

(Aus der pathologo-anatomischen Abteilung des Instituts für Infektionskrankheiten I. I. Metschnikow in Moskau [Abteilungsdirektor: Prof. Dr. I. Dawydowski].)

Über den Einfluß der technischen Momente auf die Morphologie des Blutes.

Von

P. Dwijkoff.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. April 1923.)

Im Dtsch. Arch. f. klin. Med. erschien im Jahre 1920 eine Arbeit von *Bittorf* über das Auftreten von Endothelzellen im peripheren Blut als Folge eines Traumas — Reiben der Stelle, der das Blut zur Untersuchung entnommen wurde — in einem Falle von chronischer Endokarditis mit hämorrhagischer Diathese. Nach den Angaben des Verfassers führt die Friktion des Ohrläppchens bei hämorrhagischer Diathese zur Vergrößerung der Gesamtmenge der Leukocyten und zur Entstehung der leukocytären Formel Endothelzellen (Endz.). So betrug die Gesamtmenge der Leukocyten „vor der Friktion“ 3900, „nach der Friktion“ 16 400. Vor der Friktion war im Blut keine einzige Endz. zu finden, nach der Friktion betrug die Menge der Endz. 49%, mit andern Worten, es war eine scharfe Veränderung der leukocytären Formel entstanden. *Herzog* fand in den ihm zugesandten Ausstrichen bis 63% Endz., wobei er noch bemerkt, daß es sehr oft unmöglich war, die Endz. von der großen Mononuclearen zu unterscheiden.

Da in der Tat bei Flecktyphus proliferativ-desquamative Prozesse seitens der Endothelien des Gefäßsystems, hauptsächlich der Capillargefäße (*Dawydowski, E. Fränkel, Bauer*) vorkommen, so war es interessant, *Bittorfs* Experiment „mit der Friktion“ bei hämorrhagischer Diathese auf den Flecktyphus zu übertragen.

Das war die mir von Prof. *Dawydowski* vorgeschlagene Aufgabe.

Ich untersuchte 28 Fälle von Flecktyphus (die Diagnose war in den meisten Fällen eine rein klinische, z. T. serologische mittels der Weil-Felixschen Reaktion). Die meisten Untersuchungen fielen auf die folgenden Krankheitstage: auf den 7., 8. und 9. Tag — 18 Untersuchungen —, auf den 11., 12. und 13. Tag — 11 Untersuchungen — und auf den 17., 18., 19. und übrigen Tage — 7 Untersuchungen. Die Technik der-

selben war in allen Fällen die gleiche. Als Grundlage diente natürlich das Prinzip der Entnahme von Blut aus dem einen Ohrläppchen, das nicht das geringste Trauma erkennen ließ, und eine solche aus dem Ohrläppchen der anderen Seite, welches aber ein merkliches Trauma erlitten hatte. In das rechte Ohrläppchen wurde, ohne die Stelle, die zur Blutentnahme dienen sollte, mit den Fingern zu berühren und ohne sie zu sterilisieren, aber mit einer sterilen Nadel ein Einstich gemacht. Der erste hervorquellende Blutstropfen wurde abgewischt, die zwei nächsten kamen auf die Objektträger zu Ausstrichen und der letzte in die Zählkammer. Ebenso und in derselben Reihenfolge entnahm man das Blut dem linken Ohrläppchen, welches aber vorher einem bedeutenden

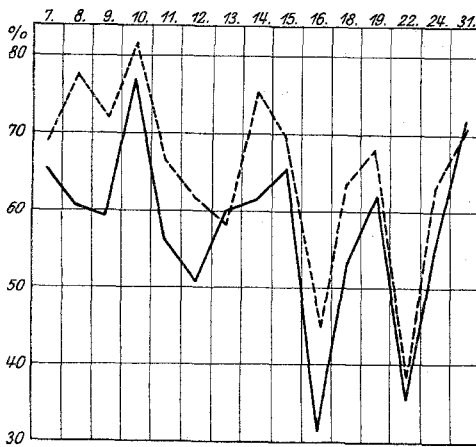


Abb. 1.

— = Vor der Friktion; --- = Nach der Friktion.

Trauma — Friktion und Drücken mit den Fingern — unterworfen worden war. Die Färbung der Ausstriche wurde nach *May-Grünwald* und nach *Giemsa* ausgeführt.

Da alle Untersuchungen an den Kranken nicht vor dem 7. Krankheitstage vorgenommen wurden, so wurden in den meisten Fällen bei der Bestimmung der Gesamtzahl der Leukocyten Werte erhalten, die auch früher von anderen Forschern beobachtet worden waren, d. h. es bestand Leukocytose.

Vergleicht man die Werte der Gesamtmengen der Leukocyten „vor der Friktion“ und „nach der Friktion“, so muß man erkennen, daß die Gesamtzahl der Leukocyten „nach der Friktion“ in den meisten Fällen geringer geworden ist. Der Unterschied in dieser Richtung ist zuweilen ein sehr scharfer; als Beispiel möge folgender Fall dienen: „vor der Friktion“ war die gesamte Zahl der Leukocyten 11 800, „nach der Friktion“ — 3800. In den übrigen Fällen schwankte die Differenz zwischen 15—50%.

Ein Zusammenfallen der größten Differenzen der Werte „vor der Friktion“ und „nach der Friktion“ mit dem Tag der Erkrankung oder der Bösartigkeit des Falles ist es nicht gelungen festzustellen.

Indem ich nun zur Betrachtung der einzelnen Formen der Leukocyten in betreff der Eosinophilen und Basophilen übergehe, muß ich darauf hinweisen, wie es auch andere Autoren getan haben, daß im Verlauf der ganzen Krankheit die ihnen entsprechenden Werte nur

durch kleine Zahlen ausgedrückt sind, und daß zuweilen diese Leukocyten aus dem peripheren Blute ganz verschwinden. Das Trauma beeinflusst das in Prozenten ausgedrückte Verhältnis beider Formen nicht, und ein Unterschied in der Menge derselben „vor“ und „nach der Friktion“ wird nicht beobachtet.

Was die neutrophilen Leukocyten anbetrifft, so erweist es sich, daß die Friktion in allen Fällen eine Vergrößerung des Prozentsatzes derselben hervorruft. Es ist kein Fall beobachtet worden, wo die Quantität (%) derselben sich „nach der Friktion“ vermindert hätte. Durchschnittlich beträgt die Vermehrung 10%, erreicht aber in sehr vielen Fällen 20–30%. Wenn man graphisch (Abb. 1) mittels Kurven die täglichen Mengen der Neutrophilen „vor der Friktion“ und „nach der Friktion“ darstellt, so ist die diesem letzteren Moment entsprechende Kurve die ganze Zeit höher als die sich auf das erstere beziehende und wiederholt sie in den meisten Fällen. Ein morphologischer Unterschied zwischen den Neutrophilen „vor“ und „nach der Friktion“ wird nicht beobachtet.

Vergleicht man die Kurven der Lymphocyten „vor der Friktion“ und „nach der Friktion“, so konstatiert man, daß im zweiten Moment die Zahl (%) der Lymphocyten vermindert ist. Die dem letzteren Moment entsprechende Kurve ist überall niedriger als die sich auf das erstere Moment beziehende; nur in einzelnen Fällen beobachtet man eine Vergrößerung der Zahl der Lymphocyten „nach der Friktion“, jedoch eine sehr unbedeutende. Die vom Trauma bewirkte Differenz, eine geringe am Anfang und auf dem Höhepunkt der Krankheit (2–5%), wird vom Beginn der Rekonvaleszenz an (14.–16. Tag der Krankheit) größer und erreicht am 20. Tage derselben ihren höchsten Wert, wo die Kurve „nach der Friktion“ hinter der Kurve „vor der Friktion“ um 10%, zuweilen sogar um 20% zurückbleibt (Abb. 2).

Unter diesen allgemeinen Daten verdienen diejenigen eine besondere Aufmerksamkeit, die durch die Differenz im prozentualen Verhältnis

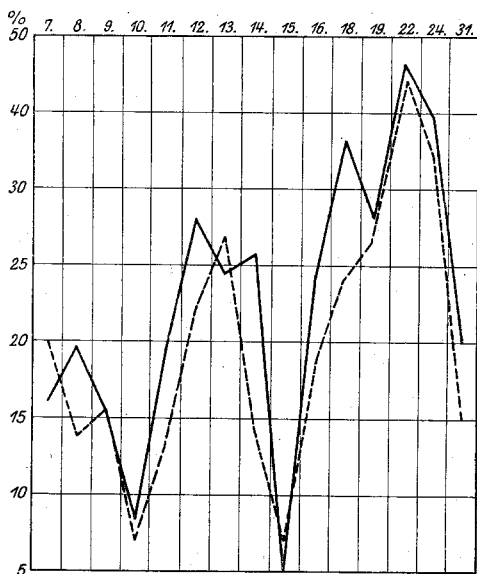


Abb. 2.

— = Vor der Friktion; - - - = Nach der Friktion.

„vor“ und „nach der Friktion“ unwillkürlich auffallen. So wurden z. B. bei dem Kranken S. „vor der Friktion“ 20% Lymphocyten bei einer Gesamtzahl von 2700 gefunden, während „nach der Friktion“ der Prozentsatz bis auf 5% bei der absoluten Zahl = 560 fiel. In morphologischer Beziehung verhält sich die Gruppe der Lymphocyten beim Flecktyphus sehr verschiedenartig. Auffallend ist die starke Vergrößerung der Zahl der großen Lymphocyten. Schon in den ersten Tagen der Krankheit erreicht sie 10—15%; manchmal steigt sie bis 20% und mehr, wenn die ganze Gruppe der Lymphocyten fast nur aus großen besteht und die gewöhnlichen, kleinen nur 2—3% ausmachen. Sehr häufig werden Formen angetroffen, die als „mittlere“ bezeichnet werden können und einen Übergang von den kleinen zu den großen Lymphocyten vorstellen.

Türkische Reizzellen, deren Auftreten im Blut bei Flecktyphus viele Autoren für ein wichtiges diagnostisches Merkmal ansehen, beobachtete ich fast in allen untersuchten Fällen. Wie auch andere Beobachter angeben, wird die größte Zahl derselben, die bis 10% ausmachen kann, im Höhepunkt der Krankheit gefunden. Mit dem Beginn der Genesung fällt ihre Zahl allmählich, und gegen den 30. Tag und weiter werden sie kaum mehr angetroffen. Ein besonderer Einfluß des Traumas auf die Menge der *Türkischen* Zellen durch Reibung wird nicht beobachtet.

Ich gehe nun zu den Endothelzellen und den Monocyten über.

Es ist notwendig, in Kürze an das gegenseitige Verhältnis dieser Zellen zu erinnern. Diese Frage besitzt eine ziemlich reichhaltige Literatur, und bestreben sich schon vor *Bittorfs* Versuchen viele Autoren, z. T. auf Grund bloß morphologischer Befunde, z. T. durch besondere Untersuchungsmethoden (*Aschoff* und *Kiyono*), einen Unterschied zwischen diesen Formen festzustellen, wobei sie zu dem Schluß gelangten, daß ein Teil der Monocyten des zirkulierenden (peripherischen) Blutes Endz. vorstellt. Erwähnte Arbeit *Bittorfs* hebt durch ihre Angaben diese Möglichkeit noch stärker hervor. In dieser Richtung ist in der russischen Literatur Dr. *Tuschinskis* Arbeit interessant (1922), die in einem gewissen Grade *Bittorfs* Angaben bestätigt, auch in bezug auf den Flecktyphus. Was die Morphologie der Endz. bei Flecktyphus anbetrifft, so schwankt deren Größe in ziemlich weiten Grenzen, von derjenigen eines gewöhnlichen reifen Neutrophils bis zu einer 2—3 mal größeren. Ihre Form ist eine ziemlich mannigfaltige, sie sind bald rund, bald oval, meist aber haben sie die Gestalt eines unregelmäßigen Vielecks, wobei dieses oft zum schmalen Rhombus ausgezogen ist. Ein sehr charakteristisches Merkmal dieser Zellen bildet die Ungleichheit ihrer Ränder. Im Zentrum oder außerhalb desselben liegt der Kern. Im Verhältnis zu der ganzen Zelle nimmt er ein Viertel, ein Drittel, selten einen größeren Teil derselben ein. Folglich ist die Kernplasmarelation für diese

Zellen sehr charakteristisch. Die Form des Kerns ist rund oder oval. Die Umrisse sind undeutlich verschwommen. Der ganze Kern macht den Eindruck, als stelle er eine sehr lockere Organisation vor. Jeder Kern enthält einen Nucleolus von hellerer Färbung, so daß er deutlich hervortritt. Das Protoplasma der Endz. hat einen schwach ausgeprägten basophilen Charakter und ein trübes Aussehen; es scheint, als befände es sich in degenerativem Zustande und gleich dem Kern im Begriff, zu zerfallen. Ich hebe dieses Aussehen der ganzen Zelle hervor, da sie einerseits als Kriterium zur Unterscheidung von den Monocyten diene, andererseits festzustellen erlaubte, daß es außer den beschriebenen intakten Endz. im zur Untersuchung dienenden Blut zahlreiche Zellen gibt, die einesteils ihres Protoplasmas beraubt sind und mit den Stückchen desselben zirkulieren. Dabei haben sich die Eigentümlichkeiten des oben beschriebenen Kerns und des Protoplasma stets gut erhalten. Eine Erscheinung darf nicht außer acht gelassen werden: man trifft oft auf eine Menge Kerne mit kleinen Resten von Protoplasma und Zerfallprodukten ringsum, die auch einen schwach basophilen Charakter aufweisen. Das waren unzweifelhaft Kerne von Endz. (die ihrer Konstruktion nach vollkommen den Kernen von Endz. entsprachen), und man darf voraussetzen, daß z. T. unter dem Einfluß des Trauma bei der Manipulation der Blutentnahme und des Ausstrichs die Zelle zerstört wurde und nur der widerstandsfähigere Kern und Stückchen des Protoplasmas zurückgeblieben waren, obgleich es auch möglich ist, daß degenerative Prozesse seitens des Endothels in dem Gefäßbett selbst solche Formen hervorgebracht hatten.

Übt das Trauma einen Einfluß auf die Quantität der Endz. aus? (S. Tafel III.) Dies erweist sich, wenn man aufs neue graphisch mittels Kurven die täglichen Mengen der Endz. darstellt; die Kurve „nach der Friktion“ ist dann meist niedriger als die Kurve „vor der Friktion“ und bleibt durchschnittlich um 5% dieser gegenüber zurück.

Die in einzelnen Fällen beobachtete Vergrößerung der Endz.-Menge „nach der Friktion“ ist unbedeutend und erreicht nicht die von einigen Beobachtern angegebenen Werte.

Was die Monocyten anbetrifft, so gilt es für unzweifelhaft, daß vom 10. Tage an bei Flecktyphus im Blut der Kranken Monocyten gefunden

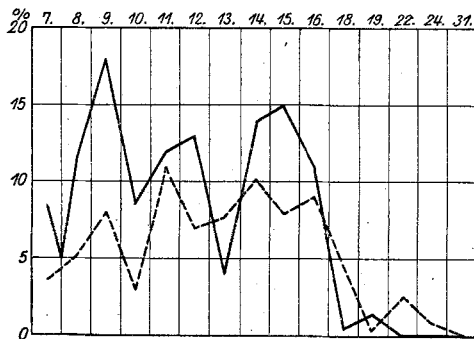


Abb. 3.

— = Vor der Friktion; - - - = nach der Friktion.

werden, wobei deren Anzahl bis 40% betragen kann. Meinen Beobachtungen nach wurde im ganzen Verlauf des Flecktyphus keine Monocytose als solche beobachtet. Außer einzelnen Fällen übersteigt die Monocytenzahl nicht den dem normalen Blut eigentümlichen Prozentsatz und schwankt zwischen 5% und 10%. Wie erklärt sich aber dieser Widerspruch? In der Monocytozenfrage herrscht eine gewisse Unklarheit. Die Benennung „Mononucleare“ benutzend, finden manche Autoren ihrer 40—60%. Noch wird darauf hingewiesen, daß bei Flecktyphus die Lymphoidgruppe überhaupt sehr groß ist, 20—60% beträgt. Endlich wird von allen das Auftreten sog. großer Mononuclearen angenommen. Beim Beginn meiner Arbeit habe ich mich aber überzeugt, daß in betreff der Differenzierung die Lymphoidgruppe seitens der großen Lymphocyten, der Monocyten und der Endz. die größte Schwierigkeit bietet. Diese Schwierigkeit könnte gewissermaßen umgangen werden, wenn man sich der Benennung „Mononucleare“ bediente. Es war jedoch gerade interessant, bei der Untersuchung die genannten Formen scharf zu differenzieren, anstatt sie alle in einer Gruppe zu vereinigen. Dies Ziel verfolgend, erhielt ich folgende Daten: 1. in der Gruppe der Lymphocyten erfolgt beim Typhus ex. eine Vermehrung der Zahl der großen Lymphocyten; 2. der Prozentgehalt der typischen Monocyten wächst nicht an, er bleibt normal; 3. man beobachtet das Auftreten typischer monocytenähnlicher Endz., die zuweilen bis 15% betragen und bis zum Ende der Krankheit dauern. Fügt man auf Grund dieser Daten zu der Zahl der typischen Monocyten einerseits einen Teil der monocytenähnlichen Endz. hinzu, rechnet man andererseits einen gewissen Prozentsatz der großen Lymphocyten (besonders der breitprotoplasmatischen) hierher, so erhält man einen großen Wert, der bis 40% gehen, d. h. „die Monocytose der Autoren“ vorstellen kann.

Ich hebe hervor, daß der Fehler seitens der großen Lymphocyten kommen kann. Es wird ja auch im normalen Blut ein allmählicher Übergang von den großen Lymphocyten zu den Monocyten beobachtet, deshalb dürfen wir in noch höherem Maße erwarten, daß dieser Unterschied sich in pathologischen Zuständen verwischt, so daß ein Teil der großen Lymphocyten beim Typh. ex. ohne Zweifel von den Beobachtern für Monocyten gehalten wurden. Dadurch erklären sich gewissermaßen die Daten in Dr. *Tuschinskis* Arbeit. In den von ihm angeführten Beispielen betragen die Lymphocyten nur einen unbedeutenden Prozentsatz (3—10%), während Lymphocytose beim Typh. ex. unbedingt vorhanden ist und dabei die großen Lymphocyten vorherrschen.

Somit fehlt beim Flecktyphus Monocytose als solche; die Kurve der Monocyten bleibt während der ganzen Krankheit auf der gleichen Höhe. Die von den Beobachtern gesehene Monocytose ist ein Sammel-

begriff, bestehend aus Monocyten als solchen, großen Lymphocyten, typischen und atypischen Endz.

Unter der Einwirkung des Traumas verändert sich die Anzahl der Monocyten nicht stark, aber in den meisten Fällen vermindert sich dieselbe „nach der Friktion“, und der Unterschied beträgt 2—5% (Abb. 1).

Somit bestätigt sich die Annahme eines desquamativ-proliferativen Prozesses seitens des Endothels der Gefäße bei Typh. ex. Die Voraussetzung aber, daß bei Typh. ex. solche Erscheinungen beobachtet werden können, wie *Bittorf* sie beim Trauma des Ohrläppchens bei chronischer Endokarditis mit hämorrhagischer Diathese beschreibt, muß abgeleugnet werden. Wenn *Bittorf* die obenerwähnten Resultate erhielt, so können sie durch eine diffuse Erkrankung des Blutgefäßsystems (des Endothels) erklärt werden, d. h. das Endothel bot eine gleiche Verwundbarkeit an einzelnen Stellen des Blutgefäßsystems. Wie bekannt, wird dies bei Typh. ex. nicht beobachtet, wo die Störung nur bestimmte Stellen der Gewebe der Organe trifft, aber keine allgemein verbreitete Erscheinung ist (im besondern ist die Störung des Ohrläppchens keine notwendige Erscheinung).

Schlüsse. Der Einfluß mechanischer Momente in Gestalt von Friktionen macht sich bei Flecktyphus auf folgende Weise geltend: 1. durch

Verminderung der Gesamtzahl der Leukocyten, 2. durch Vergrößerung der Prozentzahl der Neutrophilen, 3. durch Verminderung der Zahl der Lymphocyten, 4. durch Verminderung der Zahl der Endz. und Monocyten.

Es wurden von mir auch Kontrolluntersuchungen bei an Febris recurrens Erkrankten und an Gesunden vorgenommen. Das Trauma hatte auch hier zu einer Änderung der Leukocytenformel geführt, wobei in den meisten Fällen das Bild der Wechselbeziehungen beim Flecktyphus sich hier wiederholte, d. h. es wurde nach der Friktion Verminderung der absoluten Zahl der Leukocyten, Steigerung derjenigen der Neutrophilen usw. beobachtet. Mit andern Worten, es drängt sich der vom klinisch-hämatologischen Standpunkt aus überhaupt interessante Schluß auf, daß Manipulationen, wie z. B. Friktion (Desinfektion), Klopfen (welches zuweilen bei Tieren angewandt wird), keineswegs indifferente Momente in bezug auf die Bestimmung der allgemeinen Mengen der Bestandteile des Blutes, im besondern der einzelnen Formen der Leukocyten, vorstellen. Was nun die Erklärung dieses Phänomens ihrem Wesen nach anbetrifft, so ist am wahrscheinlichsten, daß die Mengen-

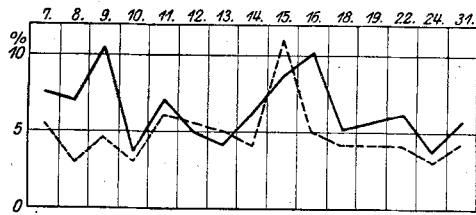


Abb. 4.

— = Vor der Friktion; --- = nach der Friktion.

unterschiede „vor“ und „nach“ der Friktion auf einer Veränderung des Kalibers der Gefäße und auf der Geschwindigkeit der Zirkulation des Blutes in denselben beruht: im Capillarblut (das nichtfriktionierte Ohr-läppchen) haben die weißen Elemente des Blutes, besonders die voluminösen (große Lymphocyten), die Tendenz, sich zu stauen, während bei der Erweiterung des Kalibers (Hyperämie) das Blut die Eigenschaften des Blutes der großen Gefäßstämme erwirbt, wo die größeren Formen gleichmäßig unter den übrigen verteilt sind und auf diese Weise an Menge einbüßen¹⁾. Zugunsten dieser Annahme dürfte der Versuch einer Blutuntersuchung nach Punktion der Ellbogenvene zeugen, welche uns ein Bild lieferte, welches dem „nach der Friktion“ erhaltenen entsprach.

Es stellte sich der Gedanke ein, ob in der beobachteten Erscheinung nicht vielleicht gewisse technische Momente während der Blutentnahme eine Rolle gespielt hatten; so konnte man z. B. annehmen, daß bei zwei Einstichen in beide Ohr-läppchen Gefäße von verschiedenem Kaliber mit verschiedenen Formeln verwundet werden.

In dieser Richtung wurden entsprechende Versuche eingeleitet, d. h. in ein Ohr-läppchen wurde nur ein Einstich gemacht und ihm Blut „vor“ und „nach“ der Friktion, folglich aus denselben Gefäßen entnommen. Es wurden wiederum gleiche Resultate erhalten.

Zum Schluß will ich einige der charakteristischen Protokolle der Untersuchungen anführen:

Fall 15. Der Kranke C. Flecktyphus. 14. Tag der Erkrankung.

Bild des Blutes „vor Friktion“	„Nach der Friktion“
Absolute Anzahl der Leukocyten	
14.200	11.200
Neutrophile — 58,5%	79,5%
Lymphocyten — 26% (davon 14% große, 12% kleine)	5% (0,5% große, 4,5% kleine)
Monocyten 4%	5%
Endz. — 7,5%	6,5%
Türkische Zellen — 3%	4%
Eosinophile — 0%	0%
Basophile 0%	0%

Fall 18. Flecktyphus. 11. Tag der Erkrankung.

„Vor der Friktion“	„Nach der Friktion“
Absolute Anzahl der Leukocyten	
11.800	3.800
Neutrophile 48%	80,5%
Lymphocyten 28,5% (davon 5,5% große, 23% kleine)	13,5% 9% kleine (davon 4,5% große)
Monocyten 9%	4,5%
Endz. — 10%	0%
Türkische Zellen 4%	1,5%
Eosinophile 0%	0%
Basophile 0%	0%

¹⁾ Es ist auch nicht die Möglichkeit ausgeschlossen (wie es Dawidowsky annimmt), daß hier im peripherischen Blutbette nicht nur eine Stauung, ein Zurückbleiben der weißen Elemente, sondern auch ihre Proliferation stattfindet.

Nach Beendigung meiner Untersuchung erschien in der Dtsch. med. Wochenschr., Nr. 10, 1922, die Arbeit von *Stahl*: „Über die Leukocytenverteilung in der Blutbahn.“ Der Verfasser bestimmte mit Hilfe einer ziemlich verwickelten Methode (die Aufnahme des Blutes mit einer Spritze aus großen Blutgefäßen) die Zahl der Leukocyten in dem peripheren Blutgefäßsystem und auch in seinen großen Ästen. *Stahl* beobachtete die Verminderung der Zahl der Leukocyten in großen Gefäßen. Meine Untersuchungen erlauben mir, diese Frage viel einfacher zu erklären. „Nach der Friktion“ erhalten wir die Vergrößerung des Gefäßdurchmessers (d. h. nach *Stahl*: haben wir große Blutgefäße), und in der Tat, meine Zahlen der Leukocyten vermindern sich „nach der Friktion“.
