit als bisher verdienen.

Methodisch betrachtet kann die Hämostaseologie die klassische morphologische Hämatologie (samt ihren modernen elektronenmikroskopischen Verfahren) nicht entbehren, Gefässfunktionsuntersuchungen und Kreislaufprüfungen sind bei ihrer Problemvielfalt ihr ebenso unerlässlich wie humoral-hämatologische Methoden (kolloidchemische, serologische, physikalisch-chemische und enzymologische). Vor allem haben sich die Methoden der Hämonzymologie bei der Bearbeitung hämostasologischer Fragen bewährt. Als "klinische Enzymologie" wurde sie dementsprechend bei im folgenden einstweilen zusammengestellten Studien ganz besonders eingehend herangezogen.

Dass die enzymologische Betrachtungsweise einer Vorliebe der derzeitigen Generation für Katalysatorforschung bzw. Biokatalysatorforschung besonders entspricht, ist offenbar. Hat doch in den letzten 20 Jahren die Enzymforschung als wichtiger Teil der Biokatalysatorforschung einen Umfang angenommen, der die Überschau und die gedächtnismässige Beherrschung der Einzelergebnisse auch für den Wirkstoffspezialisten beim zunehmenden Arbeitstempo der rivalisierenden Forschungsstätten der Kulturstaaten bereits sehr schwer gemacht hat. Der Stein der Weisen, den die Alchimisten suchten, hat sich für eine ganze Generation gewissermaßen in einen "kostbaren Staub" von immer näher zu erforschenden Enzymen bzw. Katalysatoren aufgelöst. Zumindest auch auf diesem Teilgebiet unserer ja durchaus nicht auf allen Sektoren fortschreitenden Gesamtkultur ist der Geist der Forschung so lebhaft, dass es erlaubt sein dürfte, Hutten's Wort aus der Renaissance darauf anzuwenden: "florent artes".

Dass in der praktischen Medizin aus gar mancherlei Gründen die Bedeutung der Enzyme noch ganz wesentlich geringer ist, als theoretischen Einsichten und der Interessenrichtung wesentlicher Forschungszweige nach erwartet werden könnte, liegt auf der Hand. Wenn man sich die pointiert vorgetragene These von A. Virtanen, des finnischen Nobelpreisträgers, zu eigen macht, dass das Zelleiweiss vorzüglich aus den Proteinen verschiedener Enzymsysteme bestehe, wird man es aber nicht als zu optimistisch ansehen können, wenn man sich von einer subtilen und systematischen Erforschung der Fermentaktivitäten für die Klinik noch viele wertvolle diagnostische und therapeutische Möglichkeiten verspricht. Dass der Arzt am Krankenbett noch so relativ wenig Nutzen aus den Erkenntnissen der Enzymologie ziehen kann, liegt meiner Meinung nach nicht nur daran, dass wir erst in die Randzone eines ungeheueren Komplexes von Fragen einzudringen beginnen, sondern auch daran, dass die Enzymologie bisher vielfach nur erst in sicher noch wesentlich zu steigerndem Maße auf die Situation des Arztes in Klinik und Praxis adaptiert war (und sein konnte). Immerhin gibt es aber wichtige "Einwachszone" der Enzymologie in das klinische Denken. Als solche möchte ich neben der von Abderhalden so lebhaft geförderten Abwehrfermentforschung die Blutgerinnungsenzymologie bezeichnen. Letztere eignet sich daher wohl nicht schlecht dazu, als ein erstes in seinen Auswirkungen jedem Arzte klar ersichtliches Kapitel einer grösseren "medizinischen" bzw. "klinischen Enzymologie" dargestellt

zu werden, (dabei im Bereiche der technischen Enzymologie der Gärung vergleichbar).

Dabei möchte ich unter "medizinischer" bzw. "klinischer Enzymologie" verstanden wissen eine vor allem auf die medizinischen bzw. klinischen Probleme angewandte Enzymologie, also die Wissenschaft von der Bedeutung der Enzyme im Ablauf von Krankheiten, besonders von der quantitativen Bestimmung, Auswertung und Regulierung der Ferment Spiegel in Körperflüssigkeiten und -geweben zur Diagnose, Prognose und Therapie bei Erkrankungen des Menschen (sowie seiner Symbionten und Antibionten). Dabei wäre als "Hämenzymtherapie" zu bezeichnen die Therapie mit oder an Blutfermenten und ihren Effektoren mit dem Ziel, eine für den jeweiligen Gesamtzustand des Patienten richtige Hämenzymkonstellation zu schaffen (Euenzymie) und absolute und relative "Enzymdyskrasien" zu beseitigen. Die klinische Enzymologie wird bemüht sein müssen, die allgemeinen Grundsätze der Enzymforschung, wie sie von Willstätter und seiner Schule in München (wo mit Willstätter ja die Enzymforschung einen neuen Aufschwung nahm) herausgearbeitet wurden, sorgfältig zu beachten. Ihrem determinierenden Epitheton folgend, wird sie aber nie die Sonderbedingungen der ärztlichen Tätigkeit am Krankenbett und im klinischen Laboratorium (ähnlich ihrer Schwesterwissenschaft, der klinischen Bakteriologie (Schottmüller, Bingold)) aus dem Auge verlieren dürfen. Als medizinische Fermentforschung wird sie bestrebt sein, bei jedem wesentlichen Befund sich nicht nur mit der Beschreibung und der ätiologischen Erhellung der Phänomene zufrieden zu geben, sondern immer zu fragen: Was kann dieser Befund für die Pathogenese bestimmter Erkrankungen bedeuten und welche Hinweise lassen sich daraus für ein praktisch-therapeutisches Eingreifen gewinnen? Weil eine solche Einstellung die Gefahr zu oberflächlicher, finaler Betrachtungsweise in sich schliesst, ist eine kritische Verarbeitung gewonnener Experimentalergebnisse und ein sorgfältiges Studium des Aussagewertes der verwendeten Untersuchungsmethoden für eine fruchtbare klinische Enzymologie im allgemeinen und im Rahmen der Bearbeitung hämostaseologischer Fragestellungen ganz unerlässlich.

Dass unter dem Aspekte der umrissenen grösseren Themen die in den folgenden Einzelkapiteln dargestellten Studienergebnisse (Blutgerinnungsprobleme, Kapillarresistenz, Thrombozytenphysiopathologie usw.) bestenfalls nur Bausteine und Streiflichter

sein können, ist dem Verfasser bewusst. Wenn sich auch einzelne Darstellungen auf eigene Erfahrungen des Verfassers während verhältnismässig längerer Zeit gründen, sind jedoch viele andere, teilweise bedingt durch die Zeitläufte, häufig nur erst fragmentarisch und gewinnen eine gewisse Berechtigung einer vorläufigen Zusammenstellung, abgesehen von einigen für die Praxis doch bereits ausmünzbaren Einzelheiten, mehr von der Hoffnung her, dass sie ein Versuch und eine Anregung sein könnten zu einer späteren, auf umfassendere Experimente und ärztliche Erfahrung gegründeten "Hämostaseologie" und "medizinischen Enzymologie".

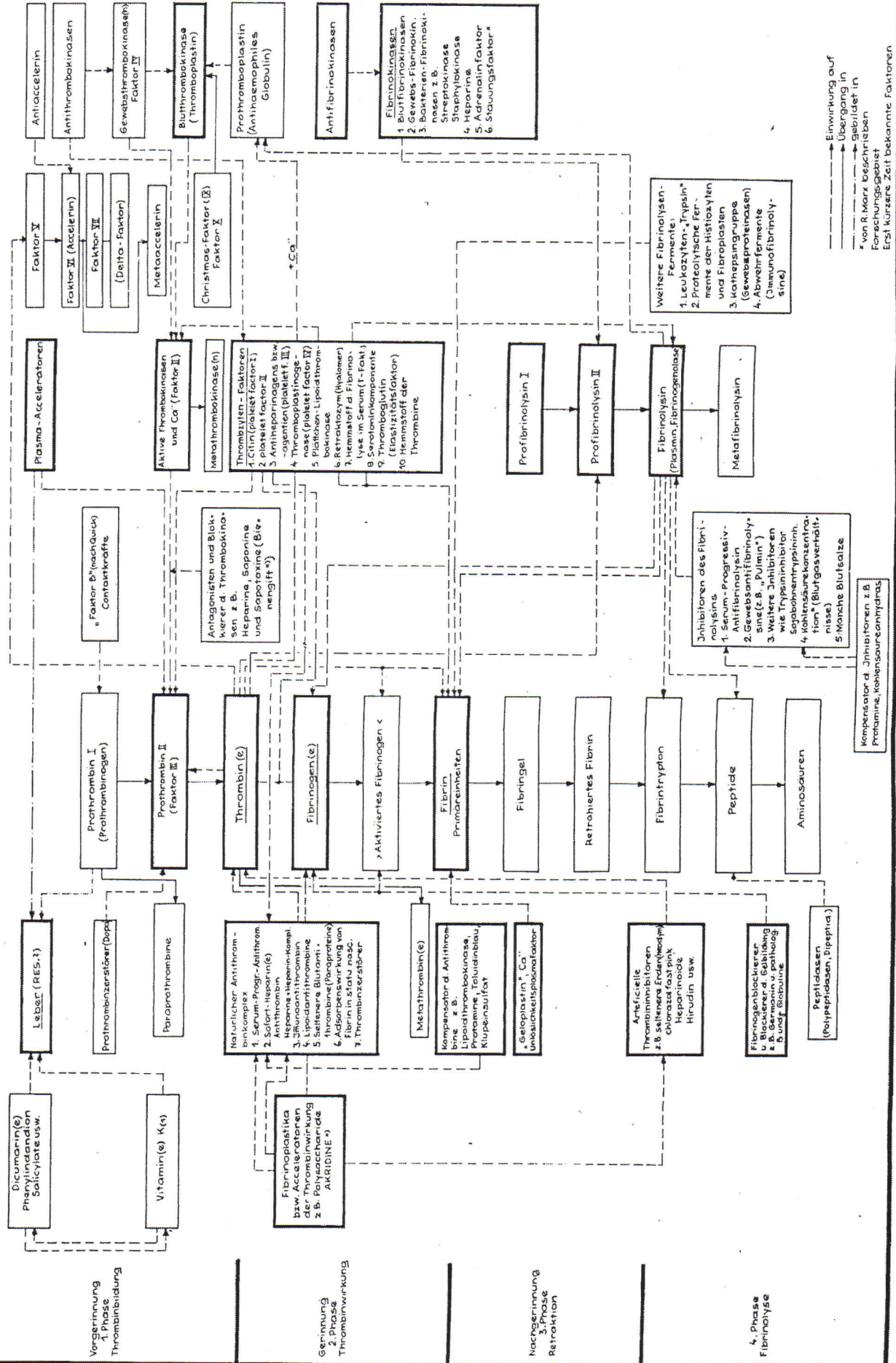
L i t e r a t u r

- 1.) A.Marmont e. A.Palmieri: Minerva Medica, I, 3, 1951.
- 2.) M.H.Knisely: Proc.Institute of Med.of Chicago, 15, Nr.12
March 15, 1945.
- 3.) L.Scheid, H.Ley u. R.Marx, unveröffentlicht;
A.B.Lerner a. C.J.Watson: J.Med.Sci. 214, 410, 1947;
item, 214, 416, 1947.
- 4.) A.L.Copley: J.Colloid Science, 7, 323, 1952.
- 5.) H.Bennhold: Kli.Wo. 388, 1953.
- 6.) F.Wuhrmann: Schweiz.Med.Wschr. 750, 1950.
Praxis, 117, 1951.
- 7.) E.Perlick: Habil.Schrift, Halle, 1952.
- 8.) H.A.Schroeder: A.M.A. Archiv Intern.Med. 89, 523, 1952.
R.Shackman, J.G.Grabner, D.G.Melrose a. J.Smith: Anaesthesia,
7, 217, 1952.
L.Zuckschwerdt: Dtsch.Med.Wschr. 460, 1952.
P.Wilflinger: Dtsch.Med.Wschr. 619, 1952.



Die Gerinnung als ästhetisches Phänomen

Das Blutgerinnungssystem (BGS)



→ Einwirkung auf
 → Übergang in
 → von R. Marx beschrieben
 Forschungsgebiet
 Erst kürzere Zeit bekannte Faktoren