

Kombinierte Untersuchungen hämorrhagischer Diathesen (II)*)

(Blutgerinnung, Kapillarfragilität, Kapillarmikroskopie, Hautbiopsie)

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. E. Bock) und der Hautklinik
(Direktor: Prof. Dr. K. W. Kalkoff) der Universität Marburg/Lahn

Rudolf Gross, Leonhard Illig und Egon Macher

III. Kapillarmikroskopische Untersuchungen

Vor der Darstellung unserer kapillarmikroskopischen Befunde möchten wir in Erinnerung rufen, daß der Einblick in die lebende Haut an verschiedenen Körperregionen recht verschieden gut ist, und daß die Klarheit des Gefäßbildes sowie die Tiefensicht weitgehend von der individuellen Hautbeschaffenheit abhängen. Unter günstigen Bedingungen ist es möglich, nicht nur die Kapillarschlingen des Papillarkörpers, sondern auch die ableitenden Sammelvehen und den obersten subpapillären Venenplexus deutlich und im Zusammenhang wahrzunehmen. Der nächst tiefere Venenplexus schimmert nur bei atrophischer Haut manchmal noch undeutlich und nur abschnittsweise durch die ihn bedeckenden Gewebsschichten hindurch; meist hebt er sich kaum von der diffusen, mehr oder weniger rötlichen Farbe des „Untergrundes“ ab. Die Farbe des Untergrundes wird durch die noch tiefer liegenden, nicht mehr einzeln erkennbaren Gefäße der Cutis bestimmt. Auf der *arteriellen* Seite der Endstrombahn bleibt der direkte Einblick in den meisten Fällen auf den distalen Abschnitt der arteriellen Kapillarschenkel beschränkt und erstreckt sich nur ausnahmsweise — z. B. am Nagelwall oder an der Unterschenkelstreckseite — bis zu dem Endabschnitt einzelner Arteriolen. Die Strömungsverhältnisse (Strömungsrichtung, Strömungsgeschwindigkeit und Plasma-Erythrozytenverhältnis) sind nur unter sehr günstigen Bedingungen, z. B. am unverletzten Nagelwall, sicher zu erkennen.

Während man unter Gesunden die Versuchspersonen nach ihrer Eignung auswählen kann, darf man bei der Untersuchung von Purpurakranken natürlich nicht in jedem Falle optimale Beobachtungsverhältnisse erwarten. Das „normale“ kapillarmikroskopische Gefäßbild der Haut zeigt von Mensch zu Mensch sowie innerhalb verschiedener Hautregionen zahlreiche Variationen, die wir hier nicht beschreiben können (Vergleiche hierzu O. Müller). Oft sind die Grenzen zum Pathologischen schwer abzustecken. Wir möchten nur betonen, daß „normale Verhältnisse“ kapillarmikroskopisch meist einen schlechteren Einblick gewähren als pathologische Zustände; dies hängt mit der optischen Beschaffenheit „normaler“ Haut und mit der Zartheit „normaler“ Gefäße zusammen. So

*) Vgl. Teil I in Heft 1, Seite 55.

sind z. B. die subpapillären Venen an den oberen Extremitäten sehr oft über große Flächen überhaupt nicht oder nur auf kurze Strecken deutlich sichtbar (ohne Stauung), während sie an den Unterschenkelstreckseiten zumindest bezirksweise meist gut wahrzunehmen sind. Abb. 16 und 19 zeigen Beispiele normaler Gefäßbilder.

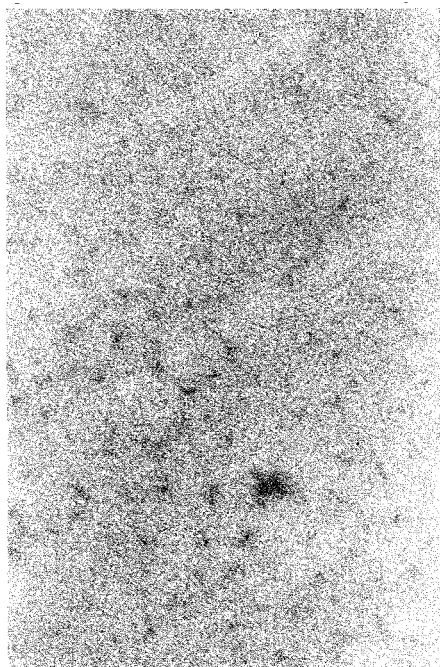


Abb. 16: *Normales Gefäßbild*: Fußrücken (30j. Hausangestellte). Man erkennt vorwiegend regelmäßig angeordnete und gestaltete Kapillarschlingen. Nur an wenigen Stellen schimmern die subpapillären Venen auf kurzen Strecken aus der Tiefe durch. Vergr. etwa 50fadi.

1. *Austrittsmodus petechialer Blutungen*. Eines der ältesten Probleme der Purpura, ob der Erythrozytenaustritt bei den spontanen Blutungen, beim Rumpel-Leedeschen Stauversuch und schließlich beim Saugglockentest per rhexin oder per diapedesin erfolgt, ist bis heute ungeklärt; jedenfalls ist es noch nie sicher gelungen, einen Gefäßriß histologisch nachzuweisen, obwohl hierauf viel Mühe verwandt wurde. Diesbezügliche ältere Befunde sind später als Kunstprodukte angesehen worden. Die kapillarmikroskopische Untersuchung kann zu dieser Frage, ob Rhexis oder Diapedesis, wenig beitragen; an den am besten beurteilbaren Nagelwallkapillaren findet sich nie ein Hinweis auf eine Gefäßruptur, wenn es zur Blutung kommt. Daß überhaupt an Kapillaren und kleinen Venen mit den verschiedensten Mitteln Blutaustritte per diapedesin ausgelöst werden können, ist im Tierexperiment — seit der ersten sicheren Beob-

achtung von Stricker (1865) — an durchsichtigen Organen, an denen Rupturen sicher auszuschließen sind, immer wieder erwiesen (Ricker und Knape; Tannenbergh und Fischer-Wasels; Dietrich und Nordmann, Illig [4]).

Ähnlich wie im Versuch am Säugetier zeichnet sich der Erythrozytenaustritt aus den kleinsten Blutgefäßen an der menschlichen Haut dadurch aus, daß er — im Gegensatz zum Leukozytenaustritt — außerordentlich plötzlich erfolgt und rasch abläuft. Oft an einem umschriebenen Punkt, nicht selten aber auch entlang eines kleineren Abschnittes, erscheint außerhalb des Gefäßrohres ein mehr oder weniger dichtes Wölkchen von Erythrozyten, wobei das Auge nicht Zeit genug hat, den Vorgang genau zu verfolgen. Humble spricht von einem Erythrozyten „regen“ bzw. - „schauer“, der plötzlich aus den Gefäßen „herausgeschleudert“ wird. Tatsächlich können sich die Erythrozyten nach ihrem Durchtritt erstaunlich rasch ein Stück von dem Gefäß entfernen, so daß manchmal sogar eine schmale hellere Zone zwischen Gefäß und Erythrozytenwolke entsteht (Abb. 23) (Farbtafel). Am besten läßt sich der Vorgang vielleicht mit der Ausbreitung eines Tintenkleckses auf einem Löschpapier vergleichen. Ein neuerlicher Erythrozytenaustritt an derselben Stelle nach zeitlichem Intervall kann zu einer Vergrößerung der Blutung führen. Grundsätzlich spielt sich der Erythrozytenaustritt nach unseren Erfahrungen an der menschlichen Haut genau so ab wie z. B. am Säugetiermesenterium. Nur können sich die Erythrozyten nach ihrem Austritt im Mesenterium noch ungehinderter ausbreiten. Beobachtungen am Nagelwall machen es wahrscheinlich, daß zusammen mit den Erythrozyten, oder wenigstens zu gleicher Zeit, auch *Plasma* aus den Gefäßen austreten und den Erythrozytenwölkchen als gelblich-opakes Medium angelagert sein kann (vgl. die histologischen Ausführungen und Abb. 21 und 22). Ehring (1) nimmt an, daß das mitausgetretene Fibrinogen gerinnt.

2. *Form, Lage und Größe petechialer Blutaustritte.**) Grundsätzlich können bei der Purpura alle kapillarmikroskopisch wahrnehmbaren Abschnitte der Hautstrombahn Ausgangspunkt einer Blutung sein, d. h. die meist senkrecht zur Bildebene befindlichen Kapillaren, die meist schräg nach unten ziehenden Sammelvenen (Venolen) oder die etwas tiefer und horizontal gelegenen, netzförmig anastomosierenden subpapillären Venen; der Austritt kann an den *Umbiegungsstellen* der Kapillaren (Schaltstücke) oder an den *Kapillarschenkeln* lokalisiert sein. Nicht bei jeder Petechie kann die Herkunft sicher bestimmt werden. Unter günstigen Bedingungen ist der Ursprung aber auch nachträglich noch aus ihrer Form und Lage zu den Gefäßen mit großer Wahrscheinlichkeit abzulesen.

*) Von den infolge ihrer tiefen Lage in der Cutis oder Subcutis kapillarmikroskopisch nicht erfäßbaren Blutungen sehen wir hier ab.

Die *Form* der Blutungen scheint vorwiegend von den anatomischen Verhältnissen der jeweiligen Gewebsschicht (bei Schaltstückblutungen sind z. B. die Papillengrenzen für die Form maßgebend) und von der Lage und Länge des Austrittsortes abzuhängen; erfolgt der Austritt punktförmig, so resultiert meist eine klecksartige Blutung, erstreckt er sich über eine gewisse Länge, so wird das Gefäß von einem länglichen Erythrozytenmantel bzw. -schleier umgeben.

Die *Lage* der kapillarmikroskopisch wahrnehmbaren Blutungen kann entsprechend der Anordnung der Gefäße von der obersten Papillenspitze (Schaltstückblutung) bis zum oberen Corium (subpapilläre Venenblutung) variieren (vgl. Abb. 18a und b). Noch tiefer liegende Blutungen sind — wenn überhaupt — nur noch als große, unscharfe, blasse, rötlich-bläuliche Flecken wahrnehmbar, die nicht mit einer Nadelspitze weggedrückt werden können.

Die *Größe bzw. Ausdehnung* einer petechialen Hautblutung hängt in erster Linie davon ab, ob sie aus einer Kapillare, einem Sammelvenchen oder einer subpapillären Vene erfolgt. Kapilläre Blutungen sind meist kleiner und erscheinen makroskopisch als winziger, eben erkennbarer roter Punkt, während subpapilläre Venen-Blutungen größere Ausdehnung erreichen können (makroskopisch bis etwa 2 mm Durchmesser) und die Epidermis dann oft deutlich vorwölben. Aus der makroskopischen Größe von Petechien kann trotzdem nur mit Vorbehalt auf ihren Ursprungsort geschlossen werden, weil eine Gruppe benachbarter Kapillaren gleichzeitig bluten und dadurch einen Blutfleck hervorrufen kann, der von einer venösen Blutung nicht zu unterscheiden ist. Größere Petechien sind häufig das Resultat einer *Gruppe* von konfluierenden Blutaustritten. Die intravitale Zuordnung der Blutungen erfolgt *am sichersten mit dem Stereomikroskop*.

3. Verschiedene Arten petechialer Hautblutungen. a) Die kapilläre Blutung:

Wie sich besonders deutlich am Nagelwall feststellen läßt, kann der Blutaustritt nur aus dem Schaltstück, nur aus den Kapillarschenkeln oder aber alternierend bzw. gleichzeitig aus beiden Stellen erfolgen. Die Schaltstückblutung stellt an der Haut den oberflächlichsten und daher stets am besten erkennbaren Blutaustritt dar. Sie variiert vom leichtesten, zart-rosafarbenen Erythrozytenschleier mit deutlich erkennbarer „Körnelung“ bis zum kompakten, kräftig roten, homogen erscheinenden Blut„klecks“ (Abb. 20). Am Nagelwall ist sie meist kuppenförmig bzw. kommaförmig und ahmt die Form ihres Ursprungsortes, des Schaltstückes nach. Die ausgetretenen Erythrozyten können, wie E h r i n g (1) gezeigt

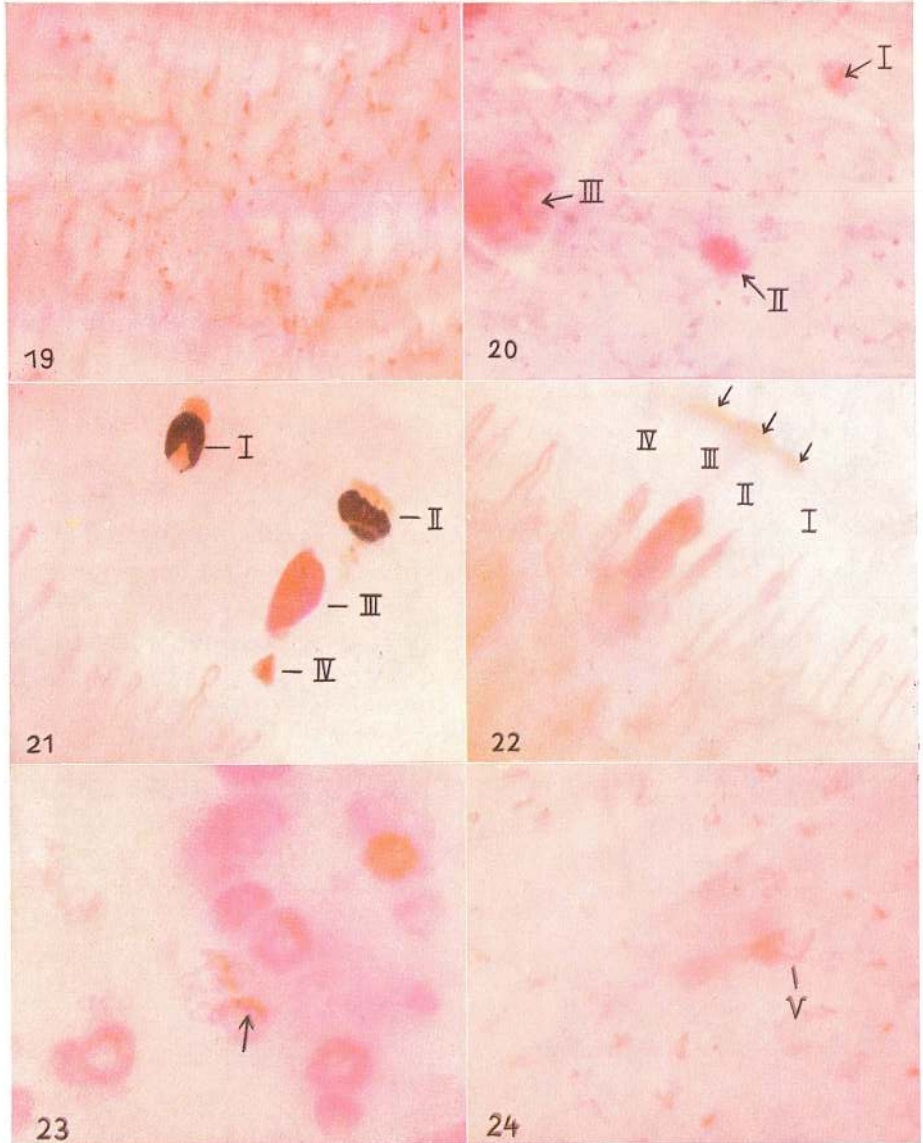
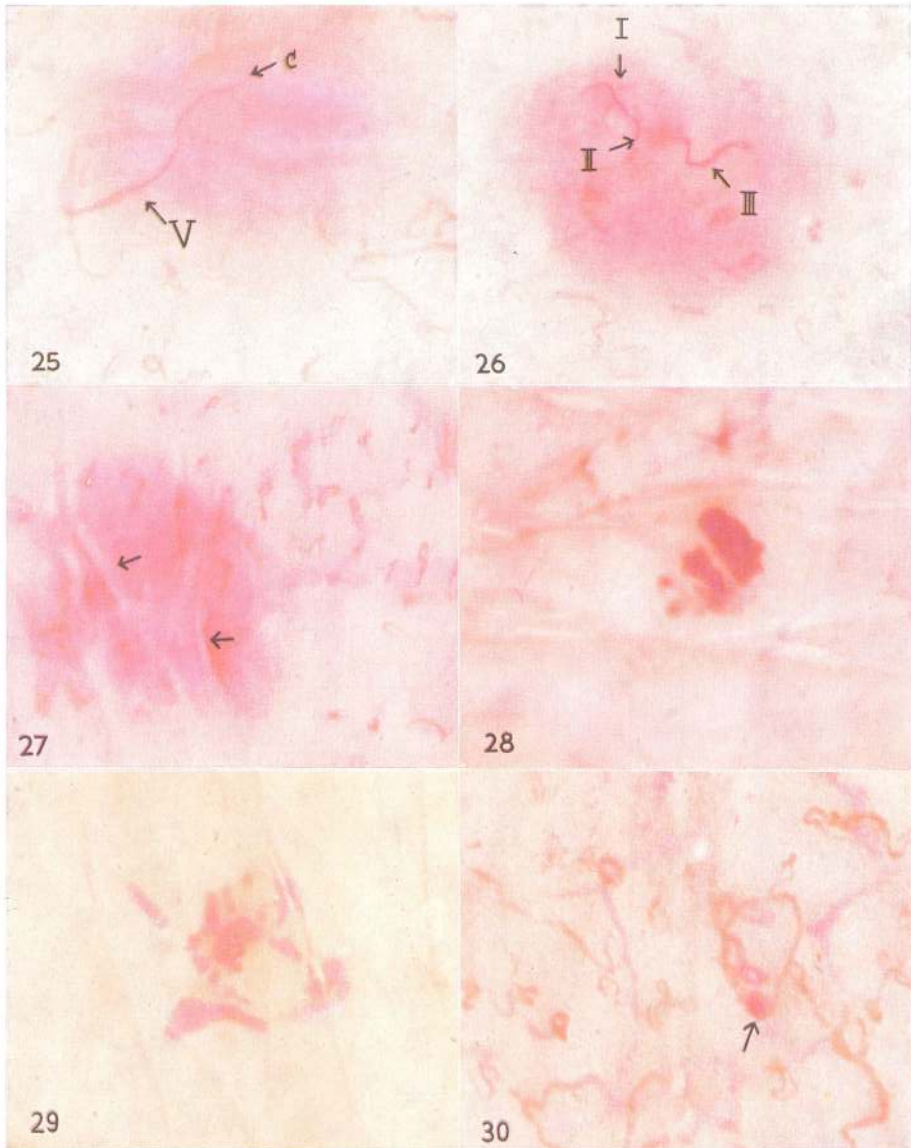


Abb. 19: Normales Gefäßbild: Epidermis mäßig durchsichtig, man erkennt vorwiegend die (senkrecht) stehenden Kapillarschlingen und kurze Abschnitte der Sammelvenchen (Oberarm-Innenseite, Pat. H. Schrei). — Abb. 20: Kapilläre und venöse Blutungen: I = kreisförmig begrenzte, oberflächliche, körnige Erythrozytenwolke, in der die blutende Kapillare erkennbar ist (Pfeilspitze); II = kompaktere kapilläre Blutung; III = tieferliegende venöse Blutung, zugehörige Gefäße verdeckt (Pat. B. Schmi., Morbus Werlhof). — Abb. 21: Ältere Schaltstück- und Kapillarschenkel-Blutungen. Man sieht die Phalanx der Nagelwall-Kapillaren und davorgelagert eine einzelne sowie eine Staffel von kompakten Blutungen. I und II = Älteste Blutaustritte, daher am weitesten nach vorn „abgewachsen“, Schaltstückblutungen. Der braunen Erythrozytenmasse ist ein gelblicher Plasmaaum angelagert. III = Manschertenförmige Schenkelblutung. IV = Kuppenförmige Schaltstück-Blutung (Nagelwall, Pat. B. Schmi., Morbus Werlhof). — Abb. 22: Frische, kombinierte Schaltstück- und Schenkelblutung. I = Zarte, aus Schaltstück und oberem Kapillarschenkel stammende Blutung; II und III = Schmale und breite, kompaktere Blutung aus Schaltstück und Schenkel, welche die blutenden Kapillaren verhüllen; IV = Zarte, vorwiegend aus dem Schaltstück stammende Blutung. Außerdem alte Plasmaaustritte (Pfeile) (Nagelwall, Pat. B. Schmi., Morbus Werlhof). — Abb. 23: Purpura mit bevorzugter Kapillar-Blutung. Das ganze Gesichtsfeld zeigt nur dicht liegende, kreisförmig begrenzte, z. T. ringförmige Kapillar-Blutungen; zugehörige Kapillare nur an der mit Pfeil versehenen Blutung zu erkennen. Es sind alle Grade der Schaltstückblutung vom zartesten Erythrozytenschleier bis zum kräftig gefärbten, homogenen Ring vorhanden (Pat. E. Mu., Unterschenkelstreckseite, Purpura Ma



jocchi). — A b b . 24 : *Venuläre Blutung*. Während eines Unterdruck-Testes aufgenommen. Die Kapillaren sind erweitert. Aus der kleinen Venole „v“ ist eine Erythrozytenwolke rauchfahnen-artig ausgetreten. Ein Teil der Blutung umscheidet das Gefäß (Unterarm-Innenseite, Pat. M. Wel., Purpura bei Bronchial-Ca). A b b . 25 : *Venuläre Blutung*. Zarte, aber ausgedehntere Blutung entlang einer etwas erweiterten Venole, die aus der Kapillare „C“ hervorgeht (nur die Umbiegungsstelle sichtbar) (Unterschenkel-Streckseite, Pat. J. Lor., Purpura rheumatica). — A b b . 26 : *Größere venuläre Blutung*. Diese Blutung stammt mit größter Wahrscheinlichkeit aus den deutlich erweiterten Venolen I, II und III (Unterarmstreckseite, Pat. A. Ja., Purpura bei Paraleukoblastose). — A b b . 27 : *Subpapilläre Venenblutung*. Unter venöser Stauung aufgenommen; daher Erweiterung der sichtbaren Gefäße. Tiefer liegende, größere, tintenlecksartige Blutung, welche das oder die zugehörigen Gefäße verdeckt. Sie wird von Hautleisten überquert (Pfeile). (Unterarmbeugesseite, Pat. E. Her., Purpura rheumatica). — A b b . 28 / 29 : *Petechiforme Gefäß-Ektasien*. Beide Ektasien unterscheiden sich von einer Blutung durch die komplizierte Form und ihre konturenscharfe Begrenzung. Die Gefäßnatur ist noch zu erkennen (Oberarminnenseite, Pat. G. Bö., Teleangiectasien nach Cortisonbehandlung). — A b b . 30 : *Allgemeine Gefäßverweiterung mit kleiner Ektasie*. Unregelmäßig geformte, allgemein erweiterte Kapillaren, Venolen und subpapilläre Venen. Eine kugelförmige umschriebene Ektasie (Pfeil), von der nicht sicher zu entscheiden ist, ob sie einer Kapillare oder einem Sammelvenchen zugehört. Makroskopisch diffuse Rötung (Unterschenkelstreckseite, Pat. E. E., multiple Gefäßektasien).

hat, aus der Papille in die Epidermis gelangen; wiederholt sich die Blutung im Abstand von Tagen und Wochen, so findet man die einzelnen Erythrozytenwolken daher in gestaffelter Ordnung — langsam mit der Epidermis von der Kapillare fortwachsend — vor dem Schaltstück aufgereiht (Abb. 21). Grundsätzlich in der gleichen Form spielt sich die Schaltstückblutung an der übrigen Haut ab. Wegen der senkrechten Aufsicht erscheint sie sehr häufig (durch die Papille) kreisförmig begrenzt, wobei das Schaltstück als roter Punkt oder Komma in der Mitte liegt. Befindet sich zwischen dem Schaltstück und dem ausgetretenen Blut ein Zwischenraum, so kann die Blutung ringförmig (Abb. 23) aussehen. Ob es sich bei der „Körnelung“ des ausgetretenen Blutes um *einzelne* Erythrozyten handelt oder aber um Erythrozytenklümpchen, ist schwer zu entscheiden; das letztere erscheint uns aber größenordnungsmäßig wahrscheinlicher.

Erfolgt der Blutaustritt im Bereich der Kapillarschenkel, so erscheint die Erythrozytenwolke an horizontal liegenden Kapillaren (z. B. am Nagelwall) manschettenförmig (Abb. 21, III), an senkrecht stehenden Kapillaren dagegen als dicht der Kapillare anliegender Zylinder. Ist sie im letzteren Falle bei stereoskopischer Betrachtung oben locker und körnig, in der Tiefe aber eng der Kapillare anliegend und kompakt, so entsteht eine pilzartige Form. Da sie stets beide Kapillarschenkel einhüllt, konnten wir im Gegensatz zu H u m b l e bisher nicht entscheiden, ob sie jeweils aus dem arteriellen oder venösen Schenkel hervorgeht. Nach eigenen tierexperimentellen Erfahrungen (Illig) wäre grundsätzlich beides möglich, obwohl die venöse Seite der Endstrombahn meist bevorzugt wird. Bluten Kapillarschenkel und Schaltstück gleichzeitig, so wird die ganze Kapillarschlinge von der Blutung eingehüllt und oft dem Blick ganz entzogen (Abb. 22, II und III).

b) Die venöse Blutung: Im Gegensatz zur kapillären Blutung, welche zumindest in ihrer seitlichen Ausdehnung meist durch die Papillengrenzen beschränkt wird und daher von oben gesehen kreisförmig erscheint, kann der Blutaustritt aus den kandelaberförmigen, von mehreren Kapillarschlingen schräg in die Tiefe ziehenden *Sammelvenchen* (Venolen) (Abb. 24, 25) oder aus den horizontal ausgebreiteten *subpapillären Venen* verschiedene Formen annehmen. Je nachdem, ob die Blutung punkt- oder streifenförmig erfolgt, erscheint sie, wie schon erwähnt, klecksförmig-tintenspritzerartig oder manschettenförmig. Ebenso wie bei der kapillären Blutung kommen alle Stufen vom zartesten Körnchenschleier bis zum massiven, homogenen, leuchtend roten Fleck vor, der die in ihm und unter ihm befindlichen Gefäßstrecken schließlich vollkommen verdeckt (Abb. 27). Oft ragen die Kapillarschlingen nur noch mit ihren Umbiegungsstellen heraus. Bei manschettenförmiger Blutung kann — wie bei kapillären Blutaustritten — ein heller freier Saum zwischen Gefäß und Blutwolke entstehen. Nicht selten ist vor allem der venoläre Blutaustritt mit kapillären Blutungen kombiniert. Eine

sichere Identifizierung der blutenden Gefäßabschnitte kann dann schwierig oder unmöglich sein.

Bei der subpapillären Venenblutung liegt die Erythrozytenwolke deutlich in Höhe des obersten, subpapillären Plexus. Oft handelt es sich um kompaktere Blutungen (Abb. 27). Im Gegensatz zur kapillären und venolären Blutung ist die subpapilläre Venenblutung infolge ihrer tieferen Lage in ihrer Begrenzung und Struktur wesentlich weniger scharf zu erkennen. Eine „Körnelung“ ist selten zu sehen; meist erscheint sie homogen, auch wenn sie nicht so kompakt ist. Eine derartige Blutung hat schon N i e k a u abgebildet. Aus optischen Gründen hat sie stets eine bläuliche Farbkomponente. Von einem hyperämischen Fleck ist sie im Zweifelsfall durch Druck mit einem Glasspatel oder einer Nadelspitze zu unterscheiden; im Gegensatz zu diesem tritt sie infolge eines Ablassens des Untergrundes bei Druck noch deutlicher hervor. Die venöse Blutung kann mit kapillären und venolären Blutaustritten gekoppelt sein, kommt aber oft allein vor. Auch J ü r g e n s e n hat eine typische Venenblutung beschrieben und abgebildet.

4. Unterscheidung petechialer Hautblutungen von petechiformen, umschriebenen Gefäßektasien. Nicht selten findet man bei Menschen fortgeschrittenen, aber auch mittleren Lebensalters am Stamm verstreute, hirsekorngroße, meist weinrote, halbkugelig vorgewölbte, wegdrückbare, in den obersten Hautschichten gelegene Gebilde, sogenannte „senile Angiome“. Es handelt sich hierbei um umschriebene, monströse Ektasien der Kapillaren und subpapillären Venen. Diese können auch ausschließlich als stecknadelspitzenfeine, flache, mit dem Spatel *nicht* wegdrückbare Fleckchen erscheinen und sind dann von Petechien schwer zu unterscheiden (Abb. 28 und 29; vgl. hierzu Abb. 17 und 30). Bei Menschen jüngeren Lebensalters und bei vorwiegender Lokalisation an den Extremitäten können sie das Bild einer Purpura vortäuschen. Auch K l e m p e r e r hat auf die Verwechslungsmöglichkeit von Gefäßektasien und Purpura-flecken hingewiesen. In solchem Falle ist eine Unterscheidung von petechialen Hautblutungen nur histologisch oder mit dem Kapillarmikroskop — mit diesem aber rasch und sicher — möglich. Im Gegensatz zu den Blutungen zeigen die petechiformen Ektasien stets konturenscharfe, bizarre Gebilde, deren Form und Anordnung im allgemeinen schon die Gefäßnatur erkennen läßt. Im Zweifelsfall kann man die mit stagnierendem Blut prall angefüllten Ektasien mit einer feinen Nadel unter dem Mikroskop vollständig ausdrücken; läßt der Druck nach, füllen sie sich mit frischem, hellrotem Blut. Dabei zeigen sie einen sehr wechselnden Füllungszustand und mit diesem einen überraschenden Formwechsel, während sich die petechialen Hautblutungen weder fortdrücken lassen, noch bei Druck einem Formenwandel unterliegen.

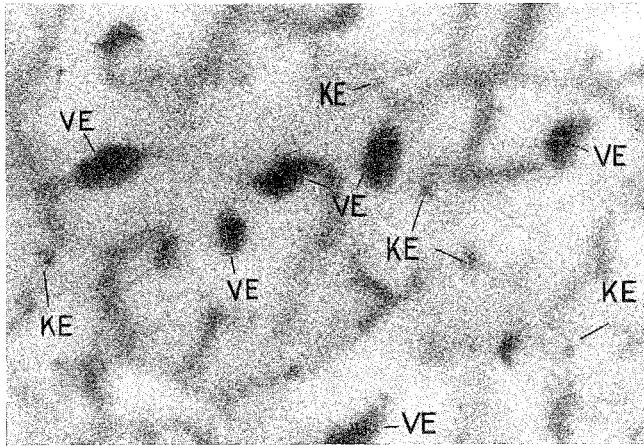


Abb. 17: Gefäß-Ektasien bei Erythrozyanosis crurum puellarum. Unteres Unterschenkel-Drittel (17j. Verkäuferin). Die subpapillären Venen sind stark erweitert. Daneben finden sich zahlreiche groteske, sackförmige Ektasien der Sammelvenen, der venösen Kapillarschenkel und auch der Schaltstücke. Sehr unregelmäßiges, disharmonisches Gefäßbild. Vergl. hierzu Abb. 30. Da die Ektasien hier sehr dicht stehen, entsteht makroskopisch nicht der Eindruck von Petechien, sondern eines flächenhaften Erythems. VE = venöse Ektasien; KE = kapilläre Ektasien. Vergr. etwa 50fach.

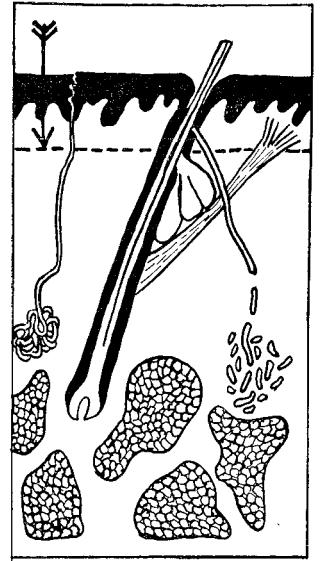
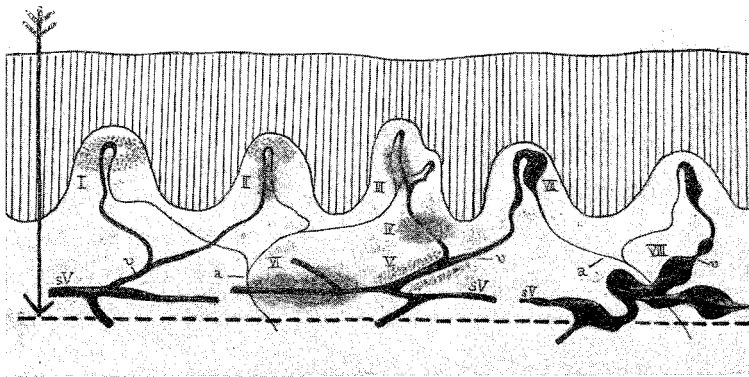


Abb. 18: a) Querschnitt durch die gesamte Haut mit Eintragung des kapillarmikroskopisch einsehbaren Anteiles (Pfeil und horizontale, gestrichelte Linie).



b) Halbschematische Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten petechialer Blutaustritte an der Haut.

Senkrecht gestrichelt = Epidermis; a = Arteriole; v = Venole (Sammelvenchen); sV = subpapilläre Vene (I. Ordnung). Der senkrechte Pfeil entspricht der Blickrichtung des Untersuchers bei der Kapillarmikroskopie. Die horizontale gestrichelte Linie gibt ungefähr an, wie weit die Haut kapillarmikroskopisch einsehbar ist.

- I = ringförmige Schaltstückblutung.
- II = Schaltstück + Schenkelblutung; Pilzform.
- III = Kapillarschenkelblutung, ziemlich kompakt.
- VI = Venoläre Blutung, Austritt punktförmig, ziemlich kompakt.
- V = streifenförmige, „körnige“ Venolen-Blutung.
- VI = kompakte subpapilläre Venenblutung, unscharfe Begrenzung.
- VII = Schaltstück-Ektasie.
- VIII = petechiforme Ektasie (Schaltstück, Venole und subpapilläre Vene beteiligt).

5. *Spontane und provozierte petechiale Hautblutungen.* Die wichtigste Frage, vor die wir uns bei der systematischen kapillarmikroskopischen Untersuchung Purpurakranker gestellt sahen, war die, ob es bei ungeeigneter Lokalisation oder beim Fehlen von Spontanblutungen gelingen würde, *den spontanen Blutaustritten vergleichbare Petechien* mit Hilfe venöser Stauung oder dosierten Unterdruckes *experimentell* hervorzurufen. Dies schien besonders im Hinblick auf die Eigentümlichkeiten der *Petechienentstehung* von Wichtigkeit, denn die Beobachtung einer spontanen Petechie während ihrer Entstehung ist ein seltener Zufall. H u m b l e hat sich zu diesem Zweck der Stauung nach R u m p e l - L e e d e bedient. Jedoch ist bei venöser Stauung einer Extremität die Lokalisation der Petechien schwer vorzusehen; außerdem kann man die Untersuchung in kürzerem Zeitraum nicht oft wiederholen.

Wir haben daher vorzugsweise die Saugglockenmethode benutzt, indem wir eines unserer im methodischen Teil beschriebenen Geräte mit einem plangeschliffenen, optischen Glas versahen und die kapillarmikroskopischen Beobachtungen während des Fragilitätstestes durchführten. Bei einiger Übung ist es möglich, die Petechienbildung unter der Saugglocke zu verfolgen.

Das wichtigste Ergebnis der auf diese Weise durchgeführten Untersuchungen ist, daß es uns bisher bei unseren Purpurapatienten nicht gelang, durch venöse Stauung oder Unterdruck den jeweils vorhandenen Spontanpetechien vergleichbare Hautblutungen experimentell auszulösen. Mit zwei später zu besprechenden Ausnahmen erwies sich das Blutungsbild unter venöser Stauung oder Unterdruck von den Eigentümlichkeiten der Spontanblutungen weitgehend *unabhängig*. Besonders bei Unterdruck erhielten wir meist ein uncharakteristisches Durcheinander aller möglichen Blutungstypen, wobei der kompakte venöse Blutaustritt auch dann überwog, wenn die Spontanherde fast ausschließlich kapillären Ursprungs waren (z. B. Pat. E. Mu., Purpura M a j o c c h i). Eine mangelnde pathogenetische Verwandtschaft der spontanen und der experimentell ausgelösten Blutungen scheint auch daraus hervorzugehen, daß es uns fast nie gelang, in unmittelbarer Nachbarschaft spontaner Petechien mit der Saugglocke Blutaustritte zu provozieren, wenn diese am *Unterschenkel* lokalisiert waren, auch dann nicht, wenn die üblichen Teststellen (Rücken, infraklavikulär) stark positiv ausfielen (Pat. E. Mu., Purpura M a j o c c h i; Pat. H. Schr., M. Werlhof; Pat. A. Ja., Paramyeloblastose).

6. *„Entzündliche“ und „nichtentzündliche“ Blutungen.* Wie sich aus dem histologischen Abschnitt ergeben hat, ist es zweckmäßig, mit L e v e r , F i e h e r u. a. zwischen Hautblutungen mit und ohne entzündliche Begleitreaktionen zu unterscheiden. Wenn auch im allgemeinen niemand auf den Gedanken kommen wird, den entzündlichen Charakter einer Hautveränderung auf kapillarmikroskopischem Wege zu ermitteln, so möchten wir doch erwähnen, daß bei einiger Erfahrung dem kapillarmikroskopischen Bilde schon mit Wahrscheinlich-

keit anzusehen ist, ob bei einer Blutung eine entzündliche Komponente vorliegt oder nicht, auch wenn der makroskopische Aspekt keinen sicheren Hinweis dafür ergibt. Bei entzündlichem Charakter findet sich eine eng um den Blutungsbezirk begrenzte, milchige Trübung der optischen Medien mit verwaschener Gefäßzeichnung, Erweiterung der blutenden und der unmittelbar benachbarten Gefäße sowie einer hellroten bis düsterroten Farbe des Untergrundes. Die Blutung selbst ist auch bei oberflächlicher Lage nur unscharf erkennbar. Die Kapillaren ragen aus den trüben, verquollen erscheinenden Papillen wie aus dichtem Gewölk hervor; die übrige Strombahn kann dem Blick völlig entzogen sein. Dieser bei genauer stereoskopischer Betrachtung oft recht eindrucksvolle Befund kann bei der Beurteilung des Gesamtbildes und vor allem bei der Wahl der Hautstellen zur histologischen Untersuchung von Nutzen sein; vor allem dann, wenn nicht alle Blutungen entzündlich erscheinen und die Frage auftaucht, ob die entzündliche Komponente anderweitig bedingt ist oder zur Purpura gehört. In solchen Fällen liefert die kapillarmikroskopische Beurteilung für die nicht an beliebig vielen Stellen durchführbare histologische Untersuchung eine wertvolle Ergänzung.

7. *Petechiale Hautblutungen, Gefäßweite und Strömungsverhältnisse.* Es ist eine weitverbreitete Annahme, daß sich ein Gefäß, bevor es blutet, an der Blutungsstelle erweitert. R i c k e r ist tierexperimentell zu dem Ergebnis gekommen, daß die Diapedesisblutung an einen bestimmten Grad der Erweiterung *und* der Strömungsverlangsamung gebunden ist. J ü r g e n s e n beobachtete eine venöse Blutung, welcher eine starke Erweiterung und Strömungsverlangsamung vorausging. O. Müller hebt die prädisponierende Bedeutung von Gefäßerweiterungen (besonders angeborener Ektasien) für die Diapedesisblutung der Haut heraus. U. E. muß man unterscheiden zwischen der Frage, ob die Blutung mit einer Gefäßerweiterung verbunden sein *kann* oder *muß*. Für den Kliniker ist vor allem von Interesse, ob die petechiale Hautblutung eine Gefäßerweiterung zur *Voraussetzung* hat oder durch sie wesentlich begünstigt bzw. manifestiert wird. Was das in diesem Falle ausschlaggebende Tierexperiment anlangt, haben Nachuntersuchungen zur Theorie R i c k e r s ergeben, daß die Diapedesisblutung nicht unbedingt an eine vorausgehende, meßbare Gefäßerweiterung oder an einen bestimmten Grad von Strömungsverlangsamung gebunden sein muß (Illig [1]); sie kann aus *normaler* Strömung heraus erfolgen. Die von O. Müller besonders hervorgehobene Feststellung, daß die Verteilung der petechialen Hautblutungen bei Purpura sehr häufig an die dunklen Flecke einer Cutis marmorata, welche nach M a y e r - L i s t durch kapilläre Ektasien entstehen, gebunden und damit netzförmig angeordnet sei, können wir auf Grund unserer Erfahrungen nicht ganz bestätigen. Eine an Cutis marmorata erinnernde oder mit einer solchen verknüpfte Purpuraverteilung stellt u. E. nicht die Regel, sondern eine recht seltene Ausnahme dar. Hinzu kommen noch folgende Beobachtungen:

1. Bei Anlegen einer Saugglocke erweist sich die Zahl der provozierbaren Petechien weitgehend unabhängig von dem Grad der gleichzeitig hervorgerufenen passiven Gefäßerweiterung; auch sind die blutenden Gefäße in diesem Falle nicht weiter als die nicht blutenden Gefäße. 2. Sehr häufig beobachteten wir — auch bei Purpurakranken — manifeste oder durch leichte Stauung bzw. Unterdruck auslösbare („latente“) kapilläre und venoläre Ektasien, sogenannte „Kapillaraneurysmen“ (vgl. Abb.); am häufigsten sind diese am Schaltstück lokalisiert. Diese Ektasien bluteten bei Stauung oder Unterdruck so gut wie nie, auch wenn in der unmittelbaren Nachbarschaft aus anatomisch unauffälligen Gefäßen zahlreiche Petechien austraten. 3. Bei der Pat. H. Schr. (M. Werlhof) lag neben der Purpura an den Beinen eine Erythrozyanosis crurum mit zahlreichen Gefäßerweiterungen verschiedener Lokalisation und Größe vor. Diese zeigten keinerlei Beziehung zu den gleichzeitig vorhandenen Spontanpetechien und bluteten auch bei Stauung oder Unterdrückanwendung trotz extremer Erweiterung *nicht*. Zu einem ganz ähnlichen Ergebnis über Gefäßweite und Blutungsneigung ist E h r i n g (3) bei seinen Untersuchungen am Nagelwall gekommen.

Schließlich haben wir bei spontanen Blutaustritten stets darauf geachtet, ob die zugehörigen Gefäßabschnitte erweitert waren. Dies war nicht bei allen Petechien, welche das zugehörige Gefäß eindeutig erkennen ließen, der Fall.*) Nachweisbar war eine deutliche Erweiterung bei den Pat. M. Wel. (Bronchialkarzinom; vaskuläre Purpura); H. Schn. (anaphylakt. Purpura); A. Ja. (Thrombozytopenie bei Paramyeloblastose) und H. Mu. (P. M a j o c c h i). Angesichts der in diesen Fällen — mit einer Ausnahme (A. Ja.) — histologisch nachgewiesenen entzündlichen Komponente ist die Bedeutung der Gefäßerweiterung aber schwer zu bewerten.

In Anlehnung an R i c k e r und R e g e n d a n z glaubt J ü r g e n s e n — ebenso wie manche andere Autoren —, daß die Blutkörperchendiapedese nicht nur von einer Gefäßerweiterung, sondern auch von einer Strömungsverlangsamung (u. U. bestimmten Grades) abhängt. Daß diese Vorstellung zu einfach ist, geht eigentlich schon aus der Tatsache hervor, daß bei der Erythrozyanosis crurum puellarum nebeneinander alle Grade einer Gefäßerweiterung (vgl. Abb. 17) und alle Grade einer Strömungsverlangsamung bis zum Stillstand vorkommen, ohne daß wir in solchen Fällen jemals Blutaustritte beobachtet hätten (trotz der begünstigenden statischen Momente). Am Menschen wird die Frage, ob eine Strömungsverlangsamung die Diapedesisblutung begünstigt oder gar einleitet, infolge der ungünstigen Sichtverhältnisse kaum direkt zu entscheiden sein. Die wichtigste Orientierungsmöglichkeit bleibt daher das Tierexperiment. Wenn von B e r n u t h in diesem Zusammenhang allerdings die Urethanstaseversuche von

*) Hier ist allerdings zu berücksichtigen, daß der Zeitpunkt der Spontanblutungen oft unbekannt war und Stunden zurückliegen konnte, so daß sich in vielen Fällen eine der Blutung vorausgehende Gefäßerweiterung schon zurückgebildet haben könnte.

K r o g h als Beispiel dafür zitiert, daß Gefäßerweiterung und Stase zur Blutung disponieren, so läßt er unberücksichtigt, daß in diesen Versuchen eine schwere allgemeine Gefäßwandschädigung stattfindet, und daß die Stase nicht die *Ursache* der Blutaustritte darstellt. (Näheres bei Illig [2]). Andererseits stellt allerdings der absolute Strömungsstillstand merkwürdigerweise keineswegs ein Hindernis für den Blutaustritt dar. Die „entzündliche“ Stase kann im Tierversuch noch lange nach Erlöschen der Strömung von Blutaustritten gefolgt sein. Auch beim Stauversuch nach R u m p e l - L e e d e sowie unter der Saugglocke entstehen die meisten Petechien aus einem Strömungsstillstand heraus. Hieraus darf aber nicht ohne weiteres der Schluß gezogen werden, daß der Stillstand des Blutes oder seine Verlangsamung eine entscheidende *Voraussetzung* für die Diapedesisblutung schlechthin sei. Viel wahrscheinlicher ist es, daß jeder Spontanblutung eine — wie auch S p a e t annimmt — mit den derzeitigen Methoden nicht erfaßbare Schädigung bzw. Veränderung der Gefäßwand zugrunde liegt, die zugleich für evtl. zu beobachtende Gefäßerweiterungen und sogar Strömungsverlangsamungen (vgl. Illig [2]) verantwortlich zu machen sein dürfte. Dieser Schluß ergibt sich auch aus der Natur der Mittel, welche im Tierversuch Diapedesisblutungen hervorrufen.

8. *Das Schicksal petechialer Hautblutungen.* Zu dieser Frage kann die Kapillarmikroskopie nur einen bescheidenen Beitrag liefern. Sicher ist, daß die oberflächlichsten Blutaustritte, die „Schaltstückblutungen“ mit dem Stratum granulosum der Epidermis an die Oberfläche wachsen und so auf physiologischem Wege nach außen abgestoßen werden können. Dieser Vorgang ist am besten am Nagelwall, an welchem die Kapillaren horizontal in der Bildebene liegen, zu verfolgen. Abb. 21 zeigt solche im Abwachsen begriffenen, gestaffelten Kapillarblutungen. F. E h r i n g hat den Blutungen am Nagelwall eine besonders eingehende Studie*) gewidmet und das Phänomen des „Abwachsens“ der Blutungen dazu benutzt, um die Wachstumsgeschwindigkeit der Epidermis zu bestimmen (2). Er fand, daß das „Abwachsen“ einer Schaltstückblutung etwa 3 Wochen dauert. Wir haben den gleichen Vorgang auch an der Unterschenkelhaut beobachten können (z. B. bei Pat. E. Mu.). Nicht erklärlich bleibt allerdings, warum dieses „Abwachsen“ an der Haut viel seltener zu finden ist als am Nagelwall, wo es, wie auch E h r i n g hervorhebt, die Regel darstellt.

Die aus der Strombahn ausgetretenen Erythrozyten unterliegen bei jeder petechialen Blutung einem charakteristischen Formwandel. Während sie einige Stunden lang nach dem Austritt entweder einen hellroten, „arteriellen“ oder einen blau-roten Farbton aufweisen, verwandelt sich ihre Farbe innerhalb der folgenden Tage über Rotbraun in ein kräftiges Rostbraun (Abb. 21). Ob die frische Blutung hellrot oder blaurot aussieht, hängt nach unseren bisherigen

*) Habilitationsschrift, welche uns noch nicht zugänglich war und sich z. Z. in Druck befindet.

Erfahrungen (abgesehen von ihrer Tiefenlage) davon ab, ob die Blutung aus normaler Strömung oder aus einem Strömungsstillstand heraus erfolgt. Diese Annahme setzt allerdings voraus, daß die sauerstoffreichen Erythrozyten außerhalb der Gefäßbahn ihren Sauerstoff nicht mehr abgeben können, denn ihr „arterieller“ Farbton bleibt erhalten, bis die Hämosiderinbildung mit Braunfärbung einsetzt. Daneben ist — in Parallele zu tierexperimentellen Beobachtungen — noch mit der Möglichkeit einer extravasalen Aggregation der ausgetretenen Erythrozyten zu rechnen, was ebenfalls einen leuchtend zinnoberroten Farbton, allerdings *ohne* „Körnelung“, bedingen würde.

9. *Bestimmte Blutungstypen bei einzelnen Purpuraformen.* Ein bestimmter Blutungsmodus für jede Purpuraform war von vornherein nicht zu erwarten. Tatsächlich konnten wir bei den meisten bisher untersuchten Patienten keine sicheren Beziehungen zwischen Blutungsort, Blutungstyp und Purpuraform feststellen. Nur der Patient mit Purpura *Majocchi* und drei Patienten mit Thrombozytopenie machten hiervon eine Ausnahme; ihr kapillarmikroskopischer Befund läßt bei manchen Purpuraformen vielleicht doch mit gewissen Blutungseigentümlichkeiten rechnen. Bei dem Pat. E. Mu. (Purpura *Majocchi*) fanden wir nämlich fast ausschließlich *kapilläre* Blutaustritte und zwar überwiegend kreis- bzw. ringförmige Schaltstückblutungen (vgl. Abb. 23). Histologisch waren allerdings auch tiefere Venenblutungen vorhanden, so daß man nur von einer ungewöhnlich starken *Mitbeteiligung* der Kapillaren sprechen kann.*) Ganz ähnliche Befunde bei Patienten mit hämorrhagischem Kontaktekzem lassen daran denken, daß die in diesen Fällen erhebliche „entzündliche“ bzw. „dermatitische“ Komponente die Kapillaren besonders zur Blutungsneigung disponiert.

Bei den Pat. B. Schmi. und R. Go. (M. Werlhof) sowie A. Ja. (Thrombozytopenie bei Myeloblastose) schien — im Gegensatz zu den übrigen Kranken — ganz bevorzugt eine größere, kompakte, subpapilläre Venenblutung aufzutreten, sowohl spontan als auch bei venöser Stauung, Unterdruck oder im Kneifversuch; makroskopisch entsprach ihr eine stecknadelkopf- bis hirsekorngroße, bläulich-rote, deutlich *erhabene* Petechie. Da dieser Blutungstyp aber auch bei der Pat. A. Pu. (Faktor-VIII-Mangel) im Stauversuch in den Vordergrund trat, möchten wir diese Eigentümlichkeit weniger der speziellen hämorrhagischen Diathese als einem diesen Fällen gemeinsamen Gefäßfaktor zuordnen.

Diskussion und Schlußfolgerungen

Unsere bisherigen Ergebnisse sind hauptsächlich unter zwei Aspekten zu diskutieren:

*) Den gleichen Befund konnten wir inzwischen bei fünf weiteren, klinisch analogen Patienten erheben.

1. Erweitern die Heranziehung der Kapillarmikroskopie und der Hautbiopsie sowie vor allem die kombinierte Anwendung aller Verfahren die differentialdiagnostischen Möglichkeiten bei den hämorrhagischen Diathesen?

2. Ergaben unsere bisherigen Untersuchungen allgemeine Gesichtspunkte zur Natur und Entstehung spontaner Blutungen?

Während man heute bereits mehr als 20 plasmatische Gerinnungsfaktoren (einschließlich der sogenannten Hemmstoffe) und wenigstens 6 gerinnungswichtige Thrombozytenfaktoren unterscheidet (Übersicht bei *D e u t s c h*), ist die Möglichkeit einer Differenzierung spontaner Blutungen zur Zeit viel begrenzter. Es ist allerdings nicht zu erwarten, daß so vielen Faktoren und Mangelzuständen eine gleiche Zahl unterscheidbarer Blutungstypen entspricht. Die *physikalische und chemische Untersuchung des Gerinnungsvorganges* dürfte daher zur Pathogenese und Therapie der Thrombozytopathien bzw. Koagulopathien mehr beitragen als die Untersuchung der Gefäße. Allerdings wird in der Behandlung auch dieser hämorrhagischen Diathesen praktisch oft der Gefäßfaktor in den Vordergrund gestellt, indem z. B. ACTH oder Nebennierenrindensteroider bei Blutungen verschiedenster Art Verwendung finden, teilweise mit guten klinischen Erfolgen, auch ohne Beeinflussung der gestörten Gerinnungsfaktoren. Es ist durchaus offen, ob etwa bei einem Faktor-VIII-Mangel dem Nachweis einer gleichzeitigen Faktor-V-Verminderung oder dem Nachweis einer gleichzeitigen Kapillaropathie (s. bei *G r o s s* und *M a m m e n*) die größere klinische Bedeutung zukommt.

Während so die Blutgerinnungsanalyse in der Beurteilung hämorrhagischer Diathesen eine je nach der Art der Störung richtunggebende oder mehr ergänzende Rolle spielt — im ganzen vergleichbar etwa dem Wert anderer chemischer Untersuchungen in der Klinik — sind den speziellen Gefäßuntersuchungen Möglichkeiten und Grenzen mehr von der Untersuchungstechnik her bestimmt.

Das Hauptproblem der *Fragilitätsteste* liegt, wie wir zeigten, nicht so sehr in den unzähligen Modifikationen von Stauung, Unterdruck und Beurteilungsmaßstab, sondern in der starken Streuung von Hautregion zu Hautregion (Lit. bei *W e r n e r*; *S c h m i d*; s. auch Einleitung), gelegentlich auch innerhalb gleicher Hautbezirke. Dazu hin ergaben unsere kapillarmikroskopischen Untersuchungen, daß die Petechien der Fragilitätsteste im allgemeinen (Saugglocke und „*R u m p e l - L e e d e*“) die verschiedenen Abschnitte der terminalen Strombahn in uncharakteristischer Weise betreffen und sich schon darin mehr oder minder von den Spontanblutungen unterscheiden. Vor allem sind die Saugglockenteste bei allen Menschen an den gleichen Körperstellen am stärksten positiv und im Einzelfall *unabhängig von der Lokalisation der spontanen Blutungen*. Es erscheint uns deshalb nicht möglich, aus kapillarmikroskopischen Untersuchungen am gestauten Arm (*H u m b l e*) differentialdiagnostische

Rückschlüsse bei einer Purpura zu ziehen, ohne auch die spontanen Blutungen zu untersuchen.

In der genaueren Differenzierung der Spontanblutungen nach Lokalisation, Form und Ausdehnung sowie in der Abtrennung der klinisch oft nicht zu unterscheidenden petechieformen Gefäßektasien von echten Blutungen liegt der Hauptvorteil der *Kapillarmikroskopie*. Ihre Nachteile sind die Bindung an eine Spezialapparatur und an größere Erfahrung, der relativ große Zeitaufwand, die Abhängigkeit von der individuellen Hautbeschaffenheit, die Reichweite bis höchstens an den oberen subpapillären Venenplexus und die Tatsache, daß man nur den Gefäßinhalt, aber nicht die Gefäßwand beurteilt; außerdem bleibt die arterielle Strecke dem Einblick weitgehend entzogen.

Die Schwierigkeiten in der Beurteilung der Gefäße selbst — auch nach Rekonstruktion aus Serienschnitten — betreffen auch die *histologische Untersuchung* von Hautblutungen. Die Vorteile dieser Methodik liegen — neben der größeren „Tiefenreichweite“ — vor allem in der Differenzierung von Gefäßinhalten und Extravasaten nach ihrer Zusammensetzung (Erythrozyten, Fibrin), ferner in der Erkennung von zelligen Infiltraten bzw. Reaktionen. Gerade bei den Hautblutungen ergaben sich uns so verschiedene Formen von reaktionslosen Blutungen bis zu ausgesprochen entzündlichen, leukozytären oder lympho-histiozytären Infiltrationen, daß daraus Rückschlüsse auf die Art der Erkrankung möglich wurden.

Zur *allgemeinen Pathologie der Petechien* fanden wir bei unseren Fällen weder innerhalb noch außerhalb der Blutungen charakteristische Abweichungen der Gefäßweite oder der Gefäßform. Nach unseren Beobachtungen haben Weitenveränderungen oder anlagemäßige (manifeste bzw. reversibel-provozierbare) Ektasien nicht die ihnen von Ellmar sowie von O. Müller zugeordnete Bedeutung für die Entstehung oder Lokalisation petechialer Blutungen. Auch eine vorausgehende Strömungsverlangsamung dürfte nicht die entscheidende Vorbedingung darstellen, wie Jürgensen unter Bezugnahme auf die vasomotorische Theorie Rickers annimmt. Diese Theorie ist außerdem in ihren wichtigsten Punkten tierexperimentell widerlegt worden (Tannenbergl; Saathoff und Weber; Weber; Illig [1, 2]). Kapillarmikroskopische Beobachtungen bei Erythrozyanosis crurum puellarum einerseits und am Säugetiermesenterium andererseits machen es vielmehr wahrscheinlicher, daß eine — wie auch Spaet annimmt — mit den derzeitigen Methoden noch nicht faßbare *Veränderung der Gefäßwand* im Sinne einer Schädigung die spontane Petechienbildung bedingt bzw. ermöglicht; sie dürfte auch, im Sinne gleichgeordneter Wirkungen, für eine Gefäßerweiterung oder Strömungsverlangsamung verantwortlich zu machen sein, die evtl. im Zusammenhang mit petechialen Blutaustritten beobachtet wird. Auf jeden Fall besteht keine so einfache Abhängigkeit zwischen Gefäßweite und Blutungsbereitschaft, wie Ellmer, Jürgensen,

von Bernuth und O. Müller sie angenommen haben, eine Tatsache, die für die Blutungen bei Morbus Osler ebenfalls Berücksichtigung verdiente.

Die von Ellmer, Macklay und Macfarlane besonders hervor gehobene Bedeutung einer Kapillarkontraktilität für die normale Blutstillung und ihres Verlustes bei petechialen Hautblutungen käme nur im Falle einer *Rhexis* in Frage. Nach dem heutigen Stand der Kenntnisse dürfte aber — vor allem bei Spontanblutungen — in überwiegendem Maße eine *Diapedesis* vorliegen. Außerdem kommt es auch bei einer Kapillarruptur nach den tierexperimentellen Beobachtungen von Aritz; M. B. Zucker; Chen und Tsai; Roskam nicht zu echten Gefäßkontraktionen, sondern nur zu einer kontraktionsähnlichen Verklebung des verkehrten Endothels. Echte Kontraktilität ist nach Chambers und Zweifach, Fulton und Lutz, Roskam, Illig (3) u. a. an das Vorhandensein von glatten Muskelzellen gebunden und dürfte daher nur bei Verletzungen von Arteriolen oder Arterien eine Rolle spielen. Auch die Verklebungen des verletzten Kapillarrohres sind schließlich nach neueren Vorstellungen (Hughes; Lüscher; Chen und Tsai; Roskam u. a.) an die Thrombozyten gebunden. Bezüglich des *Austrittsortes petechialer Hautblutungen* können wir der Ansicht Humbles nicht folgen, daß dieser ausschließlich am Übergang zwischen Arteriole und arteriellem Kapillarschenkel liegen soll. Eine spontane oder experimentell provozierte Blutung kann vielmehr (kapillarmikroskopisch) entlang der Strombahn von der Kapillare bis zur subpapillären Vene und (histologisch) sogar herab bis zu den Venen der Subkutis erfolgen. Inwieweit der Austrittspunkt auch an den Arteriolen oder kleinen Arterien liegen kann, läßt sich weder mit der einen noch mit der anderen Methode sicher entscheiden, jedoch scheint die venöse Seite der Endstrombahn — ebenso wie im Tierexperiment — zumindest stark bevorzugt zu sein. Humbles einseitiges Ergebnis beruht u. E. auf seiner vielleicht zu einseitigen Methode, nur die unter venöser Stauung im Bereich der Ellbeuge provozierten Petechien zu beobachten. In gewissen Fällen kann die *Unterscheidung zwischen petechiformen Ektasien und echten Petechien* schwierig sein; bei der Purpura werden die „Blutflecken“ aber — wie das Kapillarmikroskop zeigt — praktisch nur durch die ausgetretenen Erythrozyten, jedoch nicht durch Gefäß erweiterungen hervorgebracht (abgesehen von den rein entzündlichen Gefäß erweiterungen). Entgegen den üblichen Vorstellungen und der Ansicht von O. Müller sind die eigentlichen Papillarkörperkapillaren nach unseren Erfahrungen an der Purpura im allgemeinen nur in geringem Maße beteiligt. *Meist überwiegt bei den Spontanblutungen — unabhängig von der Purpuraform — der venöse Blutungstyp.*

Wenn auch die schon erwähnten, aus dem Gros unseres bisherigen Beobachtungsgutes herausfallenden spezielleren kapillarmikroskopischen Befunde bei M. Werlhof und bei der Purpura Majocchi an eine Blutungseigentümlichkeit

dieser Purpuraformen denken lassen, so sei mit Rücksicht auf die noch zu kleine Patientenzahl auf eine eingehendere Diskussion dieser von anderen Blutungen abweichenden Befunde — ebenso wie auf die einiger spezieller histologischer Ergebnisse — verzichtet. Hauptanliegen dieser Mitteilung war es, zu zeigen, daß das von uns eingeschlagene Verfahren kombinierter Untersuchungen bei allen hämorrhagischen Diathesen verschiedene Vorteile ergibt: Bei der Differenzierung der *vaskulären* hämorrhagischen Diathesen und dem Ausschluß von Pseudo-petechien müssen die zusätzliche histologische und kapillarmikroskopische Untersuchung für feinere Aufschlüsse fast als unentbehrlich angesehen werden. Aber auch bei den Thrombozytopathien und Koagulopathien ermöglichen sie — über die selbstverständliche Bestimmung des Gerinnungsdefektes hinaus — eine genauere Beurteilung der Entstehung der Spontanblutungen und der in jedem Falle mitvorhandenen Gefäßkomponente. Die Kapillarmikroskopie erlaubt dabei vor allem die Lokalisation der Blutungen nach ihrem Austrittspunkt an der Strombahn; sie ergibt bei genügendem Gesichtsfeldwechsel einen Überblick über die relative Beteiligung der verschiedenen Blutungstypen in einem bestimmten Fall; sie läßt eine entzündliche Komponente vermuten, und sie ermöglicht die Auswahl geeigneter Petechien für die histologische Untersuchung. Die letztere dagegen deckt (größere) Gefäßwandveränderungen auf und läßt etwaige Veränderungen des Gefäßinhaltes sowie vor allem entzündliche oder tumorzellige Reaktionen als Mitursache oder Folge von Blutungen erkennen. Vorhandensein oder Fehlen einer entzündlichen Komponente führt zu einer wichtigen Gruppierung der vaskulären Purpuraformen. In jedem Falle ist für diese Aussagen allerdings die Untersuchung *spontaner* Blutaustritte erforderlich, weil der Fragilitätstest mit Unterdruck — ebenso wie der Stauversuch nach R u m p e l - L e e d e — einen überwiegend einförmigen und zur weiteren Differenzierung der Purpuraformen wenig verwertbaren Befund ergibt.

Zusammenfassung

Bei 22 Kranken mit hämorrhagischen Diathesen verschiedener Ätiologie wurden untersucht und auf ihre wechselseitigen Beziehungen geprüft:

1. Blutgerinnung (Globaltests, Einzelfaktoren, spezielle Funktionsprüfungen) und Blutungszeit;
2. Kapillarfragilität (Stauversuch nach R u m p e l - L e e d e , Saugglockentests an verschiedenen Körperregionen);
3. kapillarmikroskopischer und
4. histologischer Befund im Bereich spontaner und mechanisch provozierter Petechien.

Die Fragilitätstests wechseln von Hautabschnitt zu Hautabschnitt und sogar innerhalb gleicher Hautbezirke erheblich. In Hautabschnitten mit Spontan-

blutungen können sie normal und gleichzeitig in nicht betroffenen Hautbezirken pathologisch ausfallen.

Die Kapillarmikroskopie ermöglicht eine Charakterisierung der Blutaustritte nach Art, Lokalisation und Größe; daneben läßt sie die klinisch nicht immer unterscheidbaren angiektatischen „Pseudopetechien“ sicher von echten Blutaustritten abgrenzen. *Spontane* Blutungen können an allen sichtbaren Abschnitten der Endstrombahn auftreten; im Gegensatz zu den mechanisch provozierten Blutungen weisen sie bei vielen Patienten gewisse Eigentümlichkeiten hinsichtlich Form, Größe und Austrittsort auf. Im Gegensatz zu den bisher üblichen Vorstellungen scheinen Strömungsverlangsamung und Gefäßerweiterung für den spontanen Blutaustritt keine unbedingt notwendigen Voraussetzungen darzustellen. Umschriebene Erweiterungen stellen auch keinen ins Auge fallenden Lokalisationsfaktor dar.

Gefäßerweiterung, Strömungsverlangsamung und Blutung werden als voneinander unabhängige Folgen einer übergeordneten, zur Zeit morphologisch noch nicht faßbaren Gefäßwandschädigung aufgefaßt.

Die histologische Untersuchung ermöglicht eine Unterscheidung von Blutungen *mit* und *ohne* entzündliche Infiltration, ferner die zytologische Differenzierung etwaiger Infiltrate und gegebenenfalls den Nachweis von Fibrin und Haemosiderin im Gewebe. Sie gibt einen Einblick in die Beteiligung auch tiefer gelegener Gefäßbezirke.

Summary

The correlations between the following tests were investigated in 22 bleeding patients belonging to different groups of hemorrhagic diatheses:

1. Coagulation time (overall coagulability and selective determination of the different clotting factors) and the bleeding time.
2. Capillary fragility (positive pressure test) according to Rumpel-Leede or a negative pressure test) of different areas of the body.
3. Capillaroscopy.
4. Histologic examination of the tissue in the neighborhood of spontaneous or induced petechiae.

The capillary fragility is variable at different places of the body and even in the same place. The test might be negative on spots where spontaneous bleeding occurs or positive where no spontaneous bleeding is noted.

Localization, importance and type of extravasation can be evaluated by direct capillaroscopy. This method facilitates the differential diagnosis between pseudopetechiae and true blood extravasation. In contradiction to the classical concept, vasodilatation and a slow blood flow do not necessarily precede the blood extravasation. Regional vasodilatation is not a localizing factor.

The advantages of the histologic examination are the possibility of differentiating hemorrhages with and without infectious infiltration, the recognition of fibrin and hemosiderin in the tissues, and a further appreciation of the vessels in deeper tissue layers.

Résumé

Les tests d'hémostase suivants ont été pratiqués chez 22 malades atteints d'une diathèse hémorragique:

- 1) temps de coagulation (test global de la coagulabilité, dosage des facteurs individuels, tests fonctionnels) et temps de saignement;
- 2) fragilité capillaire (pression positive selon Rumpel-Leede ou négative à différents endroits de l'organisme);
- 3) capillarscopie;
- 4) examen histologique des tissus après apparition de pétéchies spontanées ou provoquées.

Le test de la fragilité capillaire diffère aux différents endroits de l'organisme et même dans la même zone cutanée restreinte. Ce test peut être normal dans une région où apparaissent spontanément des hémorragies et en même temps pathologique dans une région cutanée normale.

La capillaroscopie permet la caractérisation de l'extravasation selon son type, localisation et importance; cette technique permet également de différencier les angiectasies qui se présentent cliniquement comme des „pseudopétéchies“ et les réelles extravasations. Des hémorragies spontanées sont possibles à chaque coupe de la circulation terminale, en opposition avec les hémorragies provoquées mécaniquement ces saignements donnent plus de renseignements sur le type et l'importance de l'extravasation. A l'encontre de l'opinion actuelle, il semble que le ralentissement de la circulation et la vasodilatation ne sont pas des prémisses obligatoires pour l'extravasation. Une vasodilatation circonscrite ne prédispose pas à l'hémorragie.

La vasodilatation, le ralentissement de la circulation et l'hémorragie sont considérés comme des conséquences indépendantes mais coordonnées d'une atteinte vasculaire morphologiquement non observable.

L'examen histologique permet de différencier une hémorragie avec ou sans infiltration infectieuse, d'examiner la différenciation cytologique des infiltrations et de rechercher la présence de fibrine et d'hémosidérine dans les tissus. Cette étude permet également d'apprécier l'état des vaisseaux localisés dans des plans plus profonds.

Literatur

- (1) A p i t z, K.: Die Bedeutung der Gerinnung u. Thrombose für die Blutstillung. *Virch. Arch.* 308: 540 (1942).
- (2) B e n n i n g h o f f, A.: Hbd. d. mikroskop. Anat. d. Menschen, Berlin 6: 1 (1930).
- (3) v o n B e r n u t h, F.: Über Kapillarbeobachtungen bei Hämophilie und anderen hämorrhagischen Diathesen. *Dtsch. Arch klin. Med.* 152: 321 (1926).
- (4) B i g g s, R. und D o u g l a s, A. S.: The Thromboplastic generation test. *J. clin. Path.* 6: 23 (1953).
- (5) B u c h h o l t z, H. N.: Die Kapillarresistenzänderungen während des weiblichen Zyklus und ihre Beziehungen zu den Ovarialhormonen. *Medizinische* 1953.
- (6) C h a m b e r s, R. und Z w e i f a c h, B. W.: Functional activity of the blood capillary bed, with special reference to visceral tissue. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 46: 683 (1945/46).
- (7) C h e n, T. J. und T s a i, C.: The mechanism of hemostasis in peripheral vessels. *J. Physiol. (Lond.)* 107: 280 (1948).
- (8) C o p l e y, A. L.: A new concept and studies of capillary hemorrhagic diathesis, *Proc. 3. Int. Congr. Hematol. Cambridge* 1950: 541.
- (9) D i e t r i c h, O. und N o r d m a n n, M.: Versuche zur hämorrhagischen Diathese. *Verhandl. path. Ges. Berlin* 1930: 46.
- (10) D i s h o e k, H. A. E. V. und J o n g k e s s, L. B. W.: A new way to determine the bleeding time. *Lancet* 238: 692 (1940).
- (11) D u k e, W. M.: The pathogenesis of purpura with special reference to the part played by the blood platelets. *Arch. intern. Med.* 10: 445 (1910).
- (12) D u k e, W. W.: The relation of blood to hemorrhagic diseases. *J. Amer. med. Ass.* 55: 1185 (1910).
- (13) E h r i n g, F. (1): Kapillarmikroskopische Bestimmung konstitutioneller Permeabilitätsstörungen an der terminalen Strombahn. *Ärztl. Wschr.* 5: 45 (1950).
ders. (2): Vitalmikroskopische Untersuchungen zur Lebensdauer der Epidermis. *Rhein-Westf. Dermatologentagung, Bonn* 1953.
ders. (3): Über kapilläre Mikroblutungen als Sonderform hämorrhagischer Diathesen. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 200: 287 (1955).
- (14) E l l m e r, H.: Kapillarmikroskopische Untersuchungen bei den hämorrhagischen Diathesen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 156: 80 (1927).
- (15) F a v r e - G i l l y, J.: Les examens biologiques à pratiquer dans un purpura. *Rev. Practic.* 4: 2289 (1954).
- (16) F e i s s l y, R. und L ü d i n, A.: Action de la cocaïne sur les plaquettes sanguines. *Helv. physiol. Acta* 7: 9 (1949).
- (17) F i e h r e r, A.: Les maladies capillaires. *Concours méd.* 77, 621 (1955).
- (18) F o n i o, A. und H e n s e l e r, J.: Eine klinisch verwendbare Kontrollmethode zur Beurteilung der Wirkung von Antikoagulantien auf das Fibringerinnsel. *Schweiz. Z. Path. Bakt.* 15: 598 (1952).
- (19) F r a n k e, H.: Untersuchungen über die Kapillarwanddichte der Menschen in gesunden und kranken Tagen. *Z. klin. Med.* 142: 316 (1943).
- (20) F r u g o n i, O.: zit. n. Favre-Gilly.
- F u l t o n, G. P. and L u t z, B. R.: The neuromotor mechanism of the small blood vessels of the frog. *Science* 92: 223 (1940).
- (21) G a i r d n e r, D.: The Schönlein-Henoch-Syndrome (Anaphylactoid purpura). *Quart. J. Med.* 17: 95 (1948).
- (22) G e r o k, W.: Eine Methode zur Mikrobestimmung der Fibrinogenkonzentration im Plasma. *Klin. Wschr.* 31: 135 (1953).
- (23) G i l j e, O., O' l e a r y, P. A. und B a l d e s, E. J.: Capillary microscopic examination in skin diseases. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)*, 68: 136 (1953).
- (24) G ö t h l i n, G. F.: Outline of a method for the determination of the strength of skin capillaries and the estimation of individual vitamin C standard. *J. Lab. clin. Med.* 18: 485 (1933).

- (24a) Gottron, H.: „Kreislaufstörungen und Hämorrhagien der Haut“ in *Arzt-Zeiler: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten*. Berlin 1935, Urban & Schwarzenberg, II. S. 1.
- (25) Gross, R. und Mammen, E.: Zum Problem der weiblichen Hämophilie. *Medizinische* 18: 680 (1957).
- (26) Gross, R. und Proll, G.: Über Dysthrombozytosen. *Klin. Wschr.* 33: 1031 (1955).
- (27) Gross, R. und Staufenberg, E.: Die Erhaltung der Thrombozyten mit ihren Funktionen in Blutkonserven und deren Eignung für Thrombozytenersatz. *Klin. Wschr.* 34: 142 (1956).
- (28) Hartert, H.: Die Thrombelastographie. *Z. ges. exp. Med.* 117: 189 (1951).
- (29) Hines, L. E., Catlin, J. und Kessler, D. Z.: Tests for the so-called capillary fragility of the skin and the significance of positive Tests in vascular diseases. *Amer. J. Med.* 15: 175 (1953).
- (30) Hirschboeck, J. S.: The effect of operation and illness on clot retraction. Description of a new method. *J. Lab. clin. Med.* 33, 347 (1948).
- (31) Humble J. G.: The mechanism of petechial hemorrhage formation. *Blood* 4: 69 (1949).
- (32) Illig, L. (1): Experimentelle Untersuchungen zum Ricker'schen Stufengesetz. *Klin. Wschr.* 31: 366 (1953).
- (33) Illig, L. (2): Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der Stase. *Virch. Arch.* 326: 501 (1955).
- (34) Illig, L. (3): Kapillar„kontraktilität“, Kapillar-„Sphinkter“ und „Zentralkanäle“. *Klin. Wschr.* 34: 7 (1957).
- (35) Illig, L. (4): Die Kreislaufmikroskopie am Mesenterium und Pankreas des lebenden Kaninchens. *Z. ges. exp. Med.* 126: 249 (1955).
- (36) Ivy, A. C., Nelson, D. und Bucher, G.: The standardization of certain factors in the cutaneous venostasis bleeding time technique. *J. Lab. clin. Med.* 26: 1812 (1941).
- (37) Jürgens, R. (1): Die erblichen Thrombopathien. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 53: 795 (1937).
- (38) Jürgens, R. (2): in *Pathophysiologie und Klinik der Thrombopathien*. Springer, Wien Jürgens, R. und Deutsch, E. 1955. *Wien. Sympos. ü. hämorrhagische Diathesen*.
- (39) Jürgensen, E.: Kapillarmikroskopische Beobachtungen bei Purpura. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 172: 534 (1933).
- (40) Klemperer, P.: Certain anatomic-pathologic aspects of hemorrhage. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 49: 622 (1948).
- (41) Koller, F.: Hämorrhagische Phänomene in der Dermatologie. *Dermatologica (Basel)* 102: 189 (1951).
- (42) Krogh, A. and Harrop, G. A.: Studies on the physiology of capillaries. *Amer. J. Physiol.* 125: 125 (1921).
- (43) Leede, C.: Hautblutungen durch Stauung hervorgerufen als diagnostisches Hilfsmittel bei Scharlach. *Münch. med. Wschr.* 58: 293 (1911).
- (44) Lever, W. F.: *Histopathologic of the skin*. Philadelphia, London, Montreal 1954.
- (45) Lüscher, E. F.: Die physiologische Bedeutung der Thrombozyten. *Schweiz. med. Wschr.* 86: 345 (1956).
- (46) Matis, P.: zit. bei 64.
- (47) Matis, P. und Gross, R.: Methodisches und Statistisches über die Retraktionszeit beim Menschen und ihre Beziehungen zur Thrombozytenzahl und Gerinnungszeit. *Med. Welt* 20: 492 (1951).
- (48) Mayer-List, R.: Über die Ursachen fleckförmiger Anordnung vasoneurotischer Veränderungen der Haut. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 148: 67 (1925).
- (49) McClay: zit. n. McFarlane.
- (50) McFarlane, R. G.: Critical Review: The mechanism of hemostasis. *Quart. J. Med.* 10: 1 (1941).
- (51) Miescher, G.: *Dermatologica (Basel)* 92: 225 (1946) zit. bei Storck.
- (52) Müller, O.: *Die feinsten Blutgefäße des Menschen*. Enke, Stuttgart 1939.

- (53) Müller, O.: Über die Säftestrom im Blut, Gewebsspalten und Lymphbahnen. Schweiz. med. Wschr. 70: 363, 617, 777, 901 (1940).
- (54) Orbison, J. C.: Morphology of thrombotic thrombocytopeni purpura with demonstration of aneurysm. Amer. J. Path. 28: 129 (1952).
- (55) Neumayr, A.: Über das Verhalten der Kapillarpermeabilität bei verschiedenen Blutkrankheiten. Wien. Z. inn. Med. 34: 200 (1953).
- (56) Petersen, H. H.: Histologie und mikroskopische Anatomie. J. F. Bergmann, München 1935.
- (57) Randall, S. J., Kierland, R. R. and Montgomery: Pigmented purpuric eruptions. Arch. Derm. (Chicago) 64: 177 (1951).
- (58) Ricker, G. und Knape, W.: Mikroskopische Beobachtungen am lebenden Tier über die Wirkung des Salvarsans und des Neo-Salvarsans auf die Blutströmung. Med. Klin. 31: 1275 (1912).
- (59) Ricker, G.: Pathologie als Naturwissenschaft, Berlin 1924.
- (60) Roskam, J.: Arrest of bleeding, Springfield 1954.
- (61) Roskam, J.: L'hémostase spontanée, Paris 1951.
- (62) Roskam, J., Renard, C. und Swaline, L.: Inconstancy and variability of vascular fragility tests even in purpuric conditions. Blood 3: 1112 (1948).
- (63) Saathoff, J. und Weber, H. W.: Untersuchungen mit Wärmereiz am Pankreas und Mesenterium des lebenden Kaninchens. Verh. Dt. Path. Ges. 35. Tgg. 1952: 245.
- (64) Schmidt, A.: Zur Frage der resistrometrischen Untersuchung der Kapillaren unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses verschiedene Medikamente auf die Kapillarresistenz. Inaug. Diss. Tübingen 1952.
- (65) Schultze, H. E. und Schwick, G.: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen. Laborat. Blätter (Behringwerke) 2: 29 (1953).
- (66) Soulier, J. P.: Syndromes hémorragiques avec affeinte isolée de la résistance capillaire. Yong 21: 801 (1950).
- (67) Spaet, Th. H.: Analytical review: Vascular factors in the pathogenesis of hemorrhagic syndromes. Blood 7: 641 (1952).
- (68) Spalteholz, W.: Verteilung der Blutgefäße in der Haut des Menschen. Arch. f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte 1893: 1.
- (69) Spalteholz, W.: Die Blutgefäße der Haut. In Hdb. Haut- u. Geschlechtskrh. I/1. Springer, Berlin 1927.
- (70) Stefanini, M. und Dameshek, W.: The hemorrhagic disorders, New York 1955.
- (71) Steigleder, G. K.: Diskussionsbemerkung zu H. Storck. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 200: 275 (1955).
- (72) Storck, H.: Hämorrhagische Phänomene in der Dermatologie. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 200: 275 (1955).
- (73) Tannenber, J. und Fischer-Wasels, B.: Die lokalen Kreislaufstörungen. Handb. d. normalen und path. Physiol. 7: 1496 (1927).
- (74) Weber, H. W.: Untersuchungen über das Rickersche Stufengesetz. Frankfurt. Z. Path. 65: 137 (1954).
- (75) Weil und Callier: zit. nach Favre-Gilly.
- (76) Zucker, H. D.: Platelet thrombosis in human hemostasis: A histological study of skin wounds in normal and purpuric individuals. Blood 4: 631 (1949).
- (77) Zucker, M. B.: Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocystopenic heparinized hypoprothrombinaemic rats. Amer. J. Physiol. 148: 275 (1948).