

# Wirkung von Alpha-Tocopherol auf die Gerinnungsstörung bei hämophilen Kindern

Von

F. GERLÓCZY, M. GERENDÁS und F. LÁNCOS

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität und Nationale Blutspendezentrale, Budapest

(Eingegangen am 11. März 1967)

SHUTE [36] hat 1946 darüber berichtet, daß im Zustand eines Kranken die Hämophilie nach Vitamin E Verabreichung eine Besserung eingetreten ist, und beobachtete TROPEANO [40] bei einem Patienten mit Fibrinopenie und bei einem anderen mit Hämophilie [39] die Verkürzung der verlängerten Gerinnungszeit nach Vitamin E Gabe, welche Wirkung auch in vitro beobachtet wurde. Gleichzeitig berichteten auch andere Arbeiten [42, 44] über den antithrombotischen Effekt des Alpha-Tocopherols. PROSPERI [30] fand nach der Gabe von 100 mg Vitamin E die Verkürzung der Gerinnungszeit bzw. der Prothrombinzeit bei 24 Kindern bzw. Erwachsenen. Auf Grund dieser Untersuchungen verabreichte er regelmäßig Alpha-Tocopherol bei verschiedenen Blutgerinnungsstörungen, besonders bei Hämophilie und berichtete über die erzielten guten Ergebnisse [27, 28, 29, 30, 31, 32]. Er gab 100 mg Tocopherol täglich, worauf eine 20–80%ige Verkürzung der Gerinnungszeit beobachtet werden konnte und bei 12 Patienten mit Hämophilie normalisierte sich die Gerinnungszeit nach der peroralen Gabe von 100–400 mg

Vitamin E. Mehrere Autoren [13, 18, 19, 21, 22, 35, 43] beobachteten eine Beschleunigung und zwar den Anstieg des Fibrinogens [13], die Steigerung der Thrombinaktivität [18] bzw. die Zunahme der Thrombokinas-Aktivität [21].

Im Gegensatz zu diesen Angaben fanden andere Autoren [2, 19, 43], daß das Vitamin E weder bei normalen Kontrollen noch bei an Hämophilie leidenden Kranken eine Wirkung auf die Blutgerinnung ausübte.

Mehrere Autoren [3, 4, 5, 6, 20, 34, 41, 43] haben die antikoagulatorische Wirkung des Vitamin E beobachtet. MASURE und Mitarb. [20] fanden beinahe einen heparinartigen Effekt, der durch Protaminsulfat neutralisiert werden konnte. WAGNER [43] konnte die gerinnungssteigernde Wirkung des Histamins durch Vitamin E abwehren. DE OLIVIERA [26] hat Alpha-Tocopherol bei zwei Fällen von Thrombophlebitis erfolgreich angewandt. Seine günstigem Erfahrungen wurden von zahlreichen Autoren [1, 14, 15, 16, 17, 24, 25, 37, 38,] bestätigt. OCHSNER [23] und andere Autoren [33, 34, 45] betonen, daß das

TABELLE I

Nr.	Mono- gramm	Alter Jahre	Ge- schlecht	Typus	Dauer der Klinik- beobachtung	Zahl der Klinik- behandlungen	Dauer und Dosen der Vitamin-E- Behandlung	Gerinnung	Manifestationen
1.	P. V.	12	Knabe	A Sporad.	1957—1961	3	24 Tage a 200 mg	unverändert	Haemarthros genus Arthrotomie Hämorrhagischer Shock
2.	A. J.	12	Knabe	A Sporad.	1959—1962	2	30 Tage a 200 mg 14 Tage a 200 mg	unverändert	Hämatome Häemarthros genus l. s. Haemorrhagia gingivae
3.	B. B.	6	Knabe	A Sporad.	1962—1964	3	12 Tage a 200 mg 13 Tage a 400 mg	unverändert	Hämatome Epistaxis Haemarthros genus l. d.
4.	V. Gy.	7	Knabe	A Sporad.	1961—1962	2	12 Tage a 200 mg	unverändert	Hämaturie Hämatome
5.	P. T.	8	Knabe	A Familiaris	1958—1966	13	6 Tage a 200 mg 10 Tage a 200 mg 18 Tage a 400 mg 42 Tage a 400 mg	unverändert (subjektive klinische Besserung)	Zahnfleischblutung Haemarthros l. d. et cubiti l. d., Hämatome Intrakran. Blutung
6.	P. L.	10	Knabe	A Familiaris	1956—1966	18	6 Tage a 400 mg 14 Tage a 400 mg 42 Tage a 400 mg	unverändert (subjektive klinische Besserung)	Haemarthros genus l. s. et cubiti, Melaena Haemorrhagia gingivae Hämaturie

7.	F. I.	7 1/2	Knabe	A Sporad.	1962—1963	1	14 Tage a 200 mg	unverändert	Haemarthros genus l. u. Haemarthros genus l. s.
8.	C. A.	2 1/2	Knabe	A Sporad.	1963—1964	2	40 Tage a 200 mg	unverändert	Suffusio glutealis Haemarthros genus l. s.
9.	T. F.	2	Knabe	A Sporad.	1963	1	12 Tage a 200 mg	unverändert	Haemarthros genus l. s. Melaena Haematomata reg. femoral.
10.	R. B.	9	Knabe	A Sporad.	1963—1965	nur ambulato- risch	14 Tage a 200 mg 20 Tage a 200 mg	unverändert (subjektive klinische Besserung)	Haemorrhagiae subcutan. Haematomata rez. gluteal.

Vitamin E als harmloses Mittel den anderen Antikoagulanzen vorzuziehen ist. Wir selbst haben mit Vitamin E (sowohl in seiner synthetischen wie natürlichen Form) gute Ergebnisse bei Thrombophlebitis erzielt [10, 11, 12], die wir aber einer Gefäßwirkung zuschreiben.

Diese gegensätzlichen Ergebnisse veranlaßten uns, die Wirkung des Vitamin E auf die Blutgerinnung zu untersuchen. Wir führten unsere Untersuchungen bei Kindern mit Hämophilie durch, um eine subjektive Beurteilung möglichst zu verringern. Das Krankenmaterial wurde jahrelang wiederholt beobachtet, die Schwankungen der Gerinnungsbedingungen im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand wurden verfolgt, und die Reaktionen nach den verschiedenen therapeutischen Maßnahmen regelmäßig registriert.

#### MATERIAL UND METHODEN

Die Untersuchungen wurden zwischen 1961 und 1965 bei an Hämophilie leidenden 10 Knaben im Alter von 2–12 Jahren durchgeführt.

Das Koagulogramm wurde nach GERENDÁS [7, 8, 9] und bei 4 Kranken auch das Thrombelastogramm bestimmt. Die Kranken erhielten im Durchschnitt 11 [6–42] Tage lang peroral täglich 200–400 mg aus Weizenkeimöl angefertigtes, natürliches, also nicht synthetisches Alpha-Tocopherol-Azetat.\* Nach Beendigung der Tocopherol-Verabreichung wurde das Koagulogramm bzw. das Thrombelastogramm erneut verfertigt. Die wichtigsten Angaben sind in Tabelle I zusammengestellt.

\* Für die lebenswürdige Überlassung der Präparate Vita-E »200« und Vita-E »400« danken wir Webber Pharmaceuticals Ltd., Toronto, Canada.

#### KASUISTIK

*Fall 1.* P. V. wurde 1957, im Alter von 7 Jahren zum erstenmal aufgenommen und bis 1961, also bis zum Alter von 11 Jahren insgesamt dreimal behandelt. Familienanamnese negativ. Seit dem Alter von 2 Jahren litt der Knabe oft an schweren Nasenblutungen und mußte deshalb fünfmal in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Die Nasenblutungen und die Zahnfleisch- sowie Tonsillenblutungen konnten nur durch Bluttransfusionen behoben werden. Der Knabe hat auch von der Mutter wiederholt Blut bekommen. Seit dem Alter von 6 Jahren traten Schmerzen und Schwellung im linken Knie auf. Die Beschwerden besserten sich nicht und als die Mantoux-Probe positiv ausfiel, wurde der Knabe in ein Tbe-Krankenhaus eingeliefert. Bei einer Probeexzision aus dem linken Knie trat eine schwere und unstillbare Blutung auf, worauf der Knabe eine Transfusion mit Rh-positivem Zitratblut Gruppe A erhielt. Obwohl Schüttelfrost eintrat, wurde am nächsten Tag die Transfusion mit Rh-positivem Blut wiederholt. Diese löste einen schweren Schockzustand aus, und darum wurde der Knabe am nächsten Tag (10. 10. 1957) eingeliefert.

Mittels Depressorbehandlung und Transfusionen von kompatiblem Rh-negativem Blut gelang es dann, den Zustand zu normalisieren. 5 Jahre nach dem Schockzustand war der Anti-D-Titer 1 : 1024.

Vier Jahre später, im Alter von 11 Jahren wurde der Knabe wegen Eklampsie wieder in unsere Klinik eingeliefert. Das Koagulogramm war für Hämophilie bezeichnend.

Im Alter von 12 Jahren trat während einer Eklampsie aus einem über der linken Augenbraue befindlichen Riß eine starke Blutung auf, die nach dem Zusammennähen der Wundränder aufhörte. Das Koagulogramm zeigte ein für Hämophilie bezeichnendes Bild, mit einer Gerinnungszeit von 10 Minuten. Nun verabreichten wir

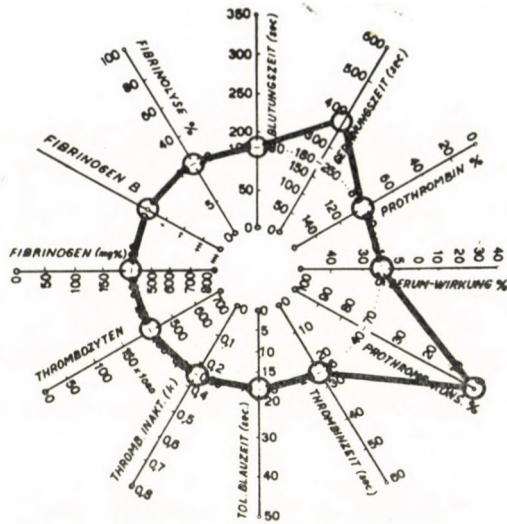


Abb. 1a. P. L. Koagulogramm vor Vitamin E Behandlung

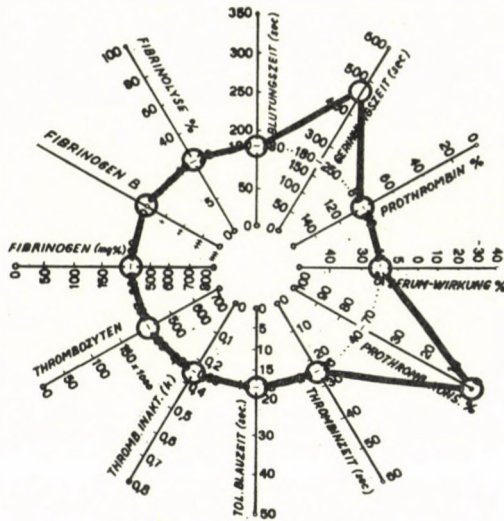


Abb. 1b. P. L. Koagulogramm nach 4wöchiger Vitamin E Behandlung. Keine Besserung, ja sogar Verlängerung der Gerinnungszeit, die Prothrombinverwertung ist unverändert niedrig

dem Knaben täglich 200 mg Tocopherol 14 Tage hindurch. Das Koagulogramm hat sich nicht geändert, die Gerinnungszeit betrug 9 Minuten.

Fall 5. P. L. wurde von 1956 bis 1966, vom 2jährigen bis zum 12jährigen Alter, insgesamt 18mal an unserer Klinik und mehrmals in anderen Krankenhäusern

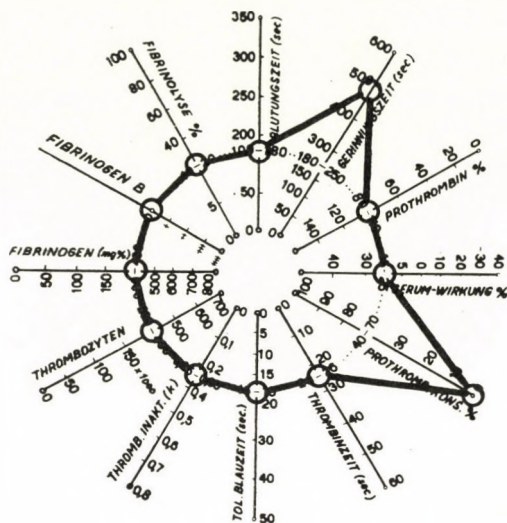


ABB. 2a. P. T. Koagulogramm vor Vitamin E Behandlung

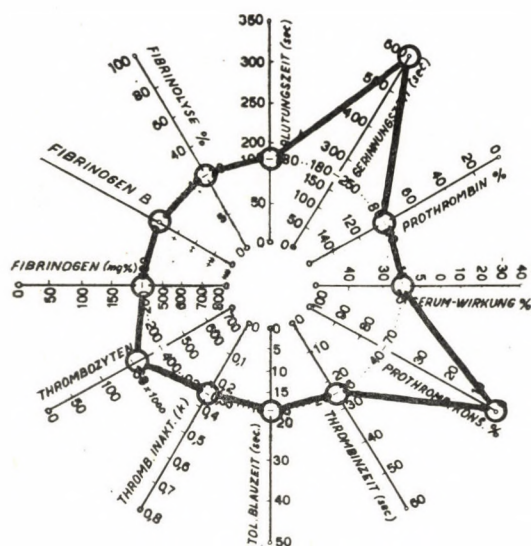


ABB. 2b. P. T. Koagulogramm nach 4wöchiger Vitamin E Behandlung. Die Gerinnungszeit ist etwas länger, die Prothrombinverwertung ist unverändert niedrig

wegen schweren Hämatomen, Melaena, Blutungen in den Knie- und Ellbogengelenken, Zahnfleischblutungen usw. behandelt. Die Familienanamnese war charakteristisch: Ein 4jähriger Vetter verblutete infolge einer Gaumenverletzung.

Bei unserem Kranken wurde jedesmal das Koagulogramm bestimmt, und wir haben dreimal eine Vitamin E Behandlung mit 400 mg täglich 6, 14 bzw. 42 Tage lang durchgeführt. Vor, während und nach der Behandlung wurde die Gerinnungszeit be-

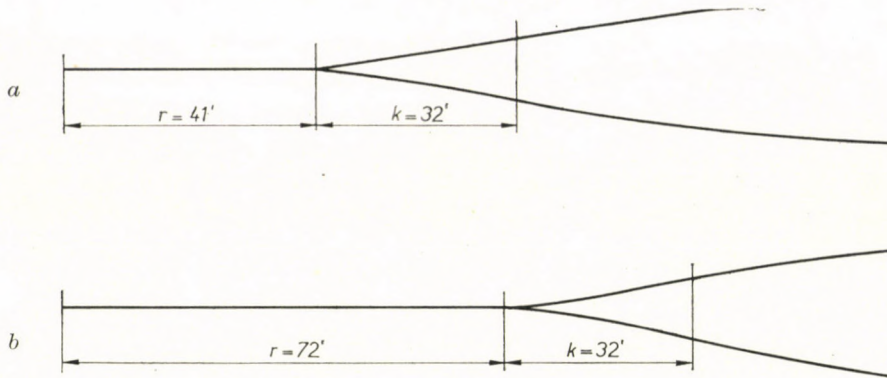


ABB. 3a. P. L. Thrombelastogramm vor Vitamin E Behandlung

ABB. 3b. P. L. Thrombelastogramm nach 6wöchiger Vitamin E Behandlung. Keine Besserung, ja sogar hat sich der r-Wert annähernd verdoppelt, — der k-Wert ist unverändert lang

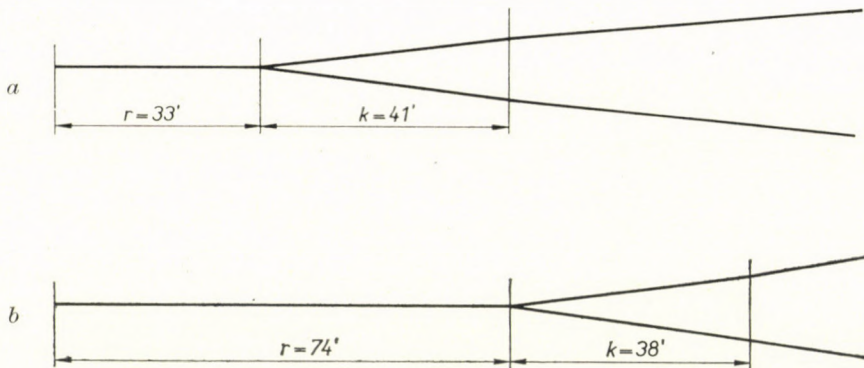


ABB. 4a. P. T. Thrombelastogramm vor Vitamin E Behandlung

ABB. 4b. P. T. Thrombelastogramm nach 6wöchiger Vitamin E Behandlung. Keine Besserung, starke Zunahme des r-Wertes, der k-Wert ist unverändert lang

stimmt, ein Koagulogramm angefertigt und bei 5 Gelegenheiten auch das Thrombelastogramm bestimmt.

Gerinnungszeit, Koagulogramm [Abb. 1/a und 1/b] und Thrombelastogramm [Abb. 3/a und 3/b] zeigten weder während noch nach den Behandlungen irgendeine Änderung, bzw. waren keine größeren Schwankungen zwischen den einzelnen Werten nachzuweisen.

*Fall 6.* P. T. wurde zwischen 1958 und 1966, im Alter von 2–10 Jahren, insgesamt 13mal an unserer Klinik behandelt. Er ist der jüngere Bruder des unter 5. besprochenen Falles (P. L.). Genau wie bei seinem Bruder, trat auch bei ihm das erste größere

Hämatom am linken Oberschenkel im Alter von 2 Jahren auf. Später stand der Knabe wegen ausgedehnter Hämatome, Blutungen im linken Knie- bzw. Ellbogengelenk, Blutungen nach Zahnextraktion sowie wegen intrakranieller Blutung unter Behandlung. Der erster Versuch mit Vitamin E wurde im Herbst 1960 durchgeführt, mit einer Tagesdosis von 200 bzw. 400 mg, 10, 18 und 42 Tage hindurch. Wie bei dem Bruder, verursachte, die Behandlung weder in der Gerinnungszeit, noch im Koagulogramm [Abb. 2/a und 2/b] oder im Thrombelastogramm [Abb. 4/a und 4/b] eine Änderung.

Wie die Eltern der unter 5 und 6.

besprochenen Kinder berichteten, kamen während 6–8 Wochen nach der Vitamin E Behandlung keine Blutungen infolge kleinerer Traumen vor, bzw. waren die Blutungen weniger ausgedehnt, als vorher.

*Fall 10.* R. B. wurde von uns in den Jahren 1963–1964, im Alter von 9–10 Jahren, ambulatorisch behandelt. Schwerere Blutungen traten bei diesem Kranken früher nie auf, die Gerinnungszeit sowie das Koagulogramm wiesen jedoch auf eine Hämophilie A hin. Es war wahrscheinlich der elterlichen Fürsorge zu verdanken, daß kleinere Hämatomate nur infolge von Traumen auftraten. Eine 14 bzw. 20tägige Vitamin E Behandlung mit täglich 200 mg wurde zweimal durchgeführt. Nach Beendigung der Behandlung hatten sowohl wir, als auch die Eltern 2 Monate lang den Eindruck, daß Traumen geringere Blutungen Verursachten, als vorher.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei 10 an Hämophilie A leidenden Knaben im Alter zwischen 2–10

Jahren wurde die Wirkung des Vitamin E auf die Gerinnungsstörung untersucht. Diese wurde durch Behandlungen mit hohen Dosen nicht beeinflußt. Die Schwankungen der einzelnen Faktoren im Koagulogramm blieben innerhalb des üblichen Streuungsbereiches. Die Beobachtungen derjenigen Autoren, die nach Vitamin E Gabe über die Besserung der hämophilischen Gerinnungsstörung berichteten, konnten nicht bestätigt werden.

Die Eltern hatten den Eindruck, daß Häufigkeit und Ausdehnung der Blutungen vom Tocopherol in 3 Fällen (Fälle 5, 6 und 10) günstig beeinflußt wurde. Die Verfasser führen diese subjektiven Eindrücke entweder auf Placeboeffekt, oder auf die günstige Wirkung des Vitamin E auf die Gefäß-, in erster Reihe die Kapillarresistenz und nicht auf eine Wirkung auf die Gerinnung zurück.

#### LITERATUR

1. BAUER, R.: A new method for the prevention of phlebothrombosis and embolism. *Wien. klin. Wschr.* **63**, 552 (1951).
2. BOTTIGLIONI, E., FACCHINI, G.: Influenza esplicata dalla vitamina E sull'attività eparinica del plasma in vivo; studio clinico. *Clin. terap.* **10**, 571 (1956).
3. COSTANTINI, A., ALTEROCCA, D.: Sull'attivazione in vivo della fibrinolisi ematica. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **27**, 994 (1951).
4. DOTI, F., LEONI, R.: Sull'opportunità di una capillaroprotezione durante la terapia anticoagulante (Tromexan). *G. clin. Med.* **35**, 179 (1954).
5. FAUST, F. B.: Anticoagulation and  $\alpha$ -tocopherol. *Med. Tms (N. Y.)* **81**, 386 (1953).
6. FEISSLY, R.: On the treatment of hemophilia. *Acta haemat. (Basel)* **6**, 267 (1951).
7. GERENDÁS, M.: Véralvadás és vérzésesillapítás. *Medicina*, Budapest 1960.
8. GERENDÁS, M.: Auswertung der Blutgerinnungsstörungen mit Hilfe des Koagulogramms. *Ther. hung.* **4**, 3 (1956).
9. GERENDÁS, M.: Das Koagulogramm zur Diagnostik der Gerinnungsstörungen. *Z. ges. inn. Med.* **20**, 332 (1965).
10. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., KASSAI, S.: High dosage of natural Vitamin E in the treatment of acute thrombophlebitis during infancy and chronic thrombophlebitis in adults. *Summary* **2**, 13 (1961).
11. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., KASSAI, S., BARTA, L.: Újabb adatok az E vitamin



- érvédő szerepéhez a gyermekkorban. Gyermekgyógy. **8**, 225 (1963).
12. GERLÓCZY, F., BENCZE, B., KASSAI, S., BARTA, L.: Données nouvelles concernant le rôle protecteur vasculaire de la vitamine E chez l'enfant. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **2**, 217 (1961).
  13. GOMIRATO-SANDRUCCI, M.: Influenza della vitamina E sul quadro proteico elettroforetico del bambino. Minerva pediat. **5**, 903 (1953).
  14. HEYMAN, A., STAMM, O.: The effects of  $\alpha$ -tocopherol on the postoperative thromboelastogram. Gynaecologia (Basel) **140**, 224 (1955).
  15. KAV, J. H., HUTTON, S. B., WEISS, G. N., OCHSNER, A.: Studies on anti-thrombin: III. Plasma antithrombin test for the prediction of intravascular clotting. Surgery **28**, 24 (1950).
  16. KAV, J. H., BALLA, G. A., HUTTON, S. B., OCHSNER, A.: The prophylaxis of intravascular clotting by the use of alpha tocopherol and calcium. New Orleans med. surg. J. **103**, 116 (1950).
  17. KRAUS, H. H.: Vitamin E in Konkurrenz mit Dicumarinen und Heparinstoffen bei der Thrombosebehandlung. Zbl. Gynäk. **75**, 1249 (1953).
  18. MARCACCI, M., CAMERA, A.: Vitamin E e coagulazione del sangue: il fosfato di  $\alpha$ -tocoferolo. Clin. ter. **6**, 377 (1954).
  19. MARCACCI, M.: Vitamin E action on the blood coagulation in the light of the results obtained with the most modern methods. 3. Congr. vitamin E, Venice 1955.
  20. MASURE, R., RUYSEVELT, J.: Action de la vitamine E sur la coagulation du sang in vitro. Rev. belge Path. **22**, 73 (1952).
  21. DE MATTEIS, F., MARENZANA, C.: Sull'effetto antiempatino della vitamina E in vitro e sulla sua azione esaltante l'attività trombochinastica del plasma. Minerva med. **43**, (II) 1152 (1952).
  22. MARCACCI, M.: Ulteriori contributi sull'azione in vitro del fosfato di  $\alpha$ -tocoferolo sulla coagulazione. Quad. Clin. obstet. ginecol. **9**, 93 (1954).
  23. OCHSNER, A.: Antithrombic action of vitamin E. Surgery **26**, 969 (1949).
  24. OCHSNER, A., KAY, J. H., DE CAMP, P. T., HUTTON, S. B., BALLA, G. A.: Newer concepts of blood coagulation, with particular reference to postoperative thrombosis. Ann. Surg. **131**, 652 (1950).
  25. OCHSNER, A., DE BEKEY, M. E., DE CAMP, P. T.: Venous thrombosis. Surgery **29**, 24 (1951).
  26. DE OLIVEIRA, D.: Vitaminterapia en altas doses. Hospital (Rio d. J.) **35**, 605 (1949).
  27. PROSPERI, P., LOTTINI, A.: Nuovi orizzonti nel campo delle diatesi emorragiche: la vitamina E. Riv. clin. pediat. **47**, 731 (1949).
  28. PROSPERI, P., LOTTINI, A.: La vitamina E, fattore coagulante, nella terapia dell'emophilia. Sperimentale **100**, 258 (1950).
  29. PROSPERI, P., LOTTINI, A.: Considerazioni circa gli effetti terapeutici della vitamina E in 14 casi di malattia emofiliaca. Riv. clin. pediat. **49**, 738 (1951).
  30. PROSPERI, P.: Vitamin E in the treatment of hemophilia. Summary **4**, 1 (1952).
  31. PROSPERI, P., LOTTINI, A.: Valori del tempo di recalcificazione e del tempo di protrombina 3. Cong. Int. Vitamin E. Venezia 1955, P. 27.
  32. PROSPERI, P.: Vitamin E. 3. Congr. Int. Vitamin E. Venezia 1955, P. 275.
  33. SEEGER, W. H.: The influence of certain drugs on blood coagulation and related phenomena. Pharmacol. Rev. **3**, 278 (1951).
  34. SEEGER, W. H.: Antithrombin-alpha tocopherol. Trans. 4th Conf. on Blood Clotting and Allied Problems P. 157 (1951). Josiah Macy Jr. Found New-York 1951.
  35. SEGAGNI, E.: Modificazioni indotte dalla vitamina E all'emocoagulazione di bambini affetti da infezione tubercolare e trattati con isoniazide. Min. pediat. **7**, 770 (1955).
  36. SHUTE, E. V.: Vitamin E and estrogens in experimental and human blood dyscrasias. Urol. cutan. Rev. **50**, 732 (1946).
  37. SHUTE, E. V.: Alpha tocopherol (Vitamin E) in the treatment of acute thrombophlebitis. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. **58**, 842 (1951).
  38. SHUTE, E. V., SHUTE, W. E.: Peripheral thrombosis treated with  $\alpha$ -tocopherol. Amer. J. Surg. **84**, 187 (1952).
  39. TROPEANO, L.: Azione della vitamina E sulla coagulazione del sangue. Progr. med. (Napoli) **4**, 169 (1948).
  40. TROPEANO, L.: Ricerche sull'azione coagulante in vitro ed in vivo della vitamina E. Progr. med. (Napoli) **4**, 439 (1948).
  41. VANNAS, S., ORMA, H.: Experience of treating retinal venous occlusion with anticoagulant and antisclerosis therapy. Arch. Ophthalm. **58**, 812 (1957).
  42. VOGELSANG, A. B., SHUTE, E. V., SHUTE, W. E.: Some medical uses of vitamin E. Med. Rec. (N. Y.) **161**, 83 (1948).

43. WAGNER, H.: Antagonistic action of histamin and vitamin E on blood coagulation. *Ärztl. Wschr.* **7**, 248 (1952).
44. ZIERLER, K. L., GROB, D., LILIENTHAL, J. L. Jr.: Antithrombic and antiproteolytic activity of alpha tocopheryl phosphate. *Amer. J. Physiol.* **153**, 127 (1948).
45. ZIERLER, K. L., GROB, D., LILIENTHAL, J. L. Jr.: Vitamin E *Lancet* **1**, 233 (1950).

Prof. DR. F. GERLÓCZY  
Bókay J. u. 53.  
Budapest, VIII. Ungarn