

Das Blutbild bei Fleckfieber und seine praktische Bedeutung.

Von Dr. Friedrich Schiff,

Assistenzarzt d. R., kommandiert nach der Türkei.

Die Auffassung ist sehr verbreitet, daß das Blutbild bei Fleckfieber nichts Charakteristisches habe und daß ihm jedenfalls eine praktisch-diagnostische Bedeutung nicht zukomme. Man findet in der Regel nur die Angabe, daß eine Hyperleukozytose oder eine Vermehrung der Granulozyten statthat. Jochmann spricht z. B. in seinem Lehrbuch nach Hegler und v. Prowaczek von einer regelmäßigen Vermehrung der Granulozyten auf 80%. Ähnlich äußerten sich Munk²⁾, Dorndorf³⁾ und andere. Nur Arneht⁴⁾ gibt gelegentlich eine sehr knappe, aber durchaus richtige Schilderung der Verhältnisse, und ganz neuerdings hat V. Schilling von neuen Gesichtspunkten aus ausdrücklich auf die Verwertbarkeit für die klinische Diagnose und Prognose hingewiesen.

Die skeptischen Ansichten der eingangs erwähnten Autoren erscheinen begrifflich, wenn man wahllos eine Reihe von Fleckfieberblutausstrichen untersucht. Man findet Fälle stärkster Vermehrung der Leukozyten, aber auch andere mit Leukopenie, und neben Fällen mit 80% Granulozyten trifft man solche mit nur 20%.

So wechselnde Befunde hat man nicht nur bei der Untersuchung verschiedener Fälle, sondern auch dann, wenn man ein und denselben Fall zu verschiedenen Zeiten untersucht.

Man gelangt aber leicht zu einer einheitlichen Auffassung dieser verschiedenartigen Bilder, wenn man die Änderungen des Blutbildes im Verlaufe der Krankheit betrachtet und dabei nicht nur die Zahlenverhältnisse, sondern auch die Qualität der Granulozyten einerseits, der Lymphozyten andererseits berücksichtigt.

Es stellt sich dabei heraus, daß immer wieder ganz bestimmte Veränderungen mit großer Regelmäßigkeit auftreten.

Wenn man diese Veränderungen kennt, dann wird man oft in zweifelhaften Fällen die letzte diagnostische Entscheidung mit Hilfe des Blutbildes fällen können — selbstverständlich nach Berücksichtigung aller sonstigen klinischen Umstände. Vor sind nicht selten in der Lage gewesen, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Fleckfieber mit Hilfe des Blutbildes noch vor dem Auftreten des Exanthems zu stellen.

Meine Blutuntersuchungen erstreckten sich auf etwa 60 fleckfieberfälle, daneben auf eine größere Anzahl verschiedener anderer Fälle, für die zunächst die Diagnose Fleckfieber in Frage kam. Von den Fleckfieberfällen wurden etwa 30 während eines größeren Teiles der Krankheit täglich untersucht.

Es wurde das Differentialleukozytenblutbild bestimmt, und zwar nach der von V. Schilling⁵⁾ seit einer Reihe von Jahren geübten Methode. Der technische Vorzug dieser Methode ist ihre außerordentliche Einfachheit. Von ihrer Brauchbarkeit konnte ich mich zuerst etwa vor einem Jahre gelegentlich einer Pappataziefieberepidemie und seitdem bei zahlreichen anderen Infektionsfällen überzeugen. Auch die vorliegende Untersuchung liefert Material zur Wertung dieser Methode.

Untersucht werden möglichst gleichmäßig hergestellte, nach Giemsa gefärbte Blutaussstrichpräparate.

Gezählt werden 100 oder 200 Leukozyten, und zwar je 25 bzw. 50 Leukozyten an verschiedenen Stellen des Präparates. Man wählt je

zwei gegenüberliegende Stellen der Ränder vom Anfang und Ende des Ausstrichs, wobei aber die Partien unmittelbar an den Enden vermieden werden. Man geht in Mäanderlinien vom Rande nach der Mitte zu und wieder zurück. Bei diesem Vorgehen ergibt die Zählung von nur 100 Leukozyten schon fast genau dieselben Werte, wie wenn 200 und mehr Leukozyten gezählt werden.

Es werden dieselben Leukozytenformen bestimmt wie bei der üblichen Differentialleukozytenzählung, nur mit dem Unterschied, daß die Klasse der Neutrophilen vier Unterabteilungen erhält: neben den normalen Neutrophilen mit segmentiertem Kern werden noch Myelozyten, „Jugendliche“ und „Stabkernige“ gesondert notiert. Die Myelozyten, die Vorstufen der segmentkernigen Leukozyten, mit noch unsegmentiertem, rundem Kern, kommen im Blute des Gesunden nicht vor, ebensowenig die „Jugendlichen“, bei denen der helle, in der Regel deutlich gefelderte Kern nicht rund, sondern hufeisenförmig eingebuchtet ist. In der Mitte zwischen den Jugendlichen und den segmentierten ausgereiften Neutrophilen stehen die „Stabkernigen“ mit gleichmäßig dunklerem Kern von der Form eines beliebig gewundenen, schmalen Bandes oder „Stabes“¹⁾. Das normale Blut enthält etwa 4% Stabkernige.

Durch die Registrierung dieser leicht unterscheidbaren Zellformen kommt das Vorhandensein einer „Arnehtschen Verschiebung nach links“ ohne die umständliche Zählung, wie sie von Arneht selber geübt wird, ohne weiteres zum Ausdruck, nämlich in dem Zahlenverhältnis der Stabkernigen zu den Segmentkernigen. Damit wird die Darstellung der Arnehtschen Verschiebung sogleich mit dem Differentialleukozytenblutbild verbunden und dies um ein wichtiges Charakteristikum bereichert.

Von einer Zählung der Blutkörperchen wurde Abstand genommen. Sie leistet für praktische Zwecke nur wenig und kann in der Praxis gewöhnlich garnicht ausgeführt werden. Für uns genügte es zu schätzen, ob eine pathologische Veränderung der Leukozytenzahl überhaupt vorlag. Das ist bei einiger Übung und bei Untersuchung gleichmäßig angefertigter Präparate ohne weiteres möglich.

Ich gebe zunächst eine ganz kurze Charakteristik des Blutbildes.

1. Gesamtzahl.

Die Gesamtzahl der Leukozyten ist zu Beginn der Krankheit etwa normal oder deutlich vermindert. Gegen Ende der ersten Woche steigt die Leukozytenzahl. Sie kann in der zweiten Woche stark bis sehr stark vermehrt sein.

2. Granulozyten.

a) Regelmäßig ist eine Arnehtsche Verschiebung nach links vorhanden. Es handelt sich dabei um eine regenerative Verschiebung.

b) Die relative Zahl der Granulozyten schwankt je nach dem Krankheitsstadium:

In der ersten Woche zunächst oft relative Neutropenie, zu Ende der ersten Woche Vermehrung der Granulozyten, später wieder Verminderung.

c) Eosinophile.

Sie verschwinden im Ausstrich gewöhnlich am ersten bis zweiten, spätestens am vierten Krankheitstage. Wiedererscheinen frühestens in den letzten Fiebertagen.

3. Lymphozyten.

In der zweiten Krankheitshälfte kann eine relative Lymphozytose bestehen.

4. Große Mononukleäre.

Sie sind in mindestens der Hälfte der Fälle in der zweiten Woche sehr stark vermehrt.

5. Atypische einkernige Zellen.

Türkische Reizformen, Plasmazellen sowie andere atypische Formen kommen vor und erscheinen in der zweiten Woche oft in großer Zahl. Zu den einzelnen Punkten ist Folgendes zu bemerken.

1. Gesamtzahl der Leukozyten. In der Regel setzt zwischen dem ersten und dritten Fiebertage eine schwache Vermehrung der Leukozyten ein.

In einem Teil der Fälle beobachtet man in den ersten Fiebertagen unternormale Zahlen. Spätestens gegen Ende der ersten Woche tritt meist auch in diesen Fällen eine Hyperleukozytose auf.

In einem Falle, der klinisch durchaus typisch verlief, dauerte eine ausgesprochene Leukopenie bis fast zur Entfieberung an. Irgendwelche Anhaltspunkte für eine Mischinfektion mit Abdominaltyphus waren nicht gegeben: Blutkultur im Gallerörhrchen negativ, Widal negativ, Weil-Felix positiv.

Im weiteren Verlaufe der Krankheit nimmt die Hyperleukozytose zu. Aber nur in etwa der Hälfte der Fälle ist sie während der zweiten Krankheitswoche ununterbrochen sehr hochgradig. Das sind in der Regel die Fälle mit einer starken relativen Vermehrung der großen Mononukleären.

2. Granulozyten. Daß bei Fleckfieber eine Verschiebung

¹⁾ W. kl. W. 1917 Nr. 13.

²⁾ B. kl. W. 1916 Nr. 20. — ³⁾ D. m. W. 1916 Nr. 12. — ⁴⁾ B. kl. W. 1916 Nr. 44. — ⁵⁾ Das Blutbild und seine klinische Verwertung, Jena 1912; Angewandte Bluteleere für die Tropenkrankheiten, Leipzig 1914.

¹⁾ Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Arten der Neutrophilen lassen sich schwer beschreiben, gehen aber ganz klar aus den Abbildungen bei Schilling hervor.

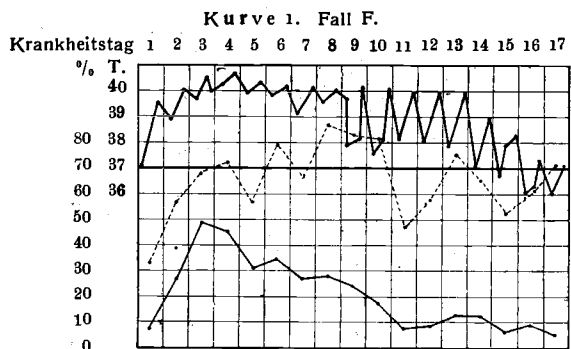
nach links im Arnetschen Sinne besteht, d. h. eine Vermehrung der unsegmentierten, sogenannten stabkernigen Leukozyten, ist bekannt. V. Schilling hat kürzlich wieder nachdrücklich darauf hingewiesen, daß es sich dabei um eine regenerative Verschiebung handelt und daß der regenerative Charakter der Verschiebung dasjenige Merkmal ist, durch das das Fleckfieberblutbild am häufigsten und sichersten vom Blutbilde beim Typhus abdominalis unterschieden werden kann.

Diese regenerative Verschiebung habe ich auch in meinen Fällen stets beobachtet. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß neben den „Stabkernigen“ auch die oben beschriebenen „Jugendlichen“ vorkommen. Ist der regenerative Charakter sehr ausgesprochen, so findet man neben

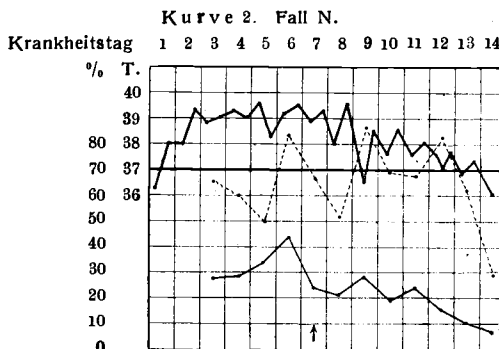
ihren Höhepunkt mit Werten von 50—60%. Am Ende der ersten oder zu Anfang der zweiten Woche sinkt die Prozentzahl der Stabkernigen in wenigen Tagen bis zu etwa 30—20% ab. Auf dieser Höhe hält sich die Kurve längere Zeit, bis dann gegen Ende der Krankheit ein weiteres Absinken bis zu annähernd normalen Werten erfolgt.

Wenn man die Verschiebung nicht nach der Prozentzahl der Stabkernigen unter allen Leukozyten mißt, sondern den Verschiebungsindex, das Verhältnis der stabkernigen zu den segmentkernigen Leukozyten berücksichtigt, dann kann man allerdings oft noch erheblich länger von dem Bestehen einer Verschiebung sprechen.

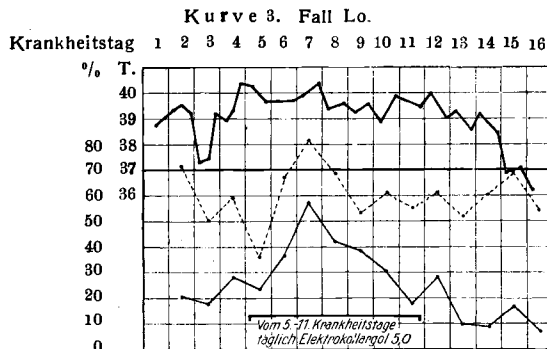
Die Schwankungen in der relativen Zahl sämtlicher Neutrophilen



Oben: Temperatur.
Unten: --- neutrophile, — stabkernige Granulozyten.



Oben: Temperatur.
Unten: --- neutrophile, — stabkernige Granulozyten.



Oben: Temperatur.
Unten: --- neutrophile, — stabkernige Granulozyten.

der ganzen Reihe von Zwischenformen zwischen Myelozyten und reifen „polynukleären“ Leukozyten auch vereinzelte Myelozyten selbst.

In der Mehrzahl der Fälle trifft man aber nicht auf Myelozyten; auch dann kann jedoch der regenerative Charakter der Verschiebung stets mit Bestimmtheit durch das Vorkommen von jugendlichen Leukozyten gesichert werden.

Wie bei jeder regenerativen Verschiebung, findet man auch beim Fleckfieber gelegentlich stabkernige Leukozyten mit gleichmäßig dunkel gefärbter, gänzlich strukturloser, fast homogen erscheinender Kernsubstanz. Das sind „gealterte“, degenerative Stabkernige, wie sie beim Abdominaltyphus und den anderen Krankheiten mit degenerativer Verschiebung (Maltafieber, Pappatazifieber) das Bild beherrschen.

Eine Verwechslung der beiden Typen ist aber bei überhaupt ausgesprochener Verschiebung nicht möglich; bei regenerativer Verschiebung vereinzelt degenerierte Stabkernige neben Jugendlichen, bei de

(Myelozyten + Jugendliche + Stabkernige + Segmentkernige) werden ebenfalls durch Fig. 1—6 erläutert. Die Kurve der Neutrophilen verläuft weit unregelmäßiger als die der Stabkernigen.

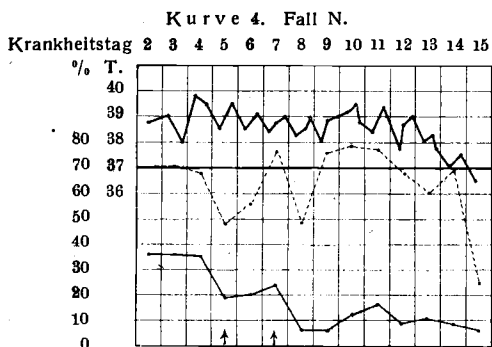
Schwankungen zwischen 40 und 80% erscheinen annähernd in jedem der angeführten Fälle. Die höchsten Werte werden zwischen dem siebenten und zwölften Tage erreicht.

Zu Anfang können ganz niedrige Werte bestehen. Bemerkenswert ist Fall 1, wo die erste Blutuntersuchung einige Stunden vor Beginn des Fiebers gemacht werden konnte.

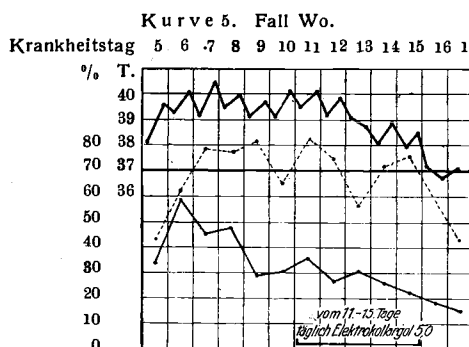
Das Blutbild war folgendes:

Eosinophilie.....	2%	Segmentkernige..	26%
Jugendliche.....	—	Lymphozyten....	39%
Stabkernige....	5%	Gr. Mononukleäre	28%
Gesamtzahl etwas vermindert.			

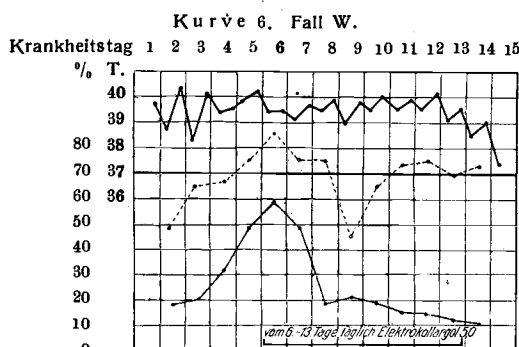
Es bestand also eine ausgesprochene relative Neutropenie; am folgenden Tage ließ sie nach, und am dritten Krankheitsstage war die



Oben: Temperatur.
Unten: --- neutrophile, — stabkernige Granulozyten.



Oben: Temperatur.
Unten: --- neutrophile, — stabkernige Granulozyten.



Oben: Temperatur.
Unten: --- neutrophile, — stabkernige Granulozyten.

generativer nur degenerierte Stabkernige, vollständiges Fehlen der Jugendlichen.

Die Verschiebung bleibt regenerativ während der ganzen Krankheit, nur nimmt mit der Abnahme der Verschiebung gegen Ende des Fiebers die Zahl der jugendlichen Leukozyten stark ab, sodaß dann der regenerative Charakter der Verschiebung nicht immer auf den ersten Blick und mit solcher Leichtigkeit zu erkennen ist, wie gewöhnlich in der ersten Krankheitswoche.

Die Zu- und Abnahme der Verschiebung im Laufe der Krankheit ist aus den Fig. 1—6 zu ersehen. In Fig. 1 ist ein vom ersten Krankheitsstage an beobachteter Fall dargestellt, wo die erste Blutuntersuchung bei dem noch fieberfreien Patienten vorgenommen werden konnte.

Von den dargestellten Fällen wurden drei mit Nukleohexyl, drei mit Kollargol behandelt (Fig. 2, 4, 9, sowie Fig. 3, 5, 6). Die Behandlung setzte aber so spät ein, daß das charakteristische Verhalten der Arnetschen Verschiebung in die Zeit vor der Behandlung fällt.

In allen sechs Fällen erreicht die Kurve der Stabkernigen nach raschem Anstieg in den ersten Tagen Mitte oder Ende der ersten Woche

normale Zahl erreicht. Im Fall 5 waren noch am fünften Tage nur 40% Leukozyten vorhanden.

Dagegen finden sich bei Fall 3 und 4 zunächst normale Werte, die am dritten bzw. fünften Tage einer Neutropenie Platz machen.

In der ersten Krankheitswoche ist also die Zahl der Granulozyten annähernd normal oder mehr oder weniger herabgesetzt. Vom Ende der ersten Woche ab wird dann eine Neutrophilie beobachtet. Die Neutrophilie kann aber von sehr kurzer Dauer sein. Mehr als vier Tage mit relativer Neutropenie sind in den Fällen der Fig. 1—6 nirgends verzeichnet.

Auf diese vorübergehende und unstete Neutrophilie folgt in fast allen Fällen eine Neutropenie, wobei Werte von nur 20 und 30% Granulozyten erreicht werden können, entweder für längere Zeit oder nur für einige Tage (Fig. 7—9).

Eine Herabminderung auf 50% Granulozyten oder darunter mindestens an einem Tage im Fieberstadium nach Ausbruch des Exanthems fand ich 23 mal bei 30 Fällen, die fortlaufend untersucht wurden.

In 20 anderen Fällen, die ebenfalls in der zweiten Hälfte der Krank-

heit, aber nur einmal und zudem noch auf der Fieberhöhe untersucht wurden, bestand 10mal eine Neutropenie mit unter 50% Neutrophilen.

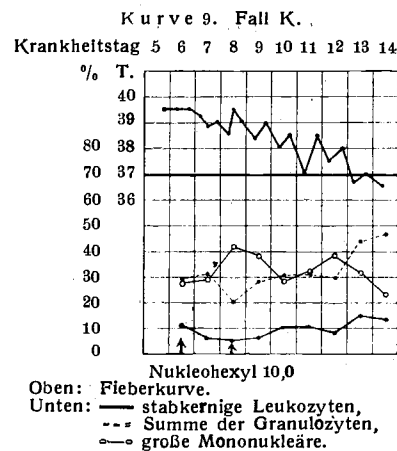
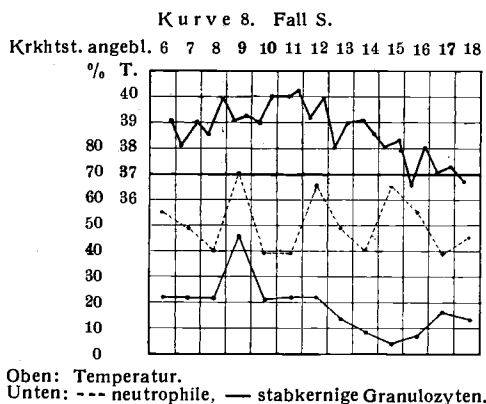
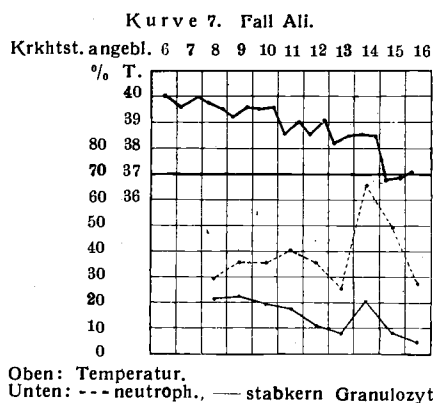
Diese Neutropenie ist nicht gleichzusetzen mit der Neutropenie, die bei den meisten Infektionskrankheiten in der Rekonvaleszenz eintritt in Verbindung mit der Lymphozytose der Rekonvaleszenten, einmal deshalb nicht, weil sie schon acht bis zehn Tage vor dem Ablauf des Fiebers einsetzen kann, sodann, weil sie vor allem mit einer starken großen Mononukleose korrespondiert, die ebenfalls nicht als Rekonvaleszenzerscheinung aufgefaßt werden kann, endlich weil sie mit starker oder sehr starker Vermehrung der Gesamtzahl einhergeht.

Es kommt aber auch vor, daß die Neutropenie erst während des

fast in jedem Falle Leukozyten mit den unter dem Namen der „Doehle- schen Einschlüsse“ in weiteren Kreisen bekannt gewordenen Gebilden antrifft. Sie sind so stark ausgebildet, daß sie auch in der Färbung nach Giemsa deutlich hervortreten, obwohl diese Färbung für ihre Darstellung nicht besonders günstig ist. Sie erscheinen als blaßblaue Körperchen im Protoplasma nahe dem Rande der Zelle, in der Regel nur ein Ein- schluß im Leukozyten.

Auch diesen Gebilden kommt keinerlei praktische Bedeutung zu.

3. Lymphozyten. Das Verhalten der Lymphozyten läßt sich zu dem der neutrophilen Leukozyten in Parallele setzen. Wie man dort zahlreiche jugendliche Formen antrifft, so findet man unter den Lympho-



Fieberabfalles oder gar nach der Entfieberung eintritt. Man wird sie auch dann nicht anders aufzufassen haben als die meist in der zweiten Woche zu beobachtende Neutropenie, wofern das Blutbild sonst dem der zweiten Woche entspricht, also wenn eine große Mononukleose und eine absolute Hyperleukozytose besteht.

Eosinophile. Die Verminderung der Eosinophilen bei Fleckfieber ist bekannt. Auf der Höhe des Fiebers habe ich sie im Ausstrich nie getroffen. In dem oben erwähnten, noch am fieberfreien Morgen des ersten Fiebertages untersuchten Falle waren sie am ersten Tage noch vorhanden, am zweiten Tage, etwa 15 Stunden nach Beginn des Fiebers, verschwunden. Auch in den anderen, noch vor Ausbruch des Exanthems untersuchten Fällen habe ich Eosinophile nur einmal gesehen, und zwar bis zum vierten Tage.

Sie treten dann wieder auf in den letzten Fiebertagen oder nach Absinken des Fiebers. In 20 Fällen, wo das erste Wiederauftreten beobachtet wurde, fiel es auf folgende Weise mit der Körpertemperatur zusammen:

Temperatur bis	36,5	36,6 bis 37,5	37,5 bis 38,5	38,6 bis 39,5
Anzahl der Fälle	4	4	9	3

Wenn die Eosinophilen noch während des Fiebers erscheinen, so kann man fast mit Sicherheit sagen, daß das Fieber spätestens in wenigen Tagen abfallen wird.

In 5 Fällen, wo der erste Krankheitstag bestimmt festgelegt werden konnte, fiel das Wiedererscheinen der Eosinophilen dreimal auf den 13., je einmal auf den 14. Krankheitstag. In 14 anderen Fällen mit nur annähernd bestimmtem Anfangstage erschienen sie zum ersten Male zwischen dem vermutlich 8. und 16. Krankheitstage.

Da Wurmeosinophilien hier nicht selten sind, muß aus dem regelmäßigen Fehlen der Eosinophilen auf die Höhe des Fiebers geschlossen werden, daß die beschriebenen Verhältnisse auch für Wurmträger mit sonst bestehender Eosinophilie Geltung haben.

Sonstige Befunde an Granulozyten. In der Literatur ist wiederholt von regressiven Kernveränderungen der Leukozyten die Rede¹⁾. Wie aus dem über die Verschiebung Gesagten hervorgeht und wie auch Arneth²⁾ betont hat, ist das Gegenteil hiervon richtig: die typischen Befunde an den Kernen weisen auf ein frühes Stadium der Entwicklung hin und sind keineswegs Zeichen von Kerndegeneration.

Dagegen finden sich nicht selten, in manchen Fällen sogar sehr reichlich, Granulozyten mit Vakuolen im Protoplasma. Diese Vakuolisierung (im mit Methylalkohol fixierten Giemsapräparat) kann man wohl ohne weiteres als Degenerationserscheinung auffassen. Eine spezifische Bedeutung kommt ihr nicht zu.

Ebenfalls nicht selten ist das Vorkommen von Riesenleukozyten, wie sie auch bei anderen Krankheiten und Reizungszuständen des myeloischen Systems bekannt sind.

Vor dem sechsten Krankheitstage habe ich sie nicht gesehen. In Fällen, wo sie überhaupt auftreten, findet man sie gewöhnlich an verschiedenen Tagen immer wieder.

Endlich sei noch erwähnt, daß man auf der Höhe der Krankheit

zyten viele mit hellem, aufgelockertem, deutlich strukturiertem Kern, oft mit großem dunklen Protoplasmaleib, und nur wenige kleine Lymphozyten mit gleichmäßig dunklem Kern und schmalen Protoplasmasaum. Auch die „Lymphozytenschatten“, die als zerstrichene Reste degenerativer Lymphozyten gedeutet werden müssen, trifft man nur in geringer Anzahl.

Ein Unterschied gegenüber dem Verhalten der Granulozyten liegt in dem zeitlichen Auftreten der Jugendformen: der Höhepunkt des Auftretens der regenerativen Formen fällt bei den Granulozyten in die erste, bei den Lymphozyten in die zweite Krankheitswoche. Bei der Schwierigkeit, die einzelnen Formen der Lymphozyten voneinander abzugrenzen, vermag ich eine Darstellung, die der Kurve der Stabkernigen bei den Granulozyten entspricht, nicht zu geben. (Schluß folgt.)

¹⁾ Vgl. Otto, M. Kl. 1916 Nr. 44. — ²⁾ l. c.