

Kombinierte Untersuchungen hämorrhagischer Diathesen (I)

(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

Die imponierenden Fortschritte des letzten Jahrzehnts in der Erforschung der Blutgerinnung und ihrer Störungen dürfen uns nicht darüber täuschen, daß unsere Kenntnisse über die Entstehung spontaner Blutungen bei weitem nicht die gleiche Ausdehnung, ja sogar eine gewisse Vernachlässigung (Spaet), erfuhren. Die Gründe sind leicht ersichtlich: Der Blutgerinnungsvorgang kann ohne grobe Eingriffe in seine Bedingungen ins Reagenzglas verlagert und dort mit allen modernen physikalischen und chemischen Methoden untersucht werden. Demgegenüber sind die Spontanblutungen teilweise oder sogar ausschließlich an die Struktur und Funktion der Gefäße gebunden. Die Untersuchungen auf entsprechende Gefäßveränderungen gelangen unter klinischen Bedingungen im allgemeinen nicht über die seit langem bekannten und nicht annähernd so leistungsfähigen Methoden der Bestimmung der Blutungszeit (Duke; Dishoek und Jongkees; Ivy; Roskam u. a.) sowie der Kapillarfragilität mittels Stauung (Frugoni; Weil und Chaliel, Rumpel; Leede; Göthlin; Whitesell und Snell u. a.), Quetschung (Jürgens) oder Saugglocke (zahlreiche Autoren; neueste übersichtliche Zusammenstellung in „Triangel“, 2, 234 [1956]) hinaus.

Die Bestimmung der *Blutungszeit* ahmt zwar die physiologischen Bedingungen der Blutstillung weitgehend nach; auch soll sie vorwiegend ein Gradmesser der „Reaktivität der Kapillaren“ sein (Macfarlane); sie ist aber bei rein vaskulären hämorrhagischen Diathesen stets normal (Favre-Gilly). Sie unterliegt auch — etwa bei der meist angewandten Technik von Duke — starken Streuungen nach Form, Behaarung, Durchblutung des Ohres, Art und Tiefe des Einstiches usw. Nach Roskam ist die Feststellung einer abnormen Blutungsbereitschaft geringen Grades mehr ein statistisches als ein technisches Problem. Die von ihm empfohlene Anwendung einer „mittleren Blutungszeit“ (je 5 Einschnitte an jedem Ohr!) dürfte nur einen Teil der genannten Fehlerquellen ausschalten und stößt darüber hinaus in der klinischen Anwendung auf Schwierigkeiten. Für die *Stauungs- und Saugglockenteste* ist zunächst zu berücksichtigen, daß *Fragilität* und *Permeabilität* der Gefäße nicht (wie so häufig bei der Untersuchung auf Purpura!) identifiziert werden dürfen

* Die Blutuntersuchungen wurden an der Medizinischen Klinik (R. G.), die kapillarmikroskopischen (L. I.) und histologischen (E. M.) an der Hautklinik, jeweils mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, durchgeführt.

(Literatur bei Sp a e t). C o p l e y brachte die Stellung der Kapillarfragilität innerhalb der allgemeinen Blutungsbereitschaft in einem besonderen Schema zum Ausdruck. Abgesehen von den zahlreichen Variationen der angewandten Verfahren nach Sog bzw. Druck, Einwirkungsdauer, Fläche, fallen die Tests an einzelnen Körperregionen (F r a n k e; H e c h t; M a t i s, S c h m i d) und während des weiblichen Zyklus (F r a n k e; B u c h h o l t z) recht verschieden aus (Abb. 1 a und b); auch überschneiden sich im Auftreten weniger Petechien Gesunde und Gefäßkranke (Hypertonie, Diabetes u. a.); Kranke mit hämorrhagischen Diathesen zeigen dagegen, wenn überhaupt, meist recht deutlich pathologische Tests. R o s k a m und Mitarbeiter fanden selbst bei den letzteren die Ergebnisse ziemlich inkonstant. Jedenfalls halten Hines, Catlin und Kessler auch bei differenzierter Technik eine Zählung der Blutpunkte als Bewertungsgrundlage für unmöglich und eine Wiederholung an mehreren Tagen für notwendig. So bleiben die Saug- und Stauteste bei direkter oder bei Lupenbetrachtung eine allenfalls halbquantitative Prüfung der Kapillarfragilität für einen bestimmten Körperabschnitt; auf weitere Anwendungsmöglichkeiten in Verbindung mit der Kapillarmikroskopie werden wir noch zurückkommen.

Bei der geschilderten Situation wird die Diagnose der sogenannten *vaskulären (angiopathischen) hämorrhagischen Diathesen* überwiegend durch mehr oder minder sicheren Ausschluß von *Koagulopathien* und *Thrombozytopathien* gestellt. Die derzeit zur Verfügung stehenden sehr empfindlichen „globalen“ Prüfungen der Blutgerinnung (Silikongerinnungszeit, Heparintoleranztest, Thrombelastographie, Prothrombinverbrauch u. a.) erleichtern ein solches Ausschlußverfahren. Die derart festgestellten vaskulären hämorrhagischen Diathesen erfahren ihre weitere Differenzierung dann in der Regel aus dem klinischen Gesamtbild, was nicht immer befriedigt. Auch bei wohldefinierten Koagulopathien und Thrombozytopathien überrascht immer wieder die Diskrepanz zwischen den Gerinnungsstörungen einerseits und den Blutungen andererseits. Dieser „Determinationsfaktor“ für Auftreten und Ausmaß spontaner Blutungen wird den Gefäßverhältnissen des Einzelfalles zugeordnet und bleibt darüber hinaus offen. Zur Rolle des Gefäßfaktors bei den verschiedenen hämorrhagischen Diathesen sei auf die neueren Übersichten bei M a c f a r l a n e; S o u l i e r; S p a e t; S t e f a n i n i und D a m e s h e k; R o s k a m u. a. verwiesen.

Die heutigen weitgehenden Möglichkeiten einer Differenzierung der Koagulopathien und Thrombozytopathien, die Möglichkeit einer kapillarmikroskopischen Beobachtung petechialer Hautblutungen sowie einer schmerzlosen, bei fast allen hämorrhagischen Diathesen gefahrlosen Probeexzision der Haut führten uns neuerdings zu einer kombinierten Anwendung dieser drei Methoden bei generalisierten Hautblutungen, besonders bei *Purpura*.

Während bei einzelnen hämorrhagischen Diathesen schon eine Reihe eindrucksvoller histologische Bilder veröffentlicht wurden (z. B. von Gardner; Klem-

perer; Orbison; Storck; H. D. Zucker), wurde dieses Gebiet in kapillarmikroskopischer Hinsicht bisher überraschend stiefmütterlich behandelt. Das hat seinen Hauptgrund wohl darin, daß die Methodik der *Kapillarmikroskopie* bisher nur in wenigen Kliniken Eingang fand. Auch in dem bekannten Standardwerk von O. Müller findet sich zwar eine Reihe von Bemerkungen und Abbildungen über Purpura, jedoch keine zusammenhängende kapillarmikroskopische Darstellung der hämorrhagischen Diathesen. Etwas spezieller beschäftigen sich Ellmar; Jürgensen; von Bernuth; Macfarlane und Humble kapillarmikroskopisch mit der Purpura. Leider geben ihre Untersuchungen aber auch nur einen lückenhaften Einblick in die Möglichkeiten der Entstehung petechialer Hautblutungen, weil sich die Darstellung zum Teil auf ein zu kleines Krankengut und zum Teil auf eine zu einseitige Versuchsanordnung stützt. Ellmar sowie Macfarlane untersuchten ausschließlich das Verhalten der Nagelwallkapillaren nach Anschneiden; Humble beobachtete nur die Petechienbildung beim Rumpel-Leedeschen Versuch. Ellmar, Jürgensen und O. Müller kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß ein wichtiger, kapillarmikroskopisch nachweisbarer Entstehungsfaktor jeder petechialen Blutung in einer allgemeinen oder umschriebenen Gefäßerweiterung liege. Nach Humble erfolgt der Blutaustritt bei allen Purpuraformen stets am Übergang zwischen arteriellem Kapillarschenkel und Arteriole; Unterschiede fand dieser Autor nur hinsichtlich der Form, der Zusammensetzung und der Resorption des Exsudates. Diese Ansicht steht im Gegensatz zu jener der anderen genannten Untersucher. Macfarlane schloß aus seinen Versuchen, daß die *Kapillarkontraktilität* für die Blutstillung bzw. ihr Verlust für die Entstehung petechialer Hautblutungen eine wesentliche Rolle spielt. Über diese Beobachtungen hinaus fehlen im einschlägigen Schrifttum, soweit wir es übersehen, systematische kapillarmikroskopische Untersuchungen verschiedener menschlicher Purpuraformen, besonders im Hinblick auf Ausgangspunkt, Form und Größe *spontaner* Blutaustritte aus der Hautstrombahn.

Fragestellung

Bei unseren Untersuchungen ergaben sich u. a. folgende Fragen:

1. An welchen Abschnitten der Hautgefäße kommt es bei spontanen Blutungen und nach Provokation mittels Stauung oder Unterdruck zum Blutaustritt?
2. Verhalten sich darin die verschiedenen Formen hämorrhagischer Diathesen unterschiedlich?
3. Unter welchen Bedingungen kommt es zu Blutungen?
4. Handelt es sich bei den „Petechien“ der Haut stets um echte Blutungen oder auch um Gefäßerweiterungen?

5. Was leisten Kapillarmikroskopie und Histologie der Haut zusätzlich bei der Differenzierung von Koagulopathien und Thrombozytopathien?

Zur abschließenden Beantwortung aller dieser Fragen fehlen uns noch Vergleiche an einer größeren Zahl von Kranken mit verschiedenen Blutungsübeln. Die vorliegende Mitteilung stützt sich auf kombinierte, teilweise mehrfache Untersuchungen von 22 Kranken mit hämorrhagischen Diathesen verschiedener Art und berichtet über die von uns angewandten bzw. entwickelten Methoden sowie über einige vorläufige Ergebnisse und Probleme. Grundsätzlich kommen für die geschilderte kombinierte Untersuchung alle Arten von hämorrhagischen Diathesen in Betracht. Wenn auch die Störungen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Koagulopathien) durch Nachblutungen aus Verletzungen und durch das Fehlen multipler Petechien gekennzeichnet sind (Koller), so ist doch eine vaskuläre Komponente auch hier möglich oder sogar wahrscheinlich, wie etwa bei bestimmten Fällen von Faktor-VIII-Mangel. Nach vielen Experimenten (Literatur bei Macfarlane; Roskam; Spaet u. a.) ist es zweifelhaft, ob selbst ausgeprägte Störungen der Blutgerinnung bei anatomisch und funktionell *intakten* Gefäßen überhaupt zu spontanen Blutungen führen können. Der für die Spontanblutungen der verschiedenen Hämophilieformen eingeführte Begriff des vom Kranken nicht wahrgenommenen „Mikrotraumas“ zeigt diese Lücke unserer Kenntnisse in klinischer Hinsicht. Während qualitative oder quantitative Störungen der Thrombozyten von vornherein auch eine Beeinträchtigung der Gefäße erwarten lassen, bleibt über die Einzelheiten der Wechselbeziehungen zwischen Thrombozyten und Gefäßen unter normalen und besonders unter pathologischen Bedingungen noch vieles unklar (neueste Übersicht bei Lüscher).

Methoden

I. Untersuchungen der Blutgerinnung

Alle Blutuntersuchungen wurden am möglichst gewebsthrombokinasefrei entnommenem Venenblut (silikonisierte Glaswaren [Wacker WS 60], mit Silikon oder „Arquad“ überzogene Kanülen, einmalige Venenpunktion, Verwerfung der ersten 2 bis 3 cm) durchgeführt. Die Vollblutuntersuchungen fanden unmittelbar nach der Blutentnahme statt. Plasma wurde durch Aufziehen von 9 Teilen Blut zu einem Teil 3,8%igem Natriumzitat (spätere Rekalzifizierung mit m/40 Kalziumchlorid) sowie Zentrifugieren bei 3000 r für 15 Minuten bei 0° C gewonnen und bis zur Verarbeitung (maximal 4 Stunden) in silikonisierten Gläsern sowie Eiswasser aufbewahrt. Lediglich bei der Plasmathrombelastographie benutzten wir die von Hartert angegebenen Konzentrationen. Weitere technische Einzelheiten sind aus früheren Mitteilungen ersichtlich (Gross und Staufenberg; Gross und Proll). Im einzelnen prüften wir:

a) komplexe Funktionsprüfungen:

1. *Vollblutgerinnungszeit* nach Lee-White in normalen und in silikonisierten Gläsern („Silikongerinnungszeit“) sowie nach Zusatz von 0,125 und von 0,25 i. E. Heparin/ccm Blut („Heparintoleranztest“). Einzelheiten über unsere Technik, Beurteilung und Normalwerte bei Gross und Staufenberg.

2. *Thrombelastographie* (Plasma, in einem der Hämophiliefälle in Vollblut) nach den Originalarbeiten von Hartert.
 3. *Thromboplastinzeit* (Quickzeit) von Zitratplasma in der Modifikation von Schultze und Schwick unter Verwendung lyophil getrockneter und frisch aufgeschwemmter Kaninchenhirnthrombokinase (Behringwerke, Marburg/Lahn).
 4. *Prothrombinverbrauch* („Konsumtionstest“) in normalen und in silikonisierten Gläsern, bei fraglich pathologischen Ergebnissen Kontrolle mit Zweiphasenmethodik (Einzelheiten und Normgrenzen wie bei Gross und Staufenberg).
 5. *Retraktionszeit* (nach Hirschboek in der Modifikation von Matis und Gross (Mittel aus je 4 Bestimmungen), in Einzelfällen zusätzlich nach Fonio.
- b) *Bestimmung einzelner Blutgerinnungsfaktoren:*
6. *Thrombozytenzahl:* Bestimmung im Phasenkontrast nach Feissly und Lüdin.
 7. *Prothrombin:* Zweiphasenbestimmung in der Modifikation von Rieben und Schultze unter Verwendung von Kaninchenhirnthrombokinase.
 8. *Faktor V* (Proaccelerin): Modifizierte Einphasenmethode mit lyophil getrocknetem, Faktor-V-armem Menschenplasma nach Schultze und Schwick.
 9. *Faktor VII* (Proconvertin): Modifizierte Einphasenbestimmung unter Benutzung von Faktor-VII-freiem Rinderplasma nach Schultze und Schwick.
 10. *Progressivantithrombin:* Methodik von Quick in der Modifikation von Schultze und Schwick.
 11. Bestimmungen des *Plasmafibrinogens* wurden in einigen Fällen nach der Methodik von Gerok durchgeführt.

Bei plasmatischen Störungen der sogenannten Vorphase wurden außerdem der *Plasmathrombokinasebildungstest* (12) nach Biggs und Macfarlane mit Adsorption an Aluminiumhydroxyd sowie quantitative AHG-Bestimmungen mit einer Modifikation des Biggs-Testes durchgeführt. Die Seren der Kranken mit primärer Thrombozytopenie wurden durch Dr. Miescher, Basel, auf *Thrombozytenantikörper* geprüft, wofür wir ihm auch an dieser Stelle verbindlich danken.

II. Blutungszeit

Bestimmung nach der Methodik von Duke, je eine Messung an beiden Ohrfläppchen, Bewertung des Mittelwertes. Als obere Grenze der Norm sahen wir 4 Minuten an.

III. Kapillarfragilität

Neben der Stauung der Extremitäten nach Rumpel-Leede (Mittelwert zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, 7 Minuten) besonders in Verbindung mit der Kapillarmikroskopie, verwandten wir ein praktisches und leicht zu handhabendes Saugglockengerät der Firma Henke, Tuttlingen. Bei diesem wird für eine Minute auf eine Kreisfläche mit einem Durchmesser von 2 cm ein gleichmäßiger und kontrollierter Unterdruck von 200 mm Hg ausgeübt; die Blutpunkte werden anschließend mit einem zum Apparat gehörenden Lupengerät beurteilt. Durch eine besonders konstruierte, plane, durchsichtige Saugglocke hindurch wurde auch mit dem Kapillarmikroskop die Wirkung dosierten Unterdrucks fortlaufend verfolgt (s. Abschnitt IV). Ebenso wie Hines und Mitarbeiter sowie Favre-Gilly verzichteten wir auf eine Verwertung der Zahl der Petchien, da diese besonders bei pathologischem Ausfall des Tests durch die unterschiedliche Größe und Form der Blutungen sowie ihr gelegentliches Konfluieren unseres Erachtens eine Pseudogenauigkeit darstellt.

0 bedeutet keine Blutungen und ist in jedem Falle als negativer Test anzusehen;

+ bedeutet wenige Blutungen (unter 10), kommt häufig bei Kranken mit Hypertonie, Arteriosklerose, gelegentlich auch bei sonst gesunden Versuchspersonen vor und kann als „Grenze der Norm“ angesehen werden;

++ bis ++++ kennzeichnen mehr als 10 oder konfluierende Blutungen und sind eindeutig pathologisch; unsere genauere Interpretation zeigt Abbildung 1.

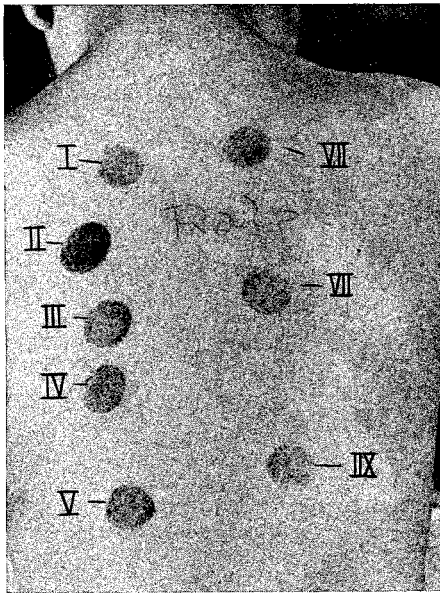


Abb. 1 a

Abb. 1 a: Unterschiedlicher Ausfall des Saugglocken-Testes in benachbarten Hautregionen. Rücken (Pat. R. Go. Morbus Werlhof, Tabelle Nr. 4). Alle Tests wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt (200 mm Hg Unterdruck, Dauer 1 Minute). Das Ergebnis schwankt zwischen + („schwach positiv“, Teststelle IIX), ++ („mittelstark positiv“, Teststelle III - V) und +++ („stark positiv“, Teststelle II).

Abb. 1 b: Unterschiedlicher Ausfall des Saugglocken-Testes in benachbarten Hautpartien (Brust) eines Gesunden. Registriert wurde hier die Zeit (Sekunden) bis zum Auftreten von 2 bis 3 zentralen Petechien bei 300 mm Hg Unterdruck. In den Kreisen die für die jeweilige Meßstelle benötigte Zeit (Nach M a r i s, S c h m i d).

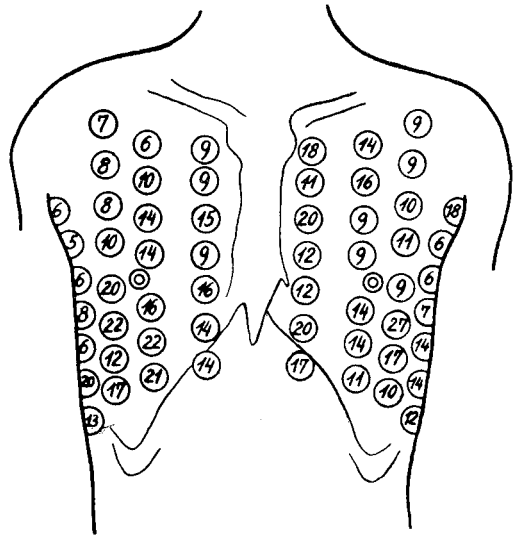


Abb. 1 b

IV. Makroskopische Betrachtung der spontanen Hautblutungen:

Vor jedem kapillarmikroskopischen Studium haben wir einen genauen makroskopischen Befund von den vorhandenen Petechien protokolliert.

V. Kapillarmikroskopische Untersuchungen:

Die von uns entwickelte Apparatur entspricht im wesentlichen der von O. Gilje.

1. *Subjektive Betrachtung:* Nach Einebnen der Haut mit Zedernholzöl Beobachtung durch ein frei beweglich aufgehängtes Stereomikroskop (Grenough-Tubus von Leitz-Wetzlar) mit Spezialsäulenstativ. Lichtquellen: Monlampe (Leitz) und Quecksilberhöchstdruckbrenner 150 Watt (Philips). Vergrößerung 8- bis 64fach.

2. *Kapillarmikroskopie des Nagelwalles:* bei stärkerer Vergrößerung bis 130fach mit Öl-immersion in schräg einfallendem Licht am Opak-Illuminator nach Vonwiller (Leitz).

Da die mikroskopische Beobachtung am Rumpf des Patienten durch Atembewegungen, Muskelzittern usw. oft gestört wird, haben sich die meisten Untersuchungen praktisch auf die verschiedenen Abschnitte der Extremitäten und auf den Nagelwall bezogen. Dies war schon deswegen ausreichend, weil bei fast allen Patienten die Extremitäten mitbetroffen waren. Zur deutlicheren Darstellung der Gefäße und ihres Zusammenhanges sowie zum Ausschluß reversibler Ektasien (z. B. der Schaltstücke) wurde die mikroskopische Beobachtung öfters auch bei leichter venöser Stauung durchgeführt.

3. *Mikrophotographie* mit einem binokularen Phototubus (Leitz), Mikas-Fernrohr und Leica. Lichtquelle: Dreistufig regelbarer Elektronenblitz (Höchstleistung 200 Watt-Sek.); Vergrößerung 20- bis 66fach.

VI. Histologische Untersuchung von Hautstanzen

Die notwendige Probeexzision führten wir ohne nennenswerte Belästigung der Kranken in kurzer Lokalanästhesie (Novocain 2%, 1 bis 2 ccm) mit einer elektrisch getriebenen Hohlstanze durch, wovon Kaliber zwischen 2 und 10 mm zur Verfügung standen. Das entnommene Gewebstück bleibt dabei vor Zug oder Druck geschützt in der Stanze. Die runde oder ovale Stanzwunde wird nicht vernäht, sondern heilt per granulationem innerhalb von 10 bis 14 Tagen, wobei das kosmetische Ergebnis auch bei größeren Stanzen befriedigender als nach primärer Naht ausfällt, weil die runde Narbe weniger auffällt und sich bei klein gewählter Stanze punktförmig zusammenzieht. Wir benutzten bei der Lokalanästhesie kein Suprarenin, um eine zusätzliche Irritation der Gefäße möglichst zu vermeiden.

Die Gewebstücke wurden in 10%igem Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und nach dem Schneiden folgenden Färbungen unterzogen: Hämatoxylin-Eosin, Weigertsches Resorcin-fuchsin, Massonsche Trichromfärbung, Turnbullblaureaktion, ferner in Einzelfällen Perjodsäure-Leukofuchsin und Oxydasereaktion.

Ergebnisse

I. Klinische Befunde, Blutgerinnung und Fragilitätsteste

Für unsere einleitend skizzierten Fragestellungen kam es darauf an, die Koagulopathien und Thrombozytopathien (im Sinne der bekannten Dreiteilung von Koller) qualitativ und quantitativ zu charakterisieren, bei den sogenannten vaskulären hämorrhagischen Diathesen auf „konkomitierende“ Störungen der Plasmafaktoren oder Thrombozyten zu untersuchen. Wie der methodische Teil zeigt, lag dabei der Schwerpunkt auf den sogenannten „globalen“ und „subglobalen“ Testen (2. Dtsch. Blutgerinnungssymposium, Heidelberg, 1956). Tab. 1 zeigt für die einzelnen Fälle in Gegenüberstellung die klinischen Diagnosen, die gerinnungsphysiologischen, kapillarmikroskopischen und histologischen Befunde, wobei wir die Blutgerinnungssituation ohne Angabe der Einzelwerte kurz zusammenfaßten; die genauen Daten können auf Wunsch zur Verfügung gestellt werden.

Die überwiegend an 3 bis 5 verschiedenen Hautabschnitten geprüfte *Kapillarresistenz* gegen dosierten Unterdruck wies regelmäßig so starke regionäre Unterschiede auf, daß die Angaben der Tabelle nur für die Reaktionen im Schulterbereich und infraklavikulär Gültigkeit haben. Im ganzen bestätigten sich die Angaben der Literatur (s. o.), daß *Saugglockenteste* wegen ihrer höheren Empfindlichkeit, ihrer besonderen Dosierbarkeit und der Möglichkeit mehrfacher Wiederholung der *Stauung nach Rumpel-Leede* u. ä. vorzuziehen sind. Auch die im Schrifttum immer wieder angegebene *verschiedene Resistenz einzelner Hautabschnitte* wurde bestätigt: Bei positiven Testen erhielten wir an den Oberarmen und Oberschenkeln schwächere (in entsprechender Abstufung auch negative) Blutungen, im Bereich des Abdomens mittelstarke, in Schulterhöhe und infraklavikulär besonders ausgeprägte Blutungen. In einigen Fällen wurden aber auch *im gleichen Hautbezirk stark und schwach positiver Ausfall nebeneinander*

vermerkt. Die Fragilitätsteste fielen keineswegs im Bereich spontaner Petechien deutlicher aus als an den „besonders empfindlichen“, aber purpurafreien Stellen (s. auch kapillarmikroskopischen Teil).

In kurzer Übersicht gliedern sich die hier behandelten Fälle wie folgt:

4 Patienten mit M. Werlhof, davon 2 mit frischer Purpura, 2 mit älteren Hämatomen.

3 amegakariozytäre Thrombozytopenien (2 akute Leukosen, 1 Panmyelophthie), davon 2 mit ausgedehnten Spontanblutungen.

1 Thrombasthenie *Glanzmann* mit deutlicher Störung der Retraktion, einmal auch pathologischem m_e im Thrombelastogramm und zahlreichen, nicht petechialen Spontanblutungen.

1 leichte Thrombozytopenie mit ausgeprägteren thrombozytären Funktionsstörungen bei Karzinose.

4 Kranke mit Purpura rheumatica, davon 1 mit geringen, die Purpura nicht erklärenden Störungen der Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren; bei einem Kranken Auftreten möglicherweise im Anschluß an eine Aminophenazonbehandlung.

1 Kranke mit Purpura fulminans unklarer Ätiologie bei Diabetes.

2 Kranke mit senilen Angiomen und zusätzlich multiplen, petechiformen Gefäßektasien.

1 Kranker mit leichter Purpura bei intensiver chemotherapeutischer Behandlung eines Lupus vulgaris.

1 Kranker mit ausgeprägter Purpura *Majocchi*.

2 Kranke mit typischer Hämophilie A.

1 Patientin mit isoliertem Faktor-VIII-Mangel, Schleimhautblutungen und stark pathologischer Kapillarresistenz.

1 Kranke mit Makroglobulinämie *Waldenström* und Hautblutungen.

II. Histologische Untersuchungen

Der Darstellung unserer histologischen Ergebnisse geht zweckmäßigerweise eine kurze Kritik der Aussagemöglichkeiten voraus.

Grundsätzlich keine Schwierigkeiten macht die morphologische Beurteilung aller korpuskulären Elemente innerhalb und außerhalb der Gefäße. Das gilt zunächst für die *Erythrozyten* selbst. Pseudopetechien (Gefäßektasien) sind auch histologisch von echten Blutungen zu trennen (Abb. 2). Die Untersuchung auf Erythrozytenaustritt ist besonders wichtig in kapillarmikroskopisch nicht mehr einsehbaren, tieferen Hautabschnitten. Aber auch bei kapillarmikroskopisch registriertem Blutaustritt vermag die histologische Untersuchung meist ergänzend auszusagen, ob auch tiefere Blutungen vorliegen. Ein ebenso lohnendes Untersuchungsobjekt ist das als Blutungsfolge abgelagerte *Haemosiderin*. *Randall*,

Kierland und Montgomery haben gerade das Merkmal der Haemosiderinpigmentierung mit herangezogen, um darunter vier Dermatosen zusammenzufassen, deren Eigenständigkeit schon lange problematisch war: Morbus Schamberg, Angioma serpiginosum Hutchinson, Purpura Majocchi und Dermatite lichénoide purpurique et pigmentée Gougerot-Blum. Aber auch in Verfolgung des weiteren Schicksals jedweder petechialen Blutung wird man auf die Blutpigmentablagerung und die Rolle der Histiocyten gewiesen, über die wir in diesem Zusammenhang noch wenig wissen, wie Steigleder richtig bemerkt.

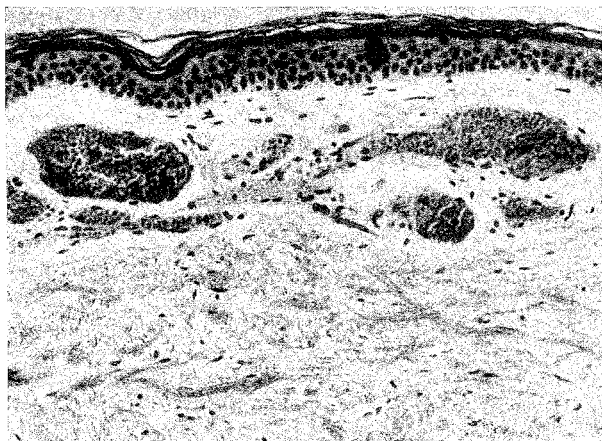


Abb. 2: Hämangiomartige Erweiterung strotzend mit Blut gefüllter oberflächlicher (papillärer) Gefäße mit kapillärer Wandung. Völlige Reaktionslosigkeit der Gefäßumgebung.

Domäne der histologischen Untersuchung ist die Beurteilung eines *zelligen Infiltrates*. Wegen mangelnder Eigenfarbe können die Infiltratzellen kapillarmikroskopisch nur vermutet, aber nicht näher definiert werden. *Der Nachweis einer Infiltration überhaupt und die Bestimmung ihres lympho-histiozytären oder leukozytären (polymorphkernigen) Charakters kann bei manchen Purpurafällen, wie etwa den anaphylaktoiden, für die klinische Diagnose entscheidend werden.*

Der schwächste Punkt der histologischen Methode bei der Untersuchung hämorrhagischer Diathesen liegt in der Beurteilung der Gefäßwandverhältnisse. Dies wird an der Haut noch erschwert durch einige Eigentümlichkeiten im Bauplan des Gefäßapparates. Die kapillarmikroskopische Einteilung der Hautgefäße in Arteriolen, Kapillaren, Sammelvenen und subpapilläre Venen entspricht funktionellen Gesichtspunkten. Morphologisch lassen sich die entsprechenden Gefäßabschnitte etwa folgendermaßen abstecken: Die Kapillare beginnt, wo die Arteriole ihre letzte Muskelzelle verliert. Auf der venösen Seite ist die Grenze weniger scharf. Sicheres Zeichen einer Vene ist das Vorhandensein einer Adven-

titia. Diese ist nicht zu verwechseln mit den Marchand'schen Adventitialzellen, die sich gerade an den Kapillaren finden. Regelrechte Arteriolen und Arterien mit einer Tunica muscularis und Venen mit einer Adventitia kommen in der Haut nur spärlich und meist in größeren Tiefen vor. Wandveränderungen solcher Gefäße sind morphologisch gut faßbar, spielen aber bei den Purpuraformen praktisch keine Rolle.

Die am häufigsten anzutreffenden Gefäße gehören zum „subpapillären Venennetz“ (Spalteholz), einem Venenplexus von großem Fassungsvermögen. Er liegt unmittelbar unter den Papillen und bildet als Blutspeicher die „anatomische Grundlage für die Wärmeabgabe, gleichsam den Kühler des menschlichen Körpers“ (Petersen). Seine Wandungen bestehen, wie bei den Kapillaren, nur aus Endothelrohr, Grundhäutchen und Adventitialzellen. Diese Venchen sind deshalb auch als Riesenkapillaren bezeichnet worden (Benninghoff), und es wird angenommen, daß in ihrem Bereich ein reger Stoffaustausch stattfindet. Muskelelemente fehlen vollkommen.

Die Unversehrtheit solcher kapillarwandiger Gefäße kann aufgehoben sein durch Alteration der Endothelzellen, der Interzellularsubstanz oder des Grundhäutchens. Strukturelle Defekte aller drei Komponenten sind histologisch schwer zu demonstrieren; ebenso ist es äußerst schwierig zu entscheiden, ob eine Blutung per rhexin oder per diapedesin erfolgte (Klemperer). Dagegen können Wandverdickungen mit hyaliner Quellung der Grundmembran leichter erkannt werden. Für das Verhältnis multipler Blutaustritte ist ein solcher Befund allerdings kaum ausreichend. Ebenfalls nur unsichere Angaben sind zu erwarten über die Gefäßweite. Diese schwankt erheblich und selbst bei Vermeidung von Suprarenin bei der Lokalanästhesie dürfte eine Beeinträchtigung der Gefäßweite durch den Injektionsdruck oder durch den Abfluß der Injektionsflüssigkeit nicht zu umgehen sein. Ähnlich verhält es sich mit Aussagen über das Vorhandensein eines Ödems. Nur stärkere ödematöse Durchtränkungen sind an Hand von Abbauerscheinungen, die sich am elastischen und kollagenen Bindegewebe sowie an der Epidermis-Cutis-Grenze abspielen, einwandfrei wahrzunehmen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die histologische Betrachtung mit sicheren Befunden rechnen kann, wenn es gilt, relativ kleine Objekte, insbesondere Zellen jeder Art, zu erkennen und einzuordnen. Bedauerlicherweise ist die Beurteilung der Gefäße selbst — und ganz besonders der dünnwandigen, welche in der Haut eben das Hauptkontingent stellen — viel unsicherer und sehr erschwert durch den Zwang zum histologischen Schneiden, wodurch das Auffinden kleiner herdförmiger Gefäßwandschäden, soweit sie überhaupt zu erkennen sind, beinahe dem Zufall überlassen bleibt.

Die speziellen histologischen Befunde sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Das entscheidende histologische Untersuchungsmerkmal ist das *Infiltrat*. Die eine Gruppe von Präparaten war durch die Gegenwart kernhaltiger Zellen in näherer

und weiterer Umgebung der Gefäße gekennzeichnet, während bei der zweiten die Gefäße „reaktionslos“, d. h. wie in völlig gesunder Haut erschienen. Eine solche Zweiteilung ist augenfällig und wird auch von *Lever* durchgeführt. *Ohne* Infiltrat fanden wir drei Fälle von Thrombozytopenie (Abb. 3, 4) und einen Kranken (*J. Lor.*) mit Purpura rheumatica. Der gleiche Befund ergab sich selbstverständlich auch bei den untersuchten senilen Angiomen (Abb. 2).

Die Präparate *mit* Infiltrat ließen sich wiederum zwanglos in zwei Gruppen scheiden: In solche, bei denen die Infiltration ganz ausschließlich lympho-histiozytären Charakter aufwies und solche, bei denen überwiegend polymorphkernige Leukozyten im Gewebe anzutreffen waren. Die lympho-histiozytäre Gefäßreaktion ist in der Dermatohistologie ein gewohnter Befund; der ganz überwiegende Teil entzündlicher Hauterkrankungen, eigentlich nur mit der Ausnahme der akuten Pyodermien, zeigt diesen Aktivierungszustand der „Standorte des RES in der Haut“. Vier Gewebsentnahmen von einem Kranken mit Purpura *Majocchi* (*E. Mu.*) ergaben übereinstimmend diesen Befund (Abb. 5, 6).

Sehr auffallend ist dagegen bei Ausschluß pyodermischer Prozesse die Gegenwart leukozytärer Elemente. Im Gegensatz zu den lymphoiden Infiltratzellen (Abb. 7), deren Bildungsort noch umstritten ist, besteht heute an der Herkunft der polymorphkernigen Leukozyten (Abb. 8) aus dem strömenden Blut kein ernsthafter Zweifel mehr. Sie haben die Gefäßwand wie die Erythrozyten durchschritten, doch dürften Ort, Art und Zeit dieses Übertrittes bei beiden verschieden sein. Sie treten im Rahmen der entzündlichen Exsudation auf. Hierunter fielen alle restlichen Patienten außer einer (*A. Ja.*) mit Purpura bei Paramyelo-blastose. Bei dieser Kranken waren klinisch in der Haut nur Blutungen, histologisch aber auch Infiltrate mit leukämischen Zellen zu erkennen. Dabei waren in den Infiltraten Erythrozyten nur vereinzelt und unter Zuhilfenahme der Trichromfärbung nachweisbar, während das Gros der Blutungen außerhalb und ohne erkennbaren Zusammenhang angetroffen wurde.

Etwa die Hälfte der leukozytär infiltrierten Präparate zeigte darüber hinaus eine auffallende, wenn auch von Fall zu Fall verschieden ausgeprägte Zerfallseigenschaft der segmentkernigen Leukozyten, deren stärkster Grad durch eine staubförmige Verteilung zahlreicher plasmareicher abgerundeter Kernreste im Gewebe gekennzeichnet war (Abb. 9, 10). Diese besonders im dermatologischen Schrifttum als Leukozytoklasie bezeichnete Erscheinung wird auch beim Arthusphänomen beobachtet, weswegen ihr Nachweis zur Stützung einer allergischen Genese verwertet wird (*G. Miescher*; *Storck*; *Lever*). Da die Leukozytoklasie in Effloreszenzen verschiedener Entwicklungsstadien beim gleichen Patienten vorkommt bzw. vermißt wird (*M. Wel.*), läßt ihr Fehlen keinen Ausschluß aus dieser Gruppe zu.

Morphologisch ebenfalls sicher zu führen ist der Nachweis von Fibrin im Gewebe. Der im kapillarmikroskopischen Kapitel beschriebene Austritt der

Name, Geschlecht, Alter.	Klin. Diagnose	Blutbefunde	Kapillarmikroskopie	Infiltrat	Histologie (Hautstanz)	Blutungs-ort	Hämo-siderin
1. Schm. B. männlich 32 J.	<i>M. Werthof</i> Purpura Hämatome Schleimhaut- blutungen	Thrombopenie (3000/cmm) mit Störung aller Partialfunktionen Plasmafaktoren o. B. Blutungszeit: 10 Minuten Rumpel-Leede: + (hirsekorngroße Petechien) Sauglockenteste: ++ + + (zählreiche hirsekorngröße Petechien) Thrombozytenautoantikörper (+)	1. Außer älteren Blutungen am Nagel- wall z. Z. keine Spontanblutungen. 2. Beim Rumpel-Leede und unter der Sauglocke venöse bzw. venöse, kompakte Blutastritte, z. T. mit tiefstehenden Kapillarschenkel- blutungen kombiniert.	ohne	Φ Gering- fügige Endothel- kern- schwellung u. Wand- verdickung	+	subpapil- läres Plexus, einzelne Papillen- kapillaren
2. Schr. H. weiblich 27 J.	Klin. <i>M. Werthof</i> Purpura (Unterschenkel) Hämatome	Thrombopenie (2000/cmm) mit Störung aller Partialfunktionen Plasmafaktoren o. B. Blutungszeit: 10 Minuten Rumpel-Leede: +++ Sauglockenteste: +++ Thrombozytenautoantikörper anfangs ++, dann Φ	1. An beiden Unterschenkeln kapilläre und venöse Ekzemen (Erythro- zytanziosis); unabhängig davon vorwie- gend diffuse, venöse Blutungen. 2. Beim Rumpel-Leede reversible Ekzemen, unabhängig davon kapilläre und venöse Blutastritte. 3. Sauglocke am Unterschenkel negativ!	ohne	Φ o. B.	Φ	subpapil- läres Plexus, tiefes Corium
3. Geb. E. weiblich 15 J.	Beginn. <i>M. Werthof</i> Wenige ältere Hämatome	Thrombozyten bei mehrmaliger Beobachtung zwischen 40 000 und 100 000/cmm; leichte Störung der Partialfunktionen. Zeitweiliger Faktor VII-Mangel (45 bis 65%), sonst Plasmafaktoren o. B. Blutungszeit: Normal Rumpel-Leede: Φ Sauglockenteste: Φ Thrombozytenautoantikörper Φ	1. Keine Spontanblutungen. 2. Sauglocke: Negativ				
4. Gol. R. männlich 7 J.	<i>M. Werthof</i> Purpura und Hämatome am ganzen Körper	Thrombozyten mehrfach (20 000/cmm) mit Störung aller Partialfunktionen Plasmafaktoren o. B. Blutungszeit: 6 Minuten Sauglockenteste ++++ (große, er- habene Petechien) Thrombozytenautoantikörper Φ	1. Spontan: am ganzen Körper vorwiegend unscharfe, kompakte Venenblutungen, vereinzelt kapilläre Blutastritte. 2. Sauglocke: massenhaft kapilläre und venöse Blutungen, zu größeren Flecken konfluierend. Starke Trübung des Gewebes.				Nachweis der Blutung miflungen

5. Ka. E. weiblich 31 J.	Kryptogenetische <i>Pamphelophobie</i> (autoptisch be- stätigt) Hautblutungen verschiedener Größe an Armen und Beinen	Thrombopenie (4 000/cmm) mit schweren Funktionsstörungen Plasmafaktoren o. B. Blutungszeit: Normal (!) Saugglockenteste: ++ Thrombozytenautoantikörper Φ	1. Spontan: schlecht einzusehen; tiefliegende, nicht näher lokalisierbare Blutungen. 2. Saugglocke Oberarm: Vorwiegend subpapilläre Blutungen.			
6. Ja. A. weiblich 46 J.	<i>Paralenkoblästose</i> Purpura (Beine und Thorax) Menorrhagien	Thrombopenie (24 000/cmm) mit Störung aller Partialfunktionen Mittlere Hypokonverinämie (65%) Leichte Hypochrombinämie (80%) Blutungszeit: Normal Rumpel-Leede: ++ (große Petechien!) Saugglockenteste: +++	1. Spontan: Vorwiegend venöse Blutungen, daneben auch einige kapilläre; Kapillarschlingen erweitert und leuchtend rot. 2. Rumpel-Leede: Meist venöse, vereinzelt kapilläre Blutaustritte. 3. Saugglocke Unterschenkel: negativ; Saugglocke Oberarm: kapilläre, vor allem aber venöse Kugelblutungen.	leukä- misch	o. B.	subpapil- lärer Plexus, tiefes Corium
7. Voi. W. männlich 27 J.	<i>Paralenkoblästose</i> Spätliche Petechien	Mittlere Thrombopenie (60 000/cmm) mit leichten Störungen aller Partialfunktionen Leichte Hypokonverinämie (70%) Blutungszeit (13. 2. 56): Normal Rumpel-Leede: + Saugglockenteste: +	Rumpel-Leede und Saugglocke: Vereinzelt kapilläre und venöse Blutungen.			
8. Ro. J. weiblich 10 J.	<i>Thrombasthenie</i> <i>Glanzmann</i> (mehrere Schübe von <i>Hämatomen</i> , spätliche Petechien)	Bei dauernd leicht erhöhten Thrombozytenzahlen mehrfach deutliche Störung der Retraktion Plasmafaktoren o. B. Blutungszeit: 3mal normal, einmal 7/8 Minuten Rumpel-Leede: (+) Saugglockenteste: +	1. Spontan: Vereinzelt kapilläre Blutaustritte. 2. Rumpel-Leede: Einige kapilläre und venöse Austritte. 3. Saugglocke Ellenbeuge: Vereinzelt kapilläre Blutaustritte.	ohne	+ o. B.	Große subkutane Vene
9. Wel. M. männlich 65 J.	<i>Bronchial- karzinom</i> metastasierend. Einzelne Purpurherde an Nackten, Schulter, Oberarm	Bei leichter Thrombopenie (130 000/cmm) pathologische Heparintoleranz bei normaler Retraktion und normalem Prothrombinverbrauch Prothrombin komplex o. B. Blutungszeit: Normal Saugglockenteste: ++++	1. Spontan: Vorwiegend venöse Blutungen mit entzündlicher Komponente. 2. Saugglocke: Vorwiegend venöse, stellenweise auch zahlreiche kapilläre Blutungen, aber unabhängig von zahlreichen Schaltstückerkassen. Petechiforme Ekthasien bluten nicht.	leuko- zytär z. T. mit Leuko- zyto- klasie	+ gering- fügige Endothel- kern- schwellung u. Wand- verdickung	subpapil- lärer Plexus, tiefes Corium, einzelne Papillen- kapillaren

Name, Geschlecht, Alter.	Klin. Diagnose	Blutbefunde	Kapillarmikroskopie	Infiltrat	Fibrin wandung	Histologie (Hautstanz)	Blutungs-ort	Hämo-siderin
10. Schm. H. männlich 37 J.	<i>Chbron.</i> <i>Polyarthritidis</i> Purpura nach Aminophenazon (Unterschenkel)	Normale Thrombozyten u. Retraktion Plasmafaktoren nicht untersucht Blutungszeit: Normal Rumpel-Leede: + (größere Petechien) Saugglockenteste: +	1. Spontan: Vorwiegend venöse Blutungen; entzündliche Komponente, Vereinzelt kapilläre Austritte; z. T. kombinierte kapillar-venöse Austritte. An einigen Stellen vorwiegend kapilläre Ringblutungen. 2. Saugglocke: Negativ, auch an Beinen.	leukozytär mit Leukozytoklasie	+	Endothelkernschwellung; Wanddegenerationen bis zu herdförmiger Nekrose	<i>subpapillärer Plexus</i> , einzelne Papillenkapsilaren	Ø
11. Wil. E. weiblich 51 J.	<i>Chbron.</i> <i>Polyarthritidis</i> Rheumatische Purpura (drei Herde an den Unterarmen)	Thrombozytose von 440 000/cmm, ohne sichere Funktionsstörungen Maximalamplitude im TEG verbreitert Plasmafaktoren o. B. Blutungszeit: Normal Rumpel-Leede: Ø Saugglockenteste: Ø	1. Spontan: Venöse Blutungen, petechiforme Ekziasien. 2. Saugglocke Ellbeuge: Reversible Schaftstückekziasien, vereinzelt venöse Blutastritte.	ohne	Ø o. B.		<i>subpapillärer Plexus</i> , (tiefes Corium)	++
12. Lor. J. männlich 57 J.	<i>Primär-chron.</i> <i>Polyarthritidis</i> Hämochromatose Rheumatische Purpura (an den Unterschenkeln)	Normale Thrombozytenverhältnisse und Funktionsprüfungen Plasmafaktoren nicht untersucht Blutungszeit: Normal Saugglockenteste: Ø	1. Spontan: subpapilläre, venoläre und z. T. auch kapilläre Blutastritte, entzündliche Komponente, Vereinzelt Schaftstückblutungen. 2. Rumpel-Leede: Negativ. 3. Saugglocke: Negativ.	leukozytär ohne Leukozytoklasie	Ø	geringfügige Endothelkernschwellung u. Wandverdickung	<i>subpapillärer Plexus</i> , einzelne Papillenkapsilaren	Ø
13. Loo. R. männlich 46 J.	<i>Purpura rheumatica</i> (Purpura an den Unterschenkeln)	Thrombozyten gering erniedrigt (140 000/cmm) ohne Funktionsstörungen Hypoprothrombinämie geringen Grades (65%) Blutungszeit: Normal Rumpel-Leede: Ø Saugglockenteste: Ø	1. Spontan: vorwiegend subpapilläre Blutungen. 2. Saugglocke: Schaftstückekziasien, keine Blutungen.	leukozytär ohne Leukozytoklasie	in Spuren		<i>subpapillärer Plexus</i> , einzelne Papillenkapsilaren	Ø

14. Epl. E. weiblich 57 J.	<i>Multiple Gefäßektasien</i> (senile Angiome ⁿ , großenteils petechiform, an Rumpf und Oberarmen)	Thrombozytose (350 000/cmm) ohne Funktionsstörungen Normales Thrombelastogramm Saugglockenteste: ϕ	1. Spontan: Ausschließlich petechiforme Ektasien, nur an den Unterschenkeln ganz vereinzelt kapilläre Blutaustritte, jedoch unabhängig von Ektasien.	ohne	ϕ	Gefäßektasien	ϕ	kein	ϕ
15. Wi. R. männlich 45 J.	<i>Multiple Gefäßektasien</i> (senile Angiome ⁿ , fast ausschließlich petechiform, Stamm u. obere Extremitäten)	Normale Blutgerinnungsverhältnisse Blutungszeit: Normal Saugglockenteste: +	1. Spontan: Ausschließlich petechiforme Ektasien, ohne Blutung. 2. Saugglocke (im Bereich der petechiformen Ektasien): Zahlreiche reversible Schallstückektasien. Unabhängig von diesen und den petechiformen Ektasien einige kapilläre und venöse Blutaustritte	ohne	ϕ	Gefäßektasien	ϕ	kein	ϕ
16. Schme. G. männlich 59 J.	<i>Lupus vulgaris</i> unter Chemotherapie	Mäßige Störungen des Prothrombinverbrauchs in sili-konisierten Gläsern, sonst normale Thrombozyten- und Plasmaperhältnisse Saugglockenteste: ++ bis +++	1. Spontan: Keine Blutungen. 2. Saugglocke: Kapilläre und venöse Blutungen aller Typen unter Bevorzugung des venösen Austritts. Zahlreiche reversible Schallstückektasien, die aber nicht bluten.						
17. Mu. E. männlich 54 J.	<i>Purpura MAJOCCHI</i> Unterschenkel	Mäßige Thrombopenie (130 000/cmm), Prothrombinverbrauch an der Grenze der Norm, sonst normale Verhältnisse Rumpel-Leede: (+) Saugglockenteste: ++++	1. Spontan: Nahezu ausschließlich kapilläre (ringförmige) Blutaustritte auf anzündlich gerötetem Untergrund, z.T. recht kompakt. Nebeneinander hellere und blaurote Blutwolken. Ältere, abwachsende Blutaustritte. 2. Rumpel-Leede Unterschenkel: Venöse Blutungen. 3. Saugglocke Unterschenkel: Vereinzelt venöse Blutungen (auf 10 venöse kommen 3 kapilläre). Saugglocke Oberarm: In wenigen Sekunden massenhaft kapilläre und venöse Blutungen, keine Ringformen.	Spontan: lymphohistiozytär	ϕ	Erhebliche Wandverdickung, Endothelkernschwellung	ϕ	+	+

Name, Geschlecht, Alter.	Klin. Diagnose	Blutbefunde	Kapillarmikroskopie	Infiltrat	Fibrin wandung	Histologie (Hautstanz)	Blutungs-Ödem ort	Hämoe siderin
18. Ka. F. männlich 30 J.	<i>Hämophilie A</i> (keine Purpura!) Hämaturie Schleimhautblutungen	Bei normalen Thrombozyten und Thrombozytenfunktionen, isolierter Faktor-VIII-Mangel (30% d. Norm) mit Störungen auch im TEG. Keine Hemmkörper Blutungszeit: Normal Saugglockenteste: ϕ	1. Am Unterschenkel ganz vereinzelte, zarte, kapilläre Blutausritte. 2. Rumpel-Leede: Negativ. Zahlreiche Schaltsrückektasten.					
19. Ja. G. männlich 3 J.	<i>Hämophilie A</i> Ausgedehnte Hämaturie Keine Purpura	Thrombozytose von 400 000/cmm. Isolierter Faktor VIII-Mangel (95% der Norm) mit schweren Störungen aller die Vorphase erfassenden Globalteste. Keine Hemmkörper. Blutungszeit: Normal Saugglockenteste: ϕ	1. Keine Spontanblutungen. 2. Saugglocke Ellbeuge: Vereinzelte tiefe Kapillarschenkelblutungen.					
20. Pu. A. weiblich 31 J.	„Weibl.“ <i>Hämophilie*</i> Multiple Sklerose Schleimhautblutungen Keine Purpura	Normale Thrombozytenzahl. Faktor VIII-Mangel (30% d. Norm) mit mäßiger Störung aller die Vorphase erfassenden Globalteste. Keine Hemmkörper. Blutungszeit verlängert: 9 Minuten! Rumpel-Leede: +++ (hirsckorngroße Petechien) Saugglockenteste: +++	1. Keine Spontanblutungen. 2. Saugglocke Handrücken: Negativ. Saugglocke Unterarmbeuge: Kompakte, kiecksförmige, venoläre Blutausritte, vereinzelte tiefsitzende kapilläre Blutungen.					
21. Kn. A. weiblich 63 J.	<i>Makro-globulinämie Waldenström</i> mit Purpura Papulöse Hautveränderungen an beiden Unterarm- Streckseiten	Thrombozytenzahl und -funktionen wechselnd, z. Z. normal. Leichte Verminderung des Antithrombins (70 bis 80%). Fibrinogen an der unteren Grenze der Norm. Heparintoleranz, Blutgerinnung, TEG (r) pathologisch Blutungszeit: Normal Saugglockenteste: + bis +++	1. Ältere und frische Kapillarblutungen subungual und am Nagelwall; locker verstreut auch an beiden Unterschenkeln. 2. Rumpel-Leede: Zahlreiche, nicht genau lokalisierbare Blutausritte im Bereich der papulösen Hautveränderungen.	lymphohistiozytär, sehr geringfügig	ϕ	o. B. hyaline Thromben	nach Stauung: <i>Tiefes Corium</i> (größere Venae?)	ϕ
22. Witt. M. weiblich 57 J.	<i>Diabetes mellitus</i> Schizophrene <i>Purpura fulminans</i> Generalisierte Hautblutungen, Sugillationen, Blasen(!) Petechien	Normale Thrombozyten u. -funktionen (verbreitetes <i>mé</i> im TEG) Plasmafaktoren (einschließlich Faktor V!) o. B. Blutungszeit: Normal Rumpel-Leede: ++		leukozytär mit Leukozytoklasie	+	herdförmige Wandnekrosen, Endothelzellquellung	subpapillär <i>Plexus</i> , Papillarkapillaren, tiefes Corium	ϕ



Abb. 3



Abb. 4

Abb. 3 u. 4: (B. Schm.) und (H. Schr.): Thrombopenische Purpura. Diffuser Erythrozytenaustritt. Die adventitiellen Gefäßmäntel sind nicht kernreicher als in normalen Hautstücken (vergl. Abb. 14). In Abb. 3 sind die Erythrozyten zur Demonstration der Blutung photographisch deutlicher zur Darstellung gebracht. In Abb. 4 treten sie trotz gleicher Dichte zugunsten einer übersichtlicheren Darstellung lympho-histiozytärer Zellformen zurück.

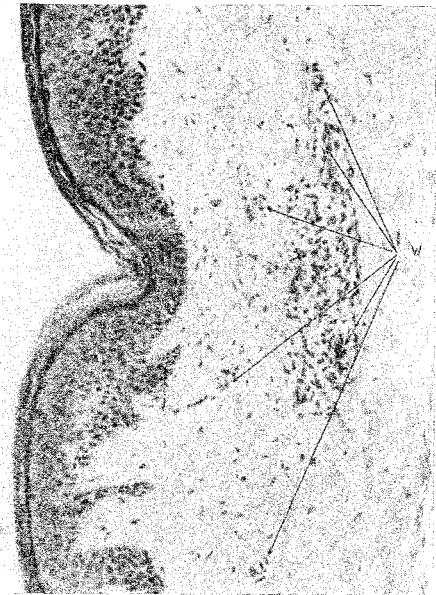


Abb. 5

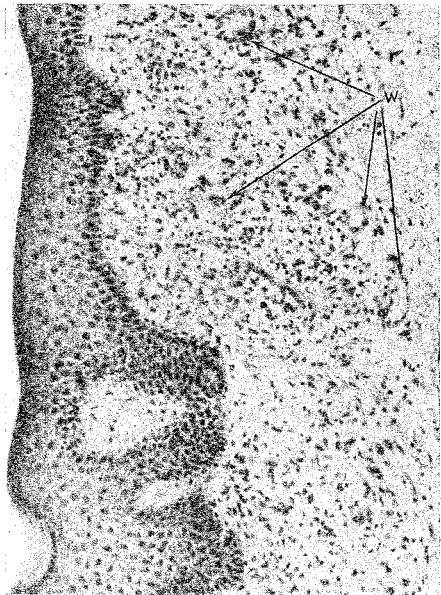


Abb. 6

Abb. 5 u. 6: (E. M.): Purpura Majocchi. Rein lympho-histiozytäre Reaktion in Gefäßumgebung, im frischen Herd (Abb. 5) auf einzelne Gefäße beschränkt, im älteren Herd (Abb. 6) generalisiert. Deutliche Wandverdickung kapillärer Gefäße, auch solcher ohne entzündliche Reaktion (W). Deutliche Gefäßvermehrung im älteren Herd (im Bildausschnitt 21 mikroskopisch nachweisbare, photographisch unvollkommen darstellbare Gefäßanschnitte).

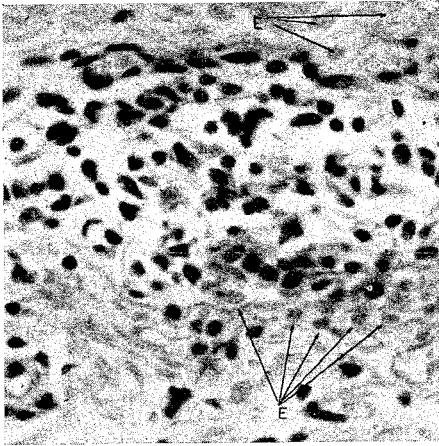


Abb. 7: (E. M.): Rein lympho-histiozytäre Reaktion, dazwischen zahlreiche blasse Erythrozyten (E).

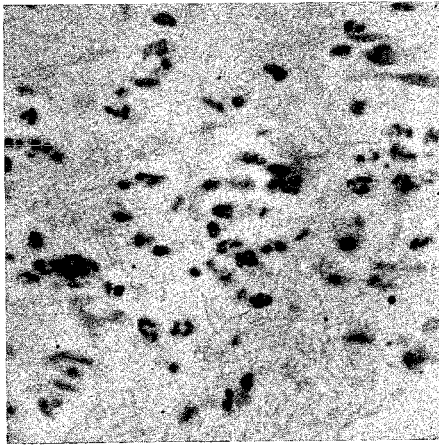


Abb. 8: Rein leukozytäre Infiltration.

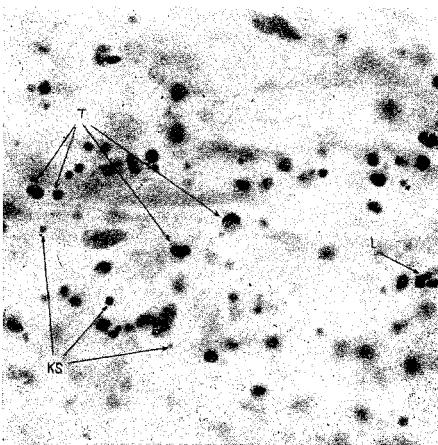


Abb. 9: Leukozytoklasie. L: intakter Leukozyt, T: Trümmerformen, KS: Kernstaub, plasmafreie Kernreste.



Abb. 10: (E. W.): Anaphylaktoide Purpura. Herdförmige, unscharf begrenzte Infiltrate, überwiegend aus segmentkernigen Leukozyten bestehend. Zahlreiche leukozytäre Kerntrümmer (Leukozytoklasie) an den Infiltraträndern. Zwischen der Infiltration frisch ausgetretene Erythrozyten. Bei → subepidermal beginnende blasige Abhebung der Epidermis, als Blaseninhalt Leukozyten und Erythrozyten.

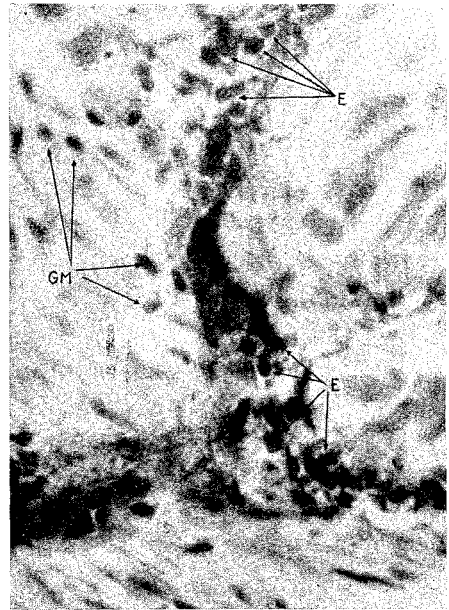


Abb. 11: Dichtes Fibrinmaschenwerk mit darin befindlichen Erythrozyten (E). Daneben schräg angeschnittene Kerne glatter Muskelzellen (GM). Keine Erythrozyten außerhalb des Fibrinnetzes.

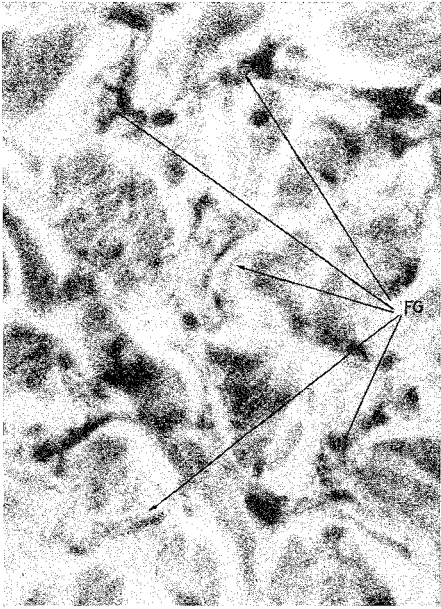


Abb. 12: Fibringerinsel (FG) in den inter-fibrillären Spalten ohne Erythrozyten. Die dargestellten Kerne gehören sämtlich zu den ortständigen Fibrozyten und erscheinen mitunter rund, da sie außerhalb der optischen Ebene liegen.

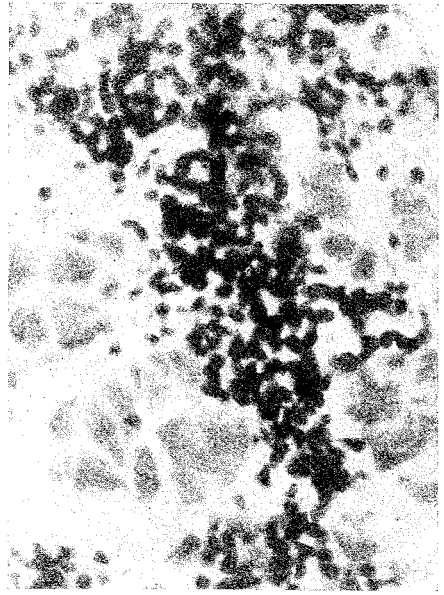


Abb. 13: Rein zelluläre, ziemlich massive Blutung in die interfibrillären Spalten.

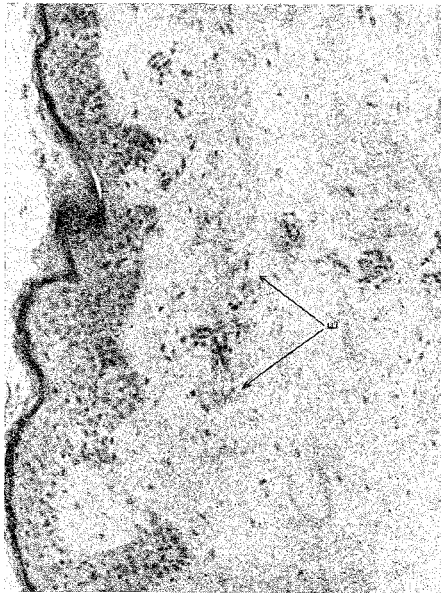


Abb. 14: Saugglockentest, unmittelbar nach Petechienauslösung durch Unterdruck 200 mm Hg/2 min an der rechten Schulter entnommen: perikapillärer Blutaustritt (E). Hochgradiges intrazelluläres Ödem der Epidermiszellen.



Abb. 15: Saugglockentest, 48 Stunden nach Petechienauslösung am rechten Oberarm entnommen: perikapillärer Blutaustritt (E). Epidermis wieder ödemfrei. Die Gefäßumgebung zeigt keine nennenswerte Aktivierung.

Erythrozyten, der im Gegensatz zu den einzeln austretenden Leukozyten immer im Schwall erfolgt, macht es wahrscheinlich, daß mit den Erythrozyten gleichzeitig eine gewisse Menge Plasma das Gefäßrohr verläßt. Eine andere Möglichkeit wäre, daß im Rahmen der entzündlichen Exsudation schon lange vor dem Erythrozytenaustritt eine Plasmadiapedese und dabei auch ein Austritt von Fibrinogen erfolgt. Danach müßte neben frei im Gewebe liegenden Erythrozyten immer auch Fibrin nachweisbar sein. Das trifft aber nicht zu. Nur in den Präparaten mit leukozytoklastischem Infiltratbild und bei der Pat. J. Ro. (Thrombopathie, hist. massive Blutung aus einem großen, tiefliegenden Gefäß) konnte Fibrin mit der M a s s o n s c h e n Trichromfärbung nachgewiesen werden. Es fand sich entweder mit den Erythrozyten vereint (Abb. 11) oder frei von diesen in den interfibrillären Spalten (Abb. 12). Gleichzeitig waren auch immer Erythrozytenhaufen ohne Fibrinbeimengung zu beobachten (Abb. 13). Am häufigsten war es manschettenförmig um die Gefäßwand abgelagert und streckte strahlenförmige Fortsätze in die umliegenden Gewebsspalten. In den übrigen Präparaten, darunter denen bei Purpura M a j o c c h i einschl. der später zu besprechenden experimentell ausgelösten Petechien, gelang der Fibrinnachweis nicht.

Die Beurteilung der *Gefäßwandungen* blieb dagegen unsicher und wenig befriedigend. Auffallend war die Wandverdickung in allen Präparaten bei Purpura M a j o c c h i sowie die Gefäßvermehrung in den älteren Herden dieser Dermatose. Endothelkernschwellung und Degeneration der Endothelzelleiber bis zu herdförmiger Nekrose waren entsprechend der Tabellennotiz nachweisbar, blieben aber wenig eindrucksvoll.

Das gleiche muß vom begleitenden *Ödem* gesagt werden.

Über den *Sitz der Blutung* orientiert ebenfalls die Tabelle. Danach ist auffällig, wie selten im Gegensatz zur Erfahrung von O. M ü l l e r und S t o r c k die Papillenkapillaren bevorzugter Austrittsort waren. Diese Stellung nahm in unseren Präparaten mit einer Ausnahme (J. Ro., massive subkutane Blutung) das subpapilläre Venennetz ein. Die Blutungen in tieferen Coriumpartien betrafen meistens die Kapillargebiete der Hautanhangsgebilde. Große, d. h. dickwandige Gefäße kamen in der Regel nicht als Austrittsorte in Betracht.

Haemosiderin ließ sich in den älteren Herden der Purpura M a j o c c h i nachweisen. Ihre Stellung im Rahmen pigmentärer hämorrhagischer Dermatosen wurde bereits erwähnt. Der positive Hämosiderinnachweis bei J. Lor., insbesondere in den Membranae propriae der Schweißdrüsenendstücke, war durch eine gleichzeitige Hämochromatose zu erklären.

Abschließend kann zu der im kapillarmikroskopischen Abschnitt gemachten Feststellung, wonach Spontanpetechien und *experimentell ausgelöste Hautblutungen* nicht voll vergleichbar sind, auch ein histologischer Beitrag geliefert werden. Bezüglich Blutungsort und negativem Fibrinnachweis stimmten die beim

Patienten E. Mu. (Purpura M a j o c c h i) durchgeführten Saugglockenteste mit den Spontanpetechien überein. Es fehlten jedoch die charakteristischen lymphohistiozytären Infiltrate, die weder nach 24 noch nach 48 Stunden beobachtet wurden (Abb. 14, 15). Damit verliert die Vorstellung, daß sich jene als Reaktion auf den Blutaustritt entwickeln, an Wahrscheinlichkeit. Auch die auffallende Gefäßwandverdickung war in den Saugglockenpräparaten selbst nach 48 Stunden nicht nachweisbar. Eine initiale Epidermisschädigung in Form eines hochgradigen intrazellulären Ödems bildete sich rasch wieder zurück.

Schluß folgt.