

Das Blutbild bei Fleckfieber und seine praktische Bedeutung.

Von Dr. Friedrich Schiff,

Assistenzarzt d. R., kommandiert nach der Türkei.

(Schluß aus Nr. 38.)

Die Kurve der typischen Lymphozyten insgesamt verhält sich naturgemäß annähernd reziprok zu der der Granulozyten. Recht

regelmäßig ist eine relative Vermehrung der Lymphozyten am Ende der ersten Woche, anscheinend im Anschluß an den Ausbruch des Exanthems, und eine zweite zur Zeit der Entfieberung. Diese zweite kann unmittelbar in die oft vorhandene Rekonvaleszenzlymphozytose überleiten.

Im übrigen verläuft die Kurve der Lymphozyten nicht minder unregelmäßig wie die der Granulozyten.

4. Große Mononukleäre. In dem erwähnten Fall 1 sowie in einem zweiten Fall, der noch in den ersten 24 Stunden untersucht werden konnte, fanden sich 28% bzw. 27% große Mononukleäre; tags darauf war ihre Prozentzahl auf 10% gesunken. Diese Zellen waren morphologisch typische große Mononukleäre. Es wäre von Interesse, an einem größeren Material festzustellen, ob dieser auffällige Befund häufiger oder regelmäßiger im allerersten Beginn und in der Inkubation anzutreffen ist.

Im weiteren Verlaufe der Krankheit besteht zunächst eine mäßige Vermehrung der Mononukleären, nur in manchen Fällen an einzelnen Tagen eine stärkere Vermehrung, wobei auch atypische große Mononukleäre auftreten.

Bald nach dem Ausbruch des Exanthems tritt oft eine sehr starke große Mononukleose auf.

In einer Anzahl von Fällen hält sich die Prozentzahl der großen Mononukleären acht Tage und länger ununterbrochen auf einer Höhe von etwa 30%. Fig. 9 stellt einen solchen Fall dar.

In einem anderen Teil der Fälle besteht wenigstens an einzelnen Tagen eine sehr starke große Mononukleose. Unter 28 fortlaufend untersuchten Fällen wurden bei 17 mindestens an einem Tage mehr als 20% große Mononukleäre gezählt. Von 18 anderen nur einmal untersuchten Fällen hatten 8 mehr als 20% große Mononukleäre.

Diese Vermehrung der großen Mononukleären gibt einen wesentlichen Zug ab in dem für viele Fälle des späteren Stadiums typischen Blutbild. Weiter gehört zu diesem typischen Blutbild relative Neutropenie, Vermehrung der Gesamtzahl und das Auftreten zahlreicher atypischer einkerniger Zellen.

5. Atypische Zellen. Die atypischen Zellen, die bei Fleckfieber oft in der zweiten Hälfte der Krankheit das Bild geradezu beherrschen, gehören anscheinend zu derselben Gruppe wie die vielumstrittenen einkernigen Zellen, die bei Pocken beschrieben sind. Ein Teil dieser Zellen kann als zu den Lymphozyten gehörend aufgefaßt werden.

Hierhin möchte ich die Türkschen Reizformen und die Plasmazellen stellen. Beide Zellformen zusammengekommen finden sich erst im fortgeschrittenen Stadium, kaum vor dem Auftreten des Exanthems, in der Mehrzahl der Fälle nur in geringer Anzahl etwa von 1—3%, in anderen bis zu 10%. Die Reizformen fallen oft durch ihre außerordentliche Größe auf.

Ferner rechne ich hierher diejenigen großen Zellen mit tiefblauem Protoplasma, die man nicht ganz selten am Ende der Krankheit im Teilungszustande findet.

Unter 31 fortlaufend untersuchten Fällen waren bei 7 Fällen solche Mitosen nachweisbar, ohne daß etwa längere Zeit gründlich darauf untersucht worden war. Verschiedene dieser Fälle hatten Mitosen an mehreren Tagen hintereinander. Immer wurden sie erst in den letzten Tagen der Kontinua oder sogar erst nach der Entfieberung gefunden, niemals vor dem neunten Krankheitstage.

Neben diesen Zellen finden sich in manchen Fällen andere, die man als atypische, aber unbestreitbare große Mononukleäre auffassen wird.

Außerdem aber treten Formen auf, über deren Natur Meinungsverschiedenheiten ebenso leicht möglich sind wie über einen Teil der großen Zellen bei den Pocken, wo eigentlich jeder Autor, der dieser Frage nahegetreten ist, ein anderes Urteil abgegeben hat.

Die für diese Zellen von V. Schilling¹⁾ vorläufig ausgesprochene Annahme einer „eigenen Entwicklung und Aussonderung von irgendwelchen lymphoiden Endothel- oder Perithelzellen“ gewinnt einen ganz bestimmten Sinn durch die in der allerletzten Zeit von pathologisch-anatomischer Seite erhobenen Befunde über Veränderungen der kleinsten Gefäße bei Flecktyphus. Bekanntlich sind diese Veränderungen an zwei Stellen eingehend untersucht worden, nämlich in der Haut (E. Fränkel, Benda u. a.) und in den Hirnkapillaren (Benda, Ceelen). Es handelt sich um knötchenartige Zellherde, die an den Gefäßen liegen. Nach Ceelen²⁾ ist das Primäre stets die Erkrankung der Intima. „Wir sehen in dem allerersten Stadium, wie die Endothelien aufgequollen, blasig geworden sind, wie sie nekrotisch werden und sich zum Teil abstoßen, sodaß sie das ganze Gefäßlumen ausfüllen.“

Nach dem Verlaufe dieses Prozesses muß geradezu angenommen werden, daß aus dem Verbande gelöste Zellen auch in die Blutbahn geraten, und da sich nach Ceelen Tausende solcher Herde allein im Gehirn finden, und wahrscheinlich nicht nur in der Haut und im Gehirn, so ist eine Veränderung des gesamten Leukozytenblutbildes durch Zellen, die aus diesen Herden stammen, durchaus möglich. Der Beweis für diese Annahme könnte durch Vergleich der Blutausschläge mit jenen pathologisch-anatomischen Präparaten erbracht werden, eine Aufgabe,

¹⁾ Mense, 1 S. 120. — ²⁾ B. kl. W. 1916 Nr. 20.

für die bei der Eigenart der hiesigen Verhältnisse die Beschaffung von Material leider nicht möglich war.

Bei der Ähnlichkeit des Blutbildes von Fleckfieber, Masern und Pocken wäre außerdem eine moderne pathologisch-anatomische Untersuchung des Masern- und Pockenexanthems von diesem Gesichtspunkte aus sehr erwünscht.

Praktische Bedeutung des Blutbildes. Auch über die praktische Verwertbarkeit des Blutbildes bei Flecktyphus hat sich kürzlich V. Schilling geäußert. Er hat vor allem die Unterscheidbarkeit des Typhus- und des Flecktyphusblutbildes besprochen. Der wichtigste Unterschied ist der regenerative Charakter der Arnetschen Verschiebung bei Fleckfieber, die degenerative Verschiebung bei Bauchtyphus¹⁾. Dies ist der einzige Unterschied zwischen den beiden Blutbildern, der konstant ist. Alle anderen Unterschiede können irreführen.

Leukopenie kann auch bei Fleckfieber vorkommen, ebenso relative Neutropenie, dagegen spricht Vermehrung der Leukozytenzahl und relative Neutrophilie bzw. normale Prozentzahl der Neutrophilen gegen Bauchtyphus, für Fleckfieber.

Unbedingt gegen die Diagnose Bauchtyphus ist der Nachweis von unzweifelhaften Myelozyten zu verwerten, ebenso eine große Mannigfaltigkeit der einkernigen Formen.

Am ähnlichsten und mitunter wohl nicht unterscheidbar sind die Blutbilder bei Pocken und Masern. Gegen Pocken unterscheidet die dort vorhandene Eosinophilie.

Auch sind die atypischen einkernigen Zellen bei Fleckfieber in der ersten Krankheitswoche — und nur diese kommt für die Diagnose in Betracht — noch kaum vorhanden, wohl aber bei Pocken, wo sie schon in der Inkubation auftreten können.

Die Abgrenzung gegen Masern ist in den seltenen Fällen, wo sie klinisch in Frage kommt, oft durch Berücksichtigung des Krankheitsstadiums möglich. (Vgl. unten.)

Noch besonders möchte ich darauf hinweisen, wie die Deutung des Blutbefundes durch die Berücksichtigung des Krankheitsstadiums erleichtert wird.

Beispielsweise wird eine Krankheit mit ausgesprochener Eosinophilie kaum je Fleckfieber sein, dagegen normale Zahl oder nur mäßige Verminderung der Eosinophilen erst gegen Ende der ersten Woche mit einiger Sicherheit die Diagnose Fleckfieber ausschließen lassen.

Eine Arnetsche Verschiebung nach links gehört dann zum Fleckfieberblutbild, wenn jugendliche Formen vorhanden sind und wenn die Prozentzahl der Stabkernigen in den ersten Fiebertagen so zunimmt, daß am Ende der ersten Fieberwoche Werte von etwa 50% erreicht sind.

In der zweiten Krankheitswoche kann die starke Verschiebung zunächst fortbestehen; Zahlen von nur 20% Stabkernigen sprechen aber dann nicht mehr gegen die Diagnose Fleckfieber.

Beispiel: Kind B. Hochfiebernd, angeblich seit fünf Tagen Continua, mäßige Angina, Bronchitis. Kein Exanthem. Keine Koplikischen Flecke. Soll früher Masern gehabt haben. In der Stadt Fleckfieber-epidemie.

Verdacht auf Masern oder Fleckfieber. Blutuntersuchung auf Malaria und Rekurrens negativ.

Blutbild: Basophile.....	—	Segmentkernige ..	57%
Eosinophile	1%	Lymphozyten	29%
Jugendliche	—	Gr. Mononukleäre	3%
Stabkernige	10%	Gesamtzahl etwas	vermindert.

Auf Grund der für den fünften Fiebertag viel zu geringen Verschiebung und der nur mäßigen Verminderung der Eosinophilen wird Fleckfieber für ganz unwahrscheinlich erklärt. Dagegen sind Masern durchaus möglich, da bei Masern die vorübergehend ebenfalls sehr starke Verschiebung etwa mit dem Ausbruch des Exanthems sehr rasch auf fast normale Werte absinkt.

Tags darauf undeutlicher, einen Tag später unzweifelhafter Masernausschlag.

Nach Erscheinen des Exanthems ist die Diagnose, wenigstens in Epidemiezeiten, in der Regel gesichert. Für Fälle, die ohne Exanthem mit unklarer Anamnese in der zweiten Woche zur Beobachtung kommen, gibt die vortreffliche Felix-Weilsche Reaktion die Entscheidung. In solchen Fällen ist aber die Blutbilduntersuchung dann wertvoll, wenn es zweifelhaft ist, ob der positive Ausfall der Weilschen Reaktion eine Folge der augenblicklich vorliegenden Erkrankung ist.

Entsprechend kann das Blutbild herangezogen werden, wenn über die klinische Bedeutung einer positiven Widalschen Reaktion Zweifel bestehen.

Der Gang der mikroskopischen Untersuchung bei Fleckfieberverdacht gestaltet sich demnach bei uns folgendermaßen:

¹⁾ Die regenerative Verschiebung grenzt aber nicht ab gegen Pneumonie, septische Erkrankung, Influenza.

I. Direkte Blutuntersuchung.

1. Dicker Bluttröpfchen: Ausschuß von Malaria und Rekurrens.

2. Ausstrichpräparat (Giemsa-Färbung).

A. Gesamtzahl der Leukozyten:

Verminderung der Leukozyten besonders im Beginn der Krankheit schließt Fleckfieber nicht aus.

Vermehrung spricht gegen Unterleibstypus, Pappataziefieber, Maltafieber; für Fleckfieber (daneben möglich vor allem auch Pneumonie, Sepsis, Meningitis cerebrospinalis, Influenza, Pocken).

Sehr starke Vermehrung in der ersten Krankheitswoche spricht gegen Fleckfieber.

B. Differentialleukozytenzählung.

a) Neutrophile.

[α. Relative Neutropenie: schließt Fleckfieber nicht aus. Bei Vermehrung der Gesamtzahl Fleckfieber wahrscheinlich.

β. Relative Neutrophilie oder normale Zahl der Neutrophilen spricht gegen Typhus abdominalis, Maltafieber, Pappataziefieber; für Fleckfieber.

γ. Vorkommen von Myelozyten; gegen Typhus abdominalis; wenn vereinzelt, für Fleckfieber; wenn zahlreich, für Komplikationen oder andere Erkrankung.

b) Eosinophile:

α. An- und Hypeosinophilie für Fleckfieber (auch für Typhus abdominalis).

β. Eosinophilie gegen Fleckfieber.

c) Lymphozyten:

Relative Lymphopenie: gegen Typhus abdominalis, Maltafieber, Pappataziefieber. Fleckfieber möglich.

Relative Lymphozytose: gegen Sepsis; Fleckfieber möglich, besonders bei Vermehrung der Gesamtzahl.

d) Große Mononukleäre.

Uncharakteristisch.

Nur in der zweiten Woche spricht starke Vermehrung bei gleichzeitigem Vorkommen atypischer einzelliger Formen und vermehrter Gesamtzahl für Fleckfieber.

II. Widalsche und Weil-Felixsche Reaktion.

III. Blutkultur aus dem Gallerhörchen.

IV. Bakteriologische Stuhl- und Urinuntersuchung.

Es braucht kaum betont zu werden, daß das Blutbild allein nie eine eindeutige Antwort geben kann, wie etwa der Befund von Rekurrens-spirillen oder der Nachweis von Typhusbazillen im Blute; das Blutbild ist vielmehr nur ein klinisches Symptom neben allen anderen, oft allerdings dasjenige, das die Diagnose endgültig in eine bestimmte Richtung weist oder einen bestehenden Verdacht zur Gewißheit macht.

Dasselbe gilt auch für die Verwertung des Blutbildes zur Prognose. Veränderungen in der Art der hier als typisch beschriebenen sind für die Prognose nicht zu verwerten. Beispielsweise ist eine Vermehrung der Stabkernigen auf 60% am siebenten Fiebertage nicht an sich ungünstig. Auch ihre Abnahme am Ende der ersten oder Anfang der zweiten Woche gehört zum Krankheitsverlauf. Sie kann nicht, wie sonst die Abnahme der Verschiebung, als prognostisch günstig gewertet werden. Auch ein Fall, wo am achten Tage der Tod eintrat, hatte am sechsten Tage die Abnahme der Verschiebung. Dagegen spricht es für die Schwere des Falles, wenn die Verschiebung sehr spät und allmählich nachläßt oder nach anfänglichem Absinken erneut beträchtlich ansteigt (Fig. 8).

Von übler Vorbedeutung ist das Auftreten zahlreicher Myelozyten. Dagegen sind einzelne Myelozyten, die ich gerade zur Zeit der Entfieberung mehrfach notiert habe, kein ungünstiges Anzeichen.

Das Wiederauftreten der Eosinophilen ist ein Zeichen der baldigen Entfieberung und als solches günstig. Ich sah aber auch in Fällen, wo schon Eosinophile mehrere Tage regelmäßig erschienen waren, noch eine plötzliche Verschlimmerung und den Tod eintreten.

Zusammenfassung. 1. Bei Fleckfieber bestehen stets typische Veränderungen des Leukozytenblutbildes.

2. Die Befunde sind je nach dem Krankheitsstadium verschieden.

In den ersten Krankheitstagen ist die Gesamtzahl der Leukozyten vermindert oder annähernd normal. In von Tag zu Tag wachsender Zahl erscheinen Formen, die auf eine Reizung des myeloischen und des lymphozytischen Systems hinweisen, jugendliche und stabkernige Neutrophile einerseits (Arnetsche Verschiebung nach links), Frühformen der Lymphozyten andererseits.

Am Ende der ersten Woche hat die Gesamtzahl der Leukozyten zugenommen und die Prozentzahl der Stabkernigen ihren Höhepunkt erreicht (50–60%). Die Eosinophilen sind aus dem Ausstrich verschwunden. Um diese Zeit haben alle Fälle fast genau dasselbe Blutbild.

In der zweiten Krankheitswoche weitere Vermehrung der Gesamtzahl; rasche Abnahme der Stabkernigen auf etwa 30–20%, Vermehrung der großen Mononukleären, Auftreten von Reizformen,

Plasmazellen und anderen atypischen Einzelligen. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Fällen werden größer, und es können zwei Typen unterschieden werden:

a) Starke Hyperleukozytose, relative Neutropenie, starke Vermehrung der großen Mononukleären und der atypischen Formen („buntes Blutbild“ von V. Schilling).

b) Nur mäßige Hyperleukozytose, keine oder schwache Vermehrung der großen Mononukleären, „buntes Blutbild“ nur angedeutet.

Der erste Typus war bei dem untersuchten Material etwas häufiger. Zwischen beiden Typen, die nur graduell verschieden sind, finden sich alle Uebergänge.

In den letzten Fiebertagen weitere Abnahme der Verschiebung bis annähernd zur Norm, Wiedererscheinen der Eosinophilen.

3. Das Blutbild ist bei Berücksichtigung der klinischen Symptome für die Diagnose verwertbar.

Insbesondere kann die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Fleckfieber mit Hilfe der Blutbilduntersuchung oft schon vor dem Auftreten des Exanthems und vor positivem Ausfall der Felix-Weilschen Reaktion gestellt werden.