Aus der Chirurgischen Klinik der Universität in Bonn.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Garré.)

Ueber den Wert des Pinkusschen Zeichens, ein Beitrag zur hämatologischen Diagnostik.

Von Dr. Erich Fabian, früherem Assistenzarzt.

Unter dem Pinkusschen Zeichen versteht die Hämatologie den Befund einer relativen Lymphozytose im Blute, d. h. eine qualitative Blutveränderung derart, daß bei normaler Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen die Lymphozyten, die gewöhnlich nur 22—25 % ausmachen, in einem viel höheren Prozentsatze vorhanden sind; dabei ist der Gehalt des Blutes an polymorphkernigen Leukozyten in gleichem Maße herabgesetzt.

Pinkus (1) sah diese Blutveränderung als charakteristisch für die rein hyperplastische Pseudoleukämie — wir ziehen dafür den Namen der „Aleukämie“ vor — an.¹⁾ Heute stehen noch einige Hämatologen auf einem ähnlichen Standpunkte, ich zitiere nur Naegeli (2) und Schur (3).

Naegeli hält die relative Lymphozytose für die wichtigste Erscheinung des Blutbefundes bei dieser Krankheit. In der Mehrzahl der Fälle sei sie vorhanden. Leider sei sie in einzelnen Beobachtungen dauernd oder vorübergehend nicht deutlich genug, wodurch natürlich die Diagnose schwierig oder unmöglich werde. Gar nicht selten betragen die Lymphozytenwerte aber 70—80—90% bei 5000—10 000 Leukozytengesamtzahl. An anderer Stelle nennt er das Pinkussche Symptom eine theoretisch und oft auch diagnostisch ungemein wichtige Tatsache; allerdings müssen weitere Befunde gesammelt und aufs sorgfältigste studiert werden, um das Problem einer Lösung entgegenzuführen.

Nach Schur (3) „spricht sehr hochgradige relative Lymphozytose unbedingt für reine Drüsenhyperplasie, chronisch fehlende Lymphozytose unbedingt dagegen“.

Eichhorst (4) ist der Ansicht, daß in dieser Frage noch ausgedehntere Erfahrungen nötig sind. Sahli (5) behauptet, daß bei der sogenannten relativen Lymphozytose die Lymphozyten auch absolut vermehrt sind, deshalb sei nicht die relative, sondern die, wenn auch geringgradige absolute Vermehrung der Lymphozyten als charakteristisch hinzustellen, man könne dann von einem sublymphämischen Blutbefunde sprechen.

Andere Forscher dagegen haben den von Pinkus eingenommenen Standpunkt verlassen.

So bestreitet Pappenheim, (6) vornehmlich wohl auf Grund der Beobachtungen von Nowak (7) und Hess (8), die diagnostische Bedeutung des Zeichens: die hyperplastische Aleukämie zeige entweder keinerlei Blutveränderung oder eine bloß relative Lymphozytose. Zum Teil möge sie durch dieses Verhalten von den Granulomatosen, die bis-

1) Nach Naegeli hat Ortner schon 1890 darauf aufmerksam gemacht (17).

weilen mit Polynukleose¹⁾ einhergehen, differieren. Aber auch die Granulomatosen, besonders die tuberkulösen (undluetischen), weisen unter Umständen Lymphozytose auf, und ganz so wie die hyperplastische Aleukämie könne in dieser Hinsicht die aleukämische Lymphosarkomatose verlaufen.

Gehen wir der von Pappenheim oft erwähnten Beobachtung von Nowak (7) nach, so handelt es sich bei ihm um eine generalisierte Lymphdrüsenkrankung mit Beteiligung der Milz bei Freibleiben des Knochenmarkes.

Der Blutbefund war der einer relativen und absoluten Eosinophilie (16–24%), zuletzt der einer Neutrophilie. Lymphosarkomatose und Drüsentuberkulose wurden ausgeschlossen, aber zu dem Bilde einer hyperplastischen Pseudoleukämie stimmte der Mangel der relativen Lymphozytose nicht. Naegeli (2), der den Fall in seinem Literaturverzeichnis beim Granulom anführt, scheint geneigt zu sein, ihn doch der Tuberkulose zuzurechnen. Nowak selbst schließt aus seinen Befunden, daß die relative Lymphozytose kein konstantes Symptom der „wirklichen“ Pseudoleukämie ist, daß der Leukozytenbefund dabei keine charakteristischen Merkmale besitzt.

Ich selbst bin auf die Bedeutung des Pinkusschen Zeichens aufmerksam geworden durch Blutuntersuchungen, die ich anstellte, um eine bessere Differentialdiagnose klinisch unklarer Lymphdrüsenkrankungen zu erreichen (9). In Verfolg dieser Bestrebungen, die in gewissem Sinne, allerdings unbewußt, an Untersuchungen von Hess (8) anknüpften, bin ich nun einmal zu einem höchst merkwürdigen Ergebnisse gelangt, das ich hier mitteilen möchte.

Es betraf einen Fall von Lymphomata colli bei einem 66 jährigen Manne, die in einem halben Jahre entstanden sein sollten.

Sie reichten links nach oben bis zum Ohrfläppchen, nach vorn bis zum Kieferwinkel, nach unten seitlich bis zur Schulter und Clavicula. Es waren mehrere haselnuß- bis hühnereigroße Knoten von mäßig harter Konsistenz, auf der Unterlage und gegeneinander verschieblich. Rechts fühlte man nur eine etwa haselnußgroße, daneben ein paar kleinere bohnen große Drüsen. In axilla und inguine keine deutliche Drüsenvergrößerung. Milz nicht palpabel. Tonsillen ohne Besonderheit.

Die Blutuntersuchung ergab:

Erythrozyten	4 720 000
Leukozyten	5 600
Hämoglobin	70%

Qualitativ: 48 $\frac{2}{3}$ % polynukleäre neutrophile Leukozyten,
1 $\frac{1}{3}$ % polynukleäre eosinophile Leukozyten,
 $\frac{2}{3}$ % Mastzellen,
49 $\frac{1}{3}$ % Lymphozyten, davon 16% kleine, 15 $\frac{1}{3}$ % mittelgroße und 18% große Lymphozyten.

Ich war geneigt, auf Grund dieses Blutbildes, das durch eine deutliche relative Lymphozytose ausgezeichnet war, gemäß der von Pinkus aufgestellten Regel eine in der Entwicklung begriffene hyperplastische Aleukämie anzunehmen, die klinisch vorerst nur in den Halslymphomen lokalisiert war. Herr Geheimrat Garrè dagegen, der eine Drüse für erweicht hielt, sprach sich für Tuberkulose aus.

Daraufhin wurde die erweichte Drüse inzidiert; sie bestand aus käsigen Massen. Außerdem Probeexzision einer anderen, nicht erweichten Drüse: die histologische Untersuchung ergab Tuberkulose.

Einige Tage später Exzision der tuberkulösen Lymphome (Dr. Makkas), die stark untereinander und mit der Umgebung verwachsen waren. Außer den großen eine ganze Menge kleiner Drüsen. Eine Drüse war mit der Vena jugularis so fest verbacken, daß eine Lösung nicht gelang und eine Schale aus der Drüsenkapsel an der Vene gelassen werden mußte. Die großen Drüsen alle verkäst.

Weitere Blutbefunde:

1. April (am Tage vor der Operation):

Erythrozyten	4 608 000
Leukozyten	8 430
53% polynukleäre neutrophile Leukozyten,	
0,5% polynukleäre eosinophile Leukozyten,	
46,5% Lymphozyten, davon 20% kleine, 7% mittelgroße und	
19,5% große Lymphozyten.	

4. April (zwei Tage nach der Operation);

55,8% polynukleäre neutrophile Leukozyten,	
1% polynukleäre eosinophile Leukozyten,	
43,2% Lymphozyten, davon 15% kleine, 11,6% mittelgroße	
und 16,6% große Lymphozyten.	

¹⁾ = Leukozytose der polymorphkernigen Neutrophilen.

14. April (zwei Tage vor seiner Entlassung aus der Klinik):

7570 Leukozyten,	
40,5% polynukleäre neutrophile Leukozyten,	
1,5% polynukleäre eosinophile Leukozyten,	
57,5% Lymphozyten, davon 25% kleine, 27% mittelgroße	
und 5,5% große Lymphozyten.	

Also beständige, mäßig schwankende relative Lymphozytose (43,2 bis 57,5%).

Das Gegenstück zu dieser Beobachtung bildete ein Fall von Lymphomata colli bei einem 21 jährigen Mädchen, in dem Herr Geheimrat Garrè mit der Möglichkeit eines malignen Lymphoms (Billroth) = malignen Granuloms (Kundrat-Benda) rechnete. Von anderer Seite war an einen Parotistumor gedacht worden.

Der Tumor war handtellergroß, lag vor, unter und hinter dem linken Ohre, flach, mit deutlicher Knötchenbildung, ohne Fluktuation.

Hier hatte die Blutuntersuchung ein völlig negatives Ergebnis; die beim Granulom so häufige Leukozytose der polymorphkernigen Neutrophilen fehlte jedenfalls, auch sonst keine Abweichung. Die Diagnose blieb also in suspenso.

Die mikroskopische Untersuchung einer Probeexzision ergab Tuberkulose, und zwar die Schüppelsche hyperplastische, nicht verkäsende Form. —

Auf Grund dieser beiden völlig entgegengesetzten Erfahrungen habe ich in fünf weiteren Fällen von tuberkulösen Halslymphomen (histologisch meist die Schüppelsche Form = Zieglers großzellige Hyperplasie = diffuse Epitheloidzellentuberkulose) Blutbefunde erhoben, die aber ohne jede Besonderheit waren, was mit den Untersuchungen von Hess (8), den einzigen, die mir aus der Literatur über diesen Punkt bekannt geworden sind, übereinstimmt: er fand in sieben durch Obduktion oder Probeexzision sicher gestellten Fällen von Lymphdrüsentuberkulose bezüglich der Leukozytengesamtzahl fast durchweg, bezüglich des relativen Verhältnisses der einzelnen Leukozytenarten meist normale Werte, in einzelnen Fällen allerdings eine Vermehrung der großen mononukleären Zellen Ehrlichs (einmal 10%, einmal schwankend zwischen 14 und 27%).

Naegeli (2) erwähnt in seinem Lehrbuche nur, daß man bei den abszedierenden Formen der Lymphdrüsentuberkulose leichte Leukozytosen und bei ausgedehnter mediastinaler und retroperitonealer Lymphdrüsentuberkulose vielfach sehr starke einseitige Verminderung der Lymphozyten treffe.

Dagegen erzählte mir Herr Dr. Crescenzi, damals Volontärarzt der Klinik, früher Assistent von Prof. Banti (Florenz), der den ersterwähnten Fall mit mir beobachtete und untersuchte, daß er sich erinnere, schon manchmal bei ganz verschiedenartigen tuberkulösen Affektionen relative Lymphozytosen gefunden zu haben.

Bei Sahli (5), der einige Angaben über das Verhalten des Blutes bei chronischer Tuberkulose macht, ist nur eine eventuelle Verminderung der Lymphozyten notiert.

Nach den in der Literatur niedergelegten, recht spärlichen Blutbefunden zu urteilen, handelt es sich also in unserer ersten Beobachtung um eine ganz ungewöhnliche Ausnahme. Es fällt sehr schwer, in jenem Falle eine befriedigende Erklärung für das Auftreten der relativen Lymphozytose des Blutes, die nach der Exstirpation der ausgedehnten linkseitigen Halslymphome noch fortbestand und bei der Entlassung des Patienten aus der Klinik (zwölf Tage später) noch vorhanden war, zu geben. Einzig eine Reizung der rechtseitigen Lymphdrüsen durch die hier klinisch anscheinend im ersten Beginne befindliche Lymphdrüsentuberkulose käme in Frage.

Interessant ist in bezug auf unsere beiden Erfahrungen die Bemerkung Hirschfelds (10), daß mit der wahren Pseudoleukämie, also unserer hyperplastischen Aleukämie, überhaupt nur die nicht ulzerierten tuberkulösen Drüsenaffektionen universeller Ausbreitung und die sogenannten malignen Granulome, also Billroths maligne Lymphome, verwechselt werden könnten.

Ich weiche von Hirschfeld — und es ist das gerade für den Chirurgen wichtig — nur insofern ab, als ich für die klinische Diagnose nicht einen so großen Nachdruck auf die universelle Ausbreitung lege; es kommen vielmehr die gleichen

differentialdiagnostischen Erwägungen oft genug auch bei soliden Tumoren in Betracht (9). Denn der pathologische Anatom macht bei der Untersuchung von Probeexzisionen angeblich isolierter lokalisierter Tumoren und der Verfolgung solcher Krankheitsfälle bis zur Obduktion garnicht so selten die Erfahrung, daß sich mit der Zeit daraus eine regelrechte generalisierte Affektion entwickelt. Ich kann hier an zwei eigene Beobachtungen erinnern, die diesen Verlauf zeigten, eine myeloische Chloroleukämie¹⁾ (11) und eine maligne Granulomatosis²⁾ (12).

Kehren wir nach dieser kurzen Abschweifung zu unserem Thema zurück, so müssen wir uns zu der Ansicht bekennen, daß die diagnostische Bedeutung des Pinkusschen Symptoms durch unsere höchst merkwürdige Beobachtung eine Einschränkung erfährt. Aber auch sonst ist die relative Lymphozytose neuerdings bei einigen Krankheiten nachgewiesen worden, die zur hyperplastischen Aleukämie keine oder wenigstens noch keine klare Beziehung haben, nämlich einmal beim Morbus Banti [Pribram (13)] und dann beim Morbus Basedowii [Kocher (14), Erich Meyer³⁾ (15)], der ja, wie bekannt, zuweilen mit einem Status lymphaticus kombiniert ist, außerdem in einigen wenigen Fällen beim malignen Granulom (z. B. Reed (16)).

Weiter kennen wir die relative Lymphozytose als physiologische im Kindesalter, sodaß hier ihre diagnostische Verwertung ganz besonders diffizil ist. Eine konstante Erscheinung ist sie ferner nach der Exstirpation der Milz; nur fällt, wie ich mich an einem jüngst in der Bonner chirurgischen Klinik von Herrn Dr. Bayer untersuchten Falle überzeugen konnte, bei ihr das völlige Ueberwiegen der kleinen Lymphozyten und die geringe Zahl großer Elemente auf.

Ich möchte glauben, daß man bei der relativen Lymphozytose noch weitere, feinere Unterschiede machen muß, je nachdem ob die Vermehrung dem physiologischen Verhältnis an kleinen und großen Lymphozyten entsprechend ist, oder ob die mittleren und großen Formen abnorm reichlich vorhanden sind; zudem muß auch, was Naegeli schon betont hat, ganz besonders scharf auf das Vorkommen atypischer (Riederscher) Zellen geachtet werden.

Aus alledem ersehen wir, daß die relative Lymphozytose nicht als pathognomonisch für die hyperplastische Aleukämie aufgefaßt werden darf; sie ist der Ausdruck einer Lymphdrüsenreizung, die durch recht verschiedene Prozesse ausgelöst werden kann, aber sie läßt dementsprechend auch noch feinere Unterschiede erkennen, durch deren Würdigung vielleicht in der diagnostischen Verwertung des Symptoms weitere Fortschritte zu erzielen sind. Und außerdem besteht eine Untrüglichkeit der Symptome in der Hämatologie ebensowenig wie in den andern biologischen Wissenschaften. — Trotz der aufgezählten Einschränkungen besteht also kein Grund, das Pinkussche Symptom völlig fallen zu lassen; wir werden uns aber über seinen diagnostischen Wert erst bindend äußern können, wenn es an zahlreichen Fällen weiter geprüft ist. Auch hier hat die Blutuntersuchung Einschränkungen und Ausnahmen, wie alle Laboratoriumsverfahren, mit in Kauf zu nehmen (18).

Zusammenfassung. Das sogenannte Pinkussche Symptom (Auftreten einer relativen Lymphozytose im Blut) ist zwar kein untrügliches Zeichen der hyperplastischen Aleukämie (echten Pseudoleukämie), denn:

es kann einmal bei ihr fehlen,

zum andern findet es sich auch bei verschiedenen anderen Prozessen (Morbus Basedowii, Morbus Banti, malignes Granulom, tuberkulöse Lymphome, nach Milzexstirpation, endlich physiologisch im Kindesalter), die entweder mit der Aleu-

kämie nichts zu tun haben oder mit ihr (vorläufig wenigstens) in einer losen Verbindung stehen (wie der Status lymphaticus bei Morbus Basedowii).

Trotzdem aber braucht man bei Kenntnis der in Frage kommenden Möglichkeiten durchaus nicht auf seine diagnostische Verwertung zu verzichten, nur muß man sich durch fortlaufende Untersuchungen und durch bessere Beachtung der einzelnen Lymphozytenformen ein Urteil bilden und darf ihm nicht ohne weiteres ausschlaggebende Bedeutung beimessen.

Literatur: 1. Pinkus, Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie, 1901, Bd. 8. — 2. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1907. — 3. Schur, Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 5. — 4. Eichhorst, Handbuch der Speziellen Pathologie und Therapie 1909, Bd. 4. — 5. Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden 1909. — 6. Pappenheim, Folia haematologica an vielen Orten, besonders 1909, Bd. 7, H. 5 u. 7. — 7. Nowak, Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 16. — 8. Hess, Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 44. — 9. Fabian, Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 51. — 10. Hirschfeld, Begriff der Pseudoleukämie in ihrer Beziehung zur Leukämie, Folia haematologica 1909, Bd. 7, S. 278. — 11. Fabian, Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie 1908, Bd. 43. — 12. Derselbe, Archiv für klinische Chirurgie 1909, Bd. 91. — 13. Pribram, Prager medizinische Wochenschrift 1902, No. 9 (zitirt nach Eichhorst und Naegeli). — 14. Kocher, Archiv für klinische Chirurgie 1908, Bd. 87. — 15. Erich Meyer, Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 37, S. 1906. — 16. Reed, John Hopkins Hospit. Rev. 1902, Vol. 10. — 17. Ortner, Wiener klinische Wochenschrift 1890, S. 677. — 18. Sondern, Ueber Blutuntersuchungen bei chirurgischen Erkrankungen. XVI. Internationaler Aerztekongreß in Budapest 1909. (Referat, Münchener medizinische Wochenschrift 1909, S. 1973.)

¹⁾ Mit der Diagnose Struma maligna in die Klinik geschickt. Klinische Diagnose im ersten Monate der Behandlung: Lymphomata colli tuberculosa. Histologische Diagnose einer Probeexzision: Lymphdrüsensarkom. — ²⁾ Lymphomata inguinalia lange Zeit das einzige Symptom einer generalisierten Affektion, in den andern Regionen klinisch zu der Zeit noch nichts nachweisbar. Eine universelle Affektion braucht sich eben klinisch durchaus nicht von vornherein als solche zu manifestieren. — ³⁾ Ich habe sie in zwei daraufhin untersuchten Fällen von Morbus Basedowii nicht nachweisen können.