Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Charlottenburg-Westend. (Oberarzt: Dr. Werner Schultz.)

Ueber Vakuolenbildung in den Leukozyten bei symptomatischer Purpura.

(Zugleich ein Beitrag zur Leukozytenlehre Arneths.)

Von Dr. **Herbert Meyer-Estorf.**

Umfangreiche vakuoläre Degeneration der Leukozyten in vivo, zum Unterschied von ähnlichen Veränderungen in abgestorbenen Zellen, ist eine relativ seltene Erscheinung. Sie ist wiederholt bei myeloischer Leukämie beobachtet worden. Schleip gibt an, daß Vakuolen regelmäßig im Blute von sehr geschwächten und moribunden Personen kurz vor dem Tode auftreten.

Vor kurzem kam auf unserer Abteilung ein Fall mit sehr ausgedehnter vakuolärer Degeneration der Leukozyten zur Beobachtung. Die Krankengeschichte lautet auszugsweise: Marie J., vier Jahre alt. Anamnese: Eins von 19 Geschwistern an tuberkulöser Meningitis gestorben. Am 3. Juli noch völlig gesund. Am 4. Juli wollte das Kind morgens nicht aufstehen und fühlte sich heiß an. Einmal heftiges Erbrechen. Als Diphtherieverdacht dem Krankenhause überwiesen.

Befund am 4. Juli. 3 Uhr p. m.: Gut entwickeltes Kind. Befriedigender Ernährungszustand. Große Apathie. Pupillen eng, reaktionslos. Gesicht gerötet, an den Nasenflügelrändern etwas blutiges Sekret. Lippen trocken, kein Herpes. Zunge trocken, bräunlich belegt. Rachenorgane etwas gerötet, Tonsillen etwas geschwollen. Anguläre Drüsen kleinmandelgroß. An der Brust und an den Beinen einzelne hellrote Fleckchen von etwa Stecknadelkopfgröße. Lunge und Herz ohne Befund. Puls kaum fühlbar. Keine Nackenstarre, kein Kernig, kein

Babinski, Patellarreflexe lebhaft. Leib nicht druckempfindlich. Temperatur 39,5°, Puls 100. — 6½ Uhr p. m. Zahlreiche kleine Petechien, besonders an den unteren Extremitäten, am Gesäß, am Halse und an den Schultern. Große motorische Unruhe, Grimassieren, Zähneknirschen. Enorme Hyperalgesie der Haut und Muskulatur der Beine. Rückenstarre, kein Kernig, kein Babinski. Lumbalpunktion: Druck 150 mm. Punktat wasserklar, bakteriologisch steril. Nonne-Apelt negativ. Im Zentrifugat ein (!) polymorphkerniger Leukozyt. — 5. Juli. Klonische, besonders linksseitige Krämpfe. Wiederholtes heftiges Erbrechen. Opisthotonus, Strabismus, Zähneknirschen. Beginnender Herpes labialis. Augenhintergrund ohne Befund. Hautblutungen an Zahl und Größe vermehrt. Untere Extremitäten zyanotisch. Blut: Leukozyten 18000, Plättchen 25000 (normal 200000—300000), 80% Neutrophile, 3% Lymphozyten, 17% Monozyten, keine Eosinophilen. Zahlreiche Vakuolen in den polynukleären Leukozyten, zum Teil auch in den Lymphozyten und Monozyten. Blutungszeit nach Duke: 4½ Minuten, also normal. Nadelstichprobe von C. Koch ergibt keine Blutungen an den Stichstellen. Perkussionshammerschlag auf das Sternum ruft keine lokale Blutung hervor. Gegen Mittag Exitus.

Obduktionsprotokoll: Kleines, kräftiges Kind in ganz gutem Ernährungszustande. Auf der rechten Brustseite, am Bauch, am Rücken und an den Beinen etwa stecknadelkopfgroße bis bohnen große Blutungen. Herz: ohne Befund. Im linken Unterlappen eine herdförmige, luftleere, etwas über die Schnittfläche erhabene, infiltrierte Stelle. In den Bronchien eitrig-schleimiges Sekret. Rechte Lunge: ohne Befund, Hilusdrüsen: ohne Befund, Halsorgane: ohne Befund. Gaumenmandeln von normaler Größe, in der linken ein alter Pfropf. Die Rachenmandel ist groß, zerklüftet, makroskopisch ohne Befund. Die Nase enthält viel schleimig-eitriges Sekret, die Schleimhaut ist erheblich geschwollen. Milz groß, die Follikel sehr deutlich. Im Zölkum einige kleine, quergestellte Geschwüre. Auf dem Durchschnitt der Leber sieht man die Peripherie der Azini gelb gefärbt, vereinzelte Stellen an der Oberfläche anämisch. Nieren blutreich, sonst makroskopisch ohne Befund. Die Mesenteriallymphdrüsen stark geschwollen, einige im Innern etwas erweicht.

Das Gehirn ist sehr stark geschwollen. An der Konvexität sind die Sulci größtenteils mit gelbem Eiter gefüllt. Die weiche Hirnhaut ist sehr blutreich. In den Ventrikeln etwas leicht getrübbte Flüssigkeit. An der Basis keine Veränderungen. Auch im Rückenmarkskanal findet sich Trübung der weichen Häute und Eiteransammlung. Im Bereiche des Lendenmarkes blutige Durchtränkung der Häute.

Mikroskopisch: An den Schnitten von Milz, Leber, Niere keine besonderen Veränderungen. An Schnitten vom Darne in einem Payerschen Haufen eine oberflächliche Nekrose.

Anatomische Diagnose: Rhinitis, Bronchitis, Pneumonia lobularis circumscripta. Leptomeningitis purulenta.

Es handelte sich also um Meningitis cerebrosppinalis, vermutlich epidemica. Für diese Diagnose sprach der akute Verlauf, der Herpes labialis und der Sitz des Eiters an der Konvexität. Merkwürdig war, daß das Ergebnis der Lumbalpunktion völlig negativ war. Die bakteriologische Verarbeitung des Obduktionsmaterials war ebenfalls erfolglos, doch ist zu bemerken, daß die Obduktion zwei Tage nach dem Tode stattfand.

Von dem Blutbild ist zu erwähnen, daß die Vakuolen sehr klein waren, ihr Durchmesser betrug $\frac{1}{11}$ — $\frac{1}{15}$ des Zelldurchmessers. Sie waren teils in Reihen am Zellrande angeordnet, teils ganz regellos im Protoplasma verteilt. Bis zu 30 Vakuolen in einer Zelle waren zu zählen. Azurophile Einschlüsse in den Vakuolen, wie sie bei Leukämie beschrieben wurden, konnten nicht gesehen werden. Die Vakuolen traten bei Färbung nach May-Grünwald bei weitem deutlicher hervor als bei den Färbungen nach Giemsa und Pappenheim, ferner bei schwächerer Färbung deutlicher als bei stärkerer.

Die Vakuolenbildung scheint nun ein geeignetes pathologisch-histologisches Kriterium zu sein, um das Reifungsstadium einer Zelle festzustellen. Bei der Auszählung des neutrophilen Blutbildes von Arneth ergaben sich Beziehungen zwischen der Vakuolisierungshäufigkeit und den einzelnen Zellklassen.

Arneth teilt bekanntlich die Neutrophilen nach rein morphologischen Gesichtspunkten auf Grund ihrer Kernbeschaffenheit in fünf Klassen: 1. Klasse: Neutrophile mit einem Kern. Unterabteilungen: a) Myelozyten (runde und ovoide Kerne) — M-Zellen; b) Zellen mit wenig eingebuchtetem plumpen Kern — W-Zellen; c) Zellen mit tiefer eingebuchtetem Kern — T-Zellen. 2. Klasse: Neutrophile mit zwei Kernabschnitten. 3. Klasse: Neutrophile mit drei Kernabschnitten. 4. Klasse: Neutrophile mit vier Kernabschnitten. 5. Klasse: Neutrophile mit fünf und mehr Kernabschnitten.

Die Kernabschnitte weisen entweder runde oder mehr schlingenartige Formen auf und sind durch feine Fadenbrücken miteinander verbunden. Die T-Zellen werden noch in Ta- und Tb-Zellen geschieden. Letztere haben einen ungemein lang ausgezogenen, schmalen, vielfach eingekerbten Kern.

Arneth kam zu dem Schluß, daß mit jeder höheren Klasse eine Alterszunahme stattfindet. Bei vielen Infektions- und Blutkrankheiten verschiebt sich nun das Blutbild in dem Sinne, daß die Zellen der linksstehenden, niederen Klassen eine relative

Zunahme erfahren, die auch bei fehlender Erhöhung der Leukozytenzahl eine erhöhte Tätigkeit des neutrophilen Systems dokumentiert. Das nennt Arneth „Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links“. Sie kommt zustande durch vermehrten Untergang von in der Alterung vorgeschrittenen Zellen. Die Auszählung des neutrophilen Blutbildes ergab in unserem Falle außer einer starken Verschiebung nach links einen mit zunehmender Höhe der Klasse zunehmenden Gehalt an Vakuolen. Gezählt wurden 1000 Zellen. Tabellarisch stellt sich das neutrophile Blutbild folgendermaßen dar:

I. Klasse			II. Klasse	III. Klasse	IV. Klasse	V. Klasse
M.	W.	T.				
Normal						
—	0,3 %	5 %	35 %	41 %	17 %	2 %
Im Falle Marie J.						
0,4 %	11,2 %	60,6 %	18,2 %	8,4 %	1,2 %	—
Vakuolär degeneriert waren in den einzelnen Klassen						
—	3,6 %	21,8 %	57,4 %	76,1 %	100 %	—

Dieser Befund spricht sehr für die prinzipielle Richtigkeit der Arnethschen Klassifizierung, und wir hätten demnach ein Zusammengehen von Zellkernalterung und vakuolärer Protoplasma degeneration.

Gegen einen Teil der Arnethschen Anschauungen hat sich Schilling-Torgau gewandt. Er lehnt die zunehmende Alterung der Zellen mit zunehmender Höhe der Klasse ab, zieht deshalb die Zellen der zweiten bis fünften Klasse Arneths in eine Kategorie „Segmentkernige“ zusammen und bestreitet auch, daß die Zellen der ersten Klasse nur Jugendformen seien. Nach seiner Ansicht sind in den T-Zellen jugendliche und „degenerative“ Zellformen zusammengewürfelt. Diejenigen Zellen der T-Klasse Arneths, die einen langgestreckten, stabförmigen Kern ohne Segment besitzen, nennt er „Stabkernige“ und teilt diese wiederum in jugendliche oder regenerative und in degenerative ein. Letztere haben zerfließliche, pyknotische Kerne, ihre Kernform ist „dünn und dürrückig“, „der ganze Kernstab ist nicht einfach nieren- oder wurstförmig, sondern häufig mit Auswüchsen und bizarren Windungen versehen“. Bei der Verschiebung des Arnethschen Blutbildes nach links können nun entweder die „Jugendlichen“ die Träger der Verschiebung sein = regenerative Verschiebung, oder die „degenerativ Stabkernigen“ = degenerative Verschiebung. Dementsprechend teilt Schilling die Krankheiten mit Verschiebung des Blutbildes in solche, in denen die Neutrophilen 1. degenerativ oder pathologisch affiziert sind, 2. gleichzeitig regenerativ und pathologisch, 3. vorzugsweise regenerativ sind. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt er dazu, die Verschiebung bei den septischen Erkrankungen als gleichzeitig regenerativ und pathologisch, die Verschiebung bei agonalen Sepsisfällen als vorzugsweise regenerativ zu bezeichnen. Wir unterlassen es, die allgemeine Richtigkeit dieser Behauptung einer Kritik zu unterwerfen, und wollen uns auf die Ergebnisse unseres Falles konzentrieren. Um der Frage näherzutreten, ob wirklich die „degenerativ Stabkernigen“ sich als Zellen von ausgesprochenem degenerativen Charakter aus der organischen Reihenfolge der Arnethschen Zellklassen abtrennen lassen, haben wir bei der Auszählung der vakuolär degenerierten Zellen von den T-Zellen die „degenerativ Stabkernigen“ unter genauer Beobachtung der Schillingschen Kriterien zu trennen gesucht. Bei der Auswahl spielt natürlich eine stark subjektive Komponente mit, je nachdem der Untersucher die Zellen absondert, in denen die Kriterien sich häufen bzw. nur zum Teil vorhanden sind. Bei dem ausgesprochen degenerativen Charakter, den ihnen Schilling zuschreibt, hätte der Prozentsatz der vakuolär degenerierten unter ihnen den aller anderen Zellklassen übertreffen müssen. Das war keineswegs der Fall. Von den T-Zellen waren 61% degenerativ Stabkernige nach Schilling, 39% einfach Stabkernige; von ersteren waren 40% von der Vakuolenbildung befallen, von den übrigen T-Zellen 10%. Da von der zweiten Klasse 57,4% Vakuolenbildung aufwiesen, fügt sich die Prozentzahl von 40% zwanglos in die Reihe der Prozentzahlen der übrigen Klassen ein.

Ferner war festzustellen, daß auch die Zellen aller übrigen Klassen Exemplare umfassen, von denen die Kriterien der sogenannten „degenerativ Stabkernigen“ zu ermitteln sind. Man sieht die netzstreifige Struktur weniger übersichtlich und schön angeordnet, die dunkleren Teile auf Kosten der helleren näher aneinander gerückt, sodaß die einzelnen Teile des gegliederten Kernes hyperchromatisch erscheinen. Man findet sogar hier und da eine M-Zelle, deren Kern auffallend pyknotisch ist, mit vakuolärer Protoplasma degeneration.

Wir können also konstatieren, daß die Zellkerncharaktere, die Schilling seinen degenerativ Stabkernigen vindiziert, auch in den übrigen Klassen Arneths angetroffen werden. Wir haben daher keinen Grund, den Stabkernigen mit diesen Kriterien eine Sonderstellung einzuräumen, sondern erblicken in ihnen in erster Linie den Ausdruck einer vorgeschrittenen Zellalterung. Von diesem Gesichtspunkt aus wäre allerdings zuzugeben, daß ein Teil der Tb-Zellen (um die Arnethsche Bezeichnung zu gebrauchen) gleichaltrig sein kann mit Zellen höherer Klassen. Wir geben also Schilling recht, wenn wir in einem Teil der Stabkernigen mehr vorgerückte Entwicklungs-

stadien sehen, als der Teilung ihres Kernstabes entspricht, entkleiden aber die strittigen Kernformen ihres angeblich lediglich für die eine Arneth-Klasse spezifischen Charakters. Da aber in der Klassifizierung Arneths die lückenlose Einreihung der Stabkernigen Schillings ohne Unterbrechung der Kontinuität jenes Schemas möglich ist, so sehen wir in unserem Ergebnis den geradezu klassischen Beweis der Richtigkeit der ursprünglichen Arnethschen Auffassung.

Auf das Zusammentreffen von Vakuolenbildung in den Leukozyten und symptomatischer Purpura hat zuerst W. Schultz hingewiesen. Zwei der drei bekannt gewordenen Fälle betreffen ebenfalls Meningitis cerebrospinalis epidemica, der Fall von Glanzmann und der Fall von Ueber. W. Schultz erwähnt ferner kurz einen Fall von Vakuolenbildung bei Endocarditis verrucosa mit Purpura.

Literatur. Schiepl, Atlas der Blutkrankheiten 1907. — Glanzmann, Jb. f. Kinderhik. 83. 1916 H. 4 u. 5. — Ueber, M. Kl. 1915 Nr. 7. — W. Schultz, Die Purpuraerkrankungen, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhik. 16. 1919. — Arneth, Diagnose u. Therapie der Anämien 1907. — Derselbe, Die neutrophilen Leukozyten u. ihr Blutbild, Beitr. z. Klin. d. Infekt. Krkh. 1912. — Schilling-Torgau, Kritik der Arnethschen Lehre von der Verschiebung des leukozytären Blutbildes und Wertung ihrer klinischen Anwendbarkeit. Fol. haem. 12. 1911. — Derselbe, Ueber die „Stabkernigen“ (Neutrophilen) bei der „regenerativen“ und „degenerativen“ Verschiebung des neutrophilen Blutbildes. Fol. haem. 13. 1912, 1. Teil.