

(Aus der Städtischen Krankenanstalt Kiel. [Dirigierender Arzt: Prof. G. Hoppe-Seyler].)

Über verschiedenartige Kernabschnürungen in roten Blutkörperchen bei perniziöser Anämie.

Von
Dr. med. Ferdinand Hoff.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Februar 1924.)

Corpusculäre Elemente in roten Blutkörperchen, die stark färbbar sind, die zu klein, um als Kern, zu groß, um als Granulum bezeichnet zu werden, sind, kennen wir aus vielen Mitteilungen. Sie werden meist nach *Jolly* oder *Howell* benannt. Von deutschen Autoren hat schon vor 25 Jahren *Schmauch*¹⁾ derartige Körper im Katzenblut gesehen und beschrieben, und sie der heute allgemein angenommenen Ansicht entsprechend, als Kernbruchstücke angesehen. Im Gegensatz zu diesen Jollykörpern, die sich bei Giemsafärbung in der Regel rot färben, beschrieb *Naegeli*²⁾ 1908 eigenartige Kernabschnürungen an Megaloblasten, die er beim Kaninchenembryo von 1,4—1,5 cm Länge sah, und die sich außer durch Blaufärbung mit Giemsalösung durch bestimmte noch anzuführende Merkmale von Jollykörpern unterschieden. Als eine gewisse Bestätigung dieses Befundes ist eine Mitteilung von *Ferrata*³⁾ aus dem Jahre 1909 anzusehen. Dieser fand bei mit Infektion kombinierter experimenteller Bleivergiftung von Tieren basophile Punktierungen von besonderer Größe, die sich bei Giemsa blau, bei Methylgrünpyronin rot färben, und so immer deutlich von den anders gefärbten Jollyschen Chromatinresten unterscheidbar waren. In der letzten Auflage seines Lehrbuches hat dann *Naegeli*⁴⁾ berichtet, daß er derartige Körper als Seltenheit auch in Megaloblasten der perniziösen Anämie gesehen hat, und er weist auf das theoretische Interesse dieses Befundes besonders hin.

Bei einer Anämie vom perniziösen Typus konnte ich nun derartige Kernabschnürungen an Megaloblasten neben typischen Jollykörpern im strömenden Blut und im hämatopoetischen Knochenmark beobachten, und die Unterschiede dieser beiden Elemente sowie ihr verschiedenartiges Auftreten im Verlauf des Krankheitsbildes studieren. Die Befunde sollen kurz geschildert werden.

Die klinischen Einzelheiten des Krankheitsfalles, der auch sonst manches Interessante bot, sollen an anderer Stelle gemeinsam mit anderen Fällen berichtet werden. Nur das hämatologisch Wichtigste sei kurz angeführt.

Es handelt sich um eine Frau Marie M., die 76 Jahre 7 Monate alt war, und nach 14tägigem Aufenthalt in unserer Anstalt starb. Sie war also wenig jünger als der älteste in der Literatur bekannte Fall von perniziöser Anämie von *Curschmann*⁵⁾ mit 78 Jahren. Sie übertraf diesen Fall erheblich an Schwere der Blutveränderungen. Gegenüber *Curschmanns* Fall mit 49% Hämoglobin Sahli und 1 875 000 Erythrocyten hatte Frau H. 27% Hämoglobin und 1 065 000 Erythrocyten, die sich in 13 Tagen auf 11% Hämoglobin und 656 000 Erythrocyten verringerten. Weitere hämatologische Ergebnisse sind in Kürze: Leukozyten aufläufig reichlich 10100—9600, davon

Polynukleäre 67,5%, z. T. stark übersegmentiert; Lymphocyten 29,5%, Übergangsformen 2,0%, Eosinophile 1%.

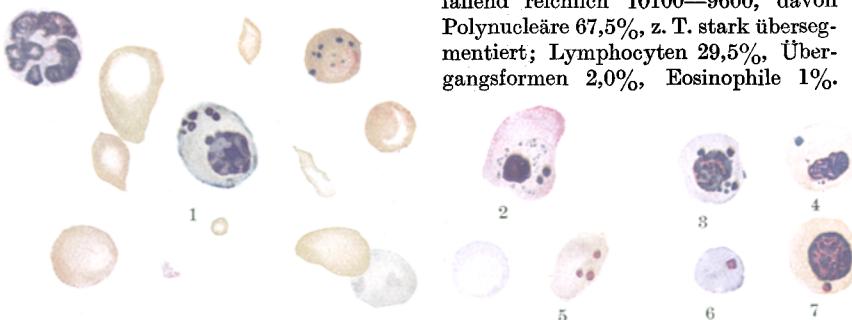


Abb. 1. Übersichtsbild mit Megaloblast, der giemsablau Kernabschnürungen zeigt. Blut bei perniziöser Anämie, kombinierte Giemsafärbung, Leitz-Ölimmersion $1/12$ und Okular 4. Um $1/3$ verkleinert.

Abb. 2. Einzelne Zellen, Zellen 2, 3 und 4 mit giemsablaue Kernabschnürungen, Zellen 5, 6 und 7 mit giemsaroten Kernabschnürungen (Jollykörper).

Starke Poikilo- und Anisocytose mit vielen Megalocyten, Polychromasie, ziemlich viel basophil getüpfelte Rote, reichlich kernhaltige Rote, einzelne Megaloblasten (s. Abb.).

Thrombocyten (gezählt nach *Fonio*) 28 000. Rumpel-Leede: nach 10 Min. Staubinde keine Petechien; Netzhautblutungen; Gerinnungszeit 14,5 Minuten. Resistenz der Erythrocyten: partielle Hämolyse bei 0,42% NaCl, totale Hämolyse bei 0,32% NaCl. Bilirubin im Serum (Hijmanns v. d. Bergh) 3,0 (vermehrt) Färbung indirekt. Aortitis luetica. Wassermannprobe schwach positiv. (Hierauf wird an anderer Stelle eingegangen*). Die Sektion in dem Pathologischen Institut unserer Anstalt (Prosektor Dr. *Emmerich*) bestätigte die Aortitis luetica und ergab typisches Bild der perniziösen Anämie.

Am wichtigsten in diesem Zusammenhang sind die verschiedenartigen Kernabschnürungen, die nachzuweisen waren. Nachdem die ersten derartigen Elemente mehr durch Zufall gefunden waren, wurde systematisch durchgesucht:

1. Blut entnommen 13 Tage ante mortem,
2. Blut entnommen 7 Tage ante mortem,

* Erscheint im Dtsch. Arch. f. klin. Med.

3. Blut entnommen sogleich nach Herzstillstand (Herzpunktion),
4. Knochenmark des Femur.

Bei allen 4 Untersuchungen wurden beide oben angeführten Arten von Kernabschnürungen gesehen. Einige derartige Zellen sind auf den beigefügten Abbildungen, die meine Frau nach dem mikroskopischen Bilde bei kombinierter Giemsafärbung zeichnete, dargestellt. Übersichtsbild 1 sowie Zellen 2, 3 und 4 zeigen bei dieser Färbung blaue Kernabschnürungen (1. Art), Zellen 5, 6 und 7 zeigen rote derartige Körperchen (2. Art, Jollykörperchen).

Wenn ich nun zu den Unterscheidungsmerkmalen der beiden Arten von Kernabschnürungen komme, so ist ausdrücklich zu bemerken, daß der Unterschied nicht nur ein färberischer ist. Ein derartiger Unterschied allein wäre wenig tiefgreifend, weil, wie z. B. *Naegeli* ausführt, die Färbungsmethoden nicht einmal die chemische Struktur der Gebilde mit Sicherheit enthüllen, ganz abgesehen von Abstammung, Reifung und anderen biologischen Eigenschaften. Es ist also zunächst nur ein Argument, daß die beiden Arten von Körperchen sich durch rote oder blaue Färbung bei Giemsalösung unterscheiden. Bei Methylgrün-pyroninfärbung nehmen die Körper, welche die übrigen Kennzeichen der giemsablauen Elemente hatten (1. Art), eine leuchtend rote Färbung an, während die andere Art (2. Art) das charakteristische Blau der Kernfärbung dieser Methode annahmen. Dies letztere betont übrigens auch *Morris*⁶⁾ in einer Arbeit über Jollykörper und ähnliches als charakteristisch. *Naegeli* gibt an, daß bei Körperchen der 1. Art ab und zu auch bei Giemsa eine rote Färbung auftritt, wenn sie ganz dicht dem Megaloblastenkern anliegen. Dies konnte ich nicht beobachten; nur bei Zelle 4 der Abbildungen fanden sich gegenüber der Kerneinbuchtung 2 sehr kleine leuchtendrote Pünktchen an der Grenze der Sichtbarkeit, wie wir sie sonst als Chromatinstäubchen kennen, daneben in Kernnähe 3 etwas größere blaue Partikel. In Zelle 1 hatten einige Teilchen zwischen den übrigen blauen einen helleren violetten Ton.

Als weiteres Unterscheidungsmerkmal ist anzugeben, daß wir in Übereinstimmung mit *Naegeli* die giemsablauen Art 1 nur in Megaloblasten sehen konnten. Diese waren teils polychromatisch, teils orthochromatisch. Die Kerne zeigten dabei regelmäßig deutlich pyknotische Teile, die ja bekanntlich auch einen bläulichen Farbton annehmen. Häufiger zeigte sich der Kernrand angeregt, und hier lagen dann in Kernnähe einzelne der beschriebenen Partikel, gleichsam ihre Abkunft vom Kern zeigend (Zelle 1 und 3). Im Gegensatz dazu kommen bekanntlich die Jollykörper auch besonders in den anderen roten Blutzellen, auch in kernlosen vor. Ferner war als sehr markanter Unterschied der giemsablauen gegen die Jollykörper entsprechend *Naegelis* Darstellung zu sehen, daß die ersten oft zu mehreren in charak-

teristischen kleinen Häufchen dicht nebeneinander liegen. Daß 3 Jollykörper wie in Zelle 5, allerdings weiter auseinander, in einer Zelle liegen, ist demgegenüber, wie bekannt, eine relative Seltenheit. Zelle 2 hat noch die interessante Besonderheit, daß in ihr außer 2 blauen Kernabschnürungen, welche die Farbe der dunkleren Partien des pyknotischen Kernes tragen, noch zarte basophile Tüpfelung um den Kern nachzuweisen war, die ein helleres Blau als die groben Teilchen hatte.

Es ist noch über die verschiedene Häufigkeit der untersuchten Elemente in den verschiedenen Zeiten des Krankheitsbildes, entsprechend den obengenannten 4 Untersuchungen zu berichten. Bei der 1. Untersuchung (13 Tage ante mortem) bedurfte es durchschnittlich etwa 2 Stunden Suchens, um eine Zelle mit giemsablauen Körperchen zu finden, die rote Art war noch erheblich seltener und wurde hier nur in einem einwandfreien Exemplar gesehen. Bei der 2. Untersuchung (7 Tage ante mortem) waren giemsablaue Körperchen etwa in $1/2$ Stunde zu finden, die roten waren erheblich seltener. In der 3. Untersuchung (Exitus) waren in wenigen Minuten giemsablaue Kernabschnürungen anzutreffen, rote etwa gleichviel. Im Knochenmark waren die Verhältnisse wie bei der 3. Untersuchung, die roten Jollykörper wohl etwas seltener. Im ganzen ist also zu sagen, daß beide Arten sich mit Verschlimmerung des Krankheitsbildes erheblich vermehrten, daß die zuerst besonders seltenen roten Jollykörper außerdem noch relativ bis zum Ende zunahmen. Im Knochenmark waren außerhalb der Zellen selten rote Teilchen zu sehen, die sich nicht von den roten Jollykörpern unterschieden, wahrscheinlich von den Zellen ausgestoßene derartige Kernbröckel. Dies letztere entspricht früheren Mitteilungen von Schmauch (1899), die allerdings Untersuchungen des Katzenbluts betreffen.

Wenn im vorigen charakteristische Unterschiede zwischen den beiden Arten von intraglobulären Partikeln dargestellt sind, so kann doch wohl an ihrer engen Verwandtschaft nicht gezweifelt werden. Beide sind nach allem Gesagten wohl sicher vom Kern abzuleiten, was bei den Jollykörpern der allgemeinen Anschauung entspricht. Beide Arten von Kernabschnürungen sind wohl als Zeichen einer besonders schweren Blutschädigung mit pathologischer Regeneration anzusehen, und hierbei Ausdruck der intracellulären Entkernung. Das gleichzeitige Auftreten von basophiler Granulierung mit blauen Kernabschnürungen in der beschriebenen Weise mag vielleicht einen Fingerzeig geben in der noch strittigen Frage [Ferrata, Pappenheim^{7, 8}), Naegeli, Landau⁹], ob diese Granulierung sich ebenfalls aus dem Kern herleitet oder plasmatischer Entstehung ist.

Jedenfalls besteht die theoretisch bemerkenswerte Tatsache, daß aus den Kernen der roten Blutkörperchen unterschiedlich gefärbte Teilchen

hervorgehen können. Auf die Deutung dieser Erscheinung soll nicht weiter eingegangen werden. Man mag daran denken, daß im Sinne von *Ferrata* das echte Chromatin sich zu Jollykörpern, das Parachromatin zu giemsablauen Kernabschnürungen und vielleicht auch zu basophilen Granulationen umwandelt; man mag auch mit *Pappenheim* statt von Parachromatin von Caryoplastin sprechen. Die endgültige theoretische Erklärung wird man den Fachhämatologen und weiteren Beobachtungen überlassen müssen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Schmauch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**, 201. — ²⁾ *Naegeli*, Fol. haematol. **5**, 525. — ³⁾ *Ferrata*, Fol. haematol. **9**, 253. — ⁴⁾ *Naegeli*, Blutkrankheiten usw. Verlag Springer, 4. Aufl. 1923. — ⁵⁾ *Curschmann*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 6. — ⁶⁾ *Morris*, The Arch. of Intern. med. Chicago, March 1909. — ⁷⁾ *Pappenheim*, Fol. haematol. **5**, 535. — ⁸⁾ *Pappenheim*, Fol. haematol. **9**, 302. — ⁹⁾ *Landau*, Fol. haematol. **5**, 530.