Korrelationen zwischen Leukocyten- und Serumproteinverhalten im Blute und ihre Bedeutung

Autor(en): **Wuhrmann, F. / Märki, H.H. / [s.n.]**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **17 (1961)**

PDF erstellt am: **05.06.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307486

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

D. K.: 616.078:612.112:612.124

Aus der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Winterthur

Korrelationen zwischen Leukocyten- und Serumproteinverhalten im Blute und ihre Bedeutung

Von F. Wuhrmann und H. H. Märki

Seit Jahrzehnten werden die Verschiebungen des Leukocytenbildes mit Erfolg bei der diagnostischen, differentialdiagnostischen und prognostischen Beurteilung von Krankheitsbildern berücksichtigt. Eine grundsätzlich gleiche Bedeutung kommt heute dem Verhalten des Serumproteinbildes zu. Dabei stellt sich die Frage, wie weit die Verschiebungen des weißen Blutzellbildes den Veränderungen des Serumproteinbildes parallel laufen, d. h. wie weit zeitliche und ursächliche Korrelationen zwischen Leukocyten- und Serumproteinverhalten bestehen und was für theoretische und praktische Folgerungen aus dem Auftreten solcher Korrelationen zu ziehen sind.

Korrelationen zwischen Leukocyten- und Proteinverhalten im Blute können zeitlich oder quantitativ sein. *Zeitliche Korrelationen* treten vor allem im Ablauf von akut-entzündlichen Krankheitsbildern deutlich hervor [17, 46]. Dabei finden wir (vgl. Abb. 1) im Zellbild hintereinander die neutrophile Kampfphase, die monocytäre Überwindungsphase und die lymphocytär-eosinophile Heilphase nach *Schilling* [33]. Das Bluteiweißbild zeigt ein Frühstadium mit Vermehrung der α-(und β-)Globuline und ein Spätstadium mit Vermehrung der γ-Globuline [17, 31, 32, 48]. Zeitlich fallen Beginn und Höhepunkt der α_2-Globulin-Vermehrung in die neutrophile Kampfphase [17, 46]. Die Zunahme der γ-Globuline beginnt in der monocytären Überwindungsphase, ihr Höhepunkt fällt in die lymphocytär-eosinophile Heilphase (Sammelwerte von 20 Fällen [vgl. 17]).

Neben der engen zeitlichen Korrelation zwischen Neutrophilen und α-Globulin-Verhalten bei akut-entzündlichen Erkrankungen finden wir auch eine *quantitative Korrelation* (Abb. 2), d. h. die Mittelwerte der Neutrophilenzahl im Blute nehmen mit steigenden α_2-Globulin-Werten zu [17, 18, 23]. Dabei tritt allerdings eine ganz erhebliche Streuung der Einzelwerte in Erscheinung, auf deren Bedeutung später eingegangen wird.

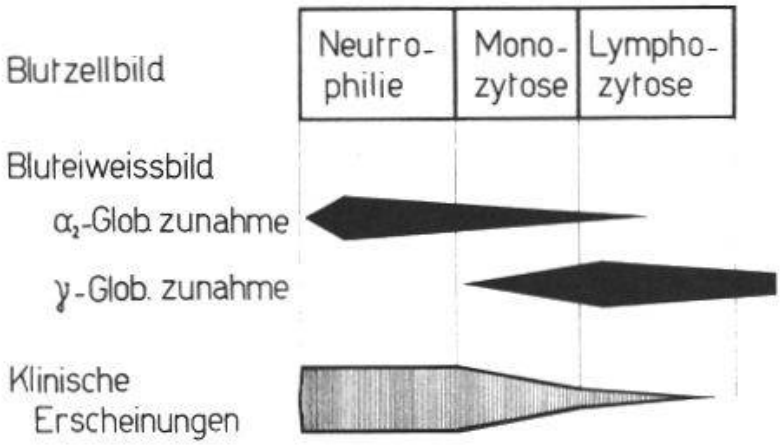

Abb. 1. Zeitliche Korrelation zwischen Blutzell- und Bluteiweißbild bei akut-entzündlichen Erkrankungen. Sammelwerte von 20 Fällen [vgl. 17]. Erklärung im Text.

Unsere Untersuchungen über Korrelationen zwischen Leukocyten- und Serumproteinverhalten stützen sich auf die 1945 bzw. 1952 von *Wuhrmann* zusammen mit *Wunderly* herausgearbeiteten *Reaktionskonstellationen des Serumproteinbildes* [40, 48]. Wir berücksichtigen dabei einzig das Verhalten der Serumeiweißkörper bei der elektrophoretischen Fraktionierung, da nur diese unter den allgemein gebräuchlichen Methoden der Bluteiweißuntersuchung quantitative Resultate liefert, während die Trübungs- und Flockungsreaktionen, deren Bedeutung für Klinik und Praxis unbestritten bleibt, lediglich qualitative oder semiquantitative Resultate ergeben, die für Korrelationsberechnungen zu wenig differenziert sind.

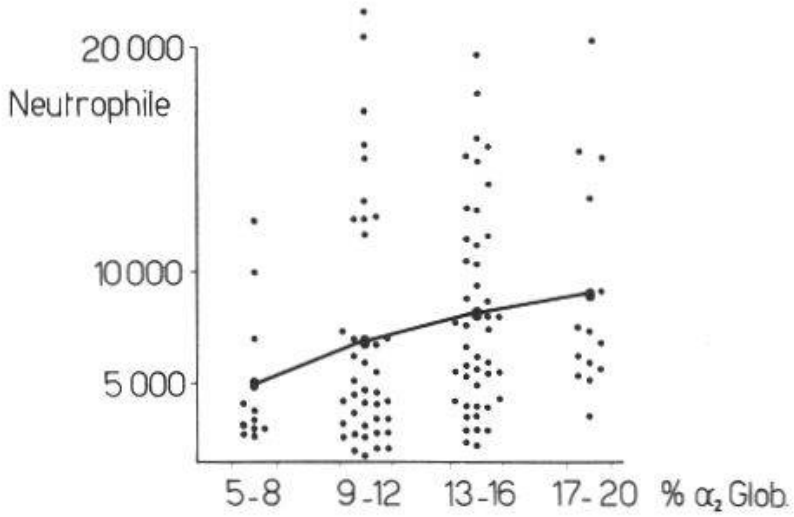

Abb. 2. Quantitative Korrelation zwischen Neutrophilenzahl und α_2-Globulin-Wert bei akut-entzündlichen Erkrankungen. Die Mittelwerte der Neutrophilenzahl (fette Punkte) nehmen mit steigendem α_2-Globulin-Wert (in vier Klassen eingeteilt) zu. Die Einzelwerte (dünne Punkte) zeigen eine erhebliche Streuung (110 Beobachtungen bei 94 Fällen).

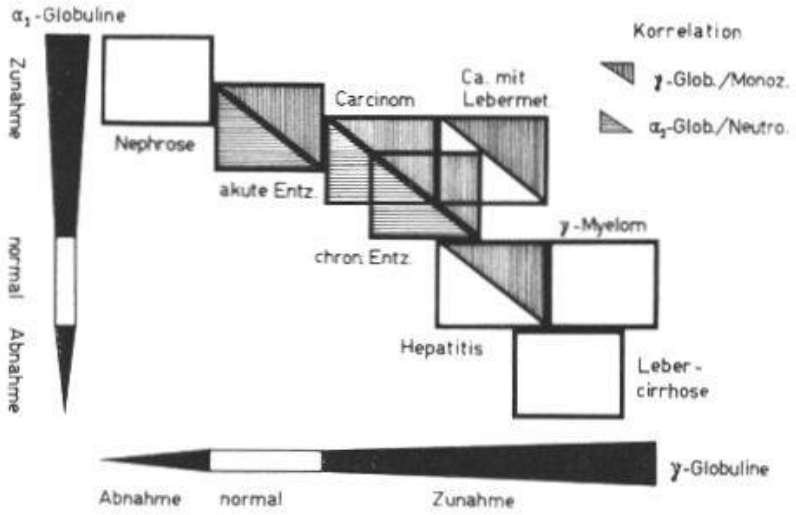

Abb. 3. Verhalten der α_2- und γ-Globuline bei den Reaktionskonstellationen des Serumproteinbildes nach *Wuhrmann*. Schematische Darstellung auf Grund der Mittelwerte von 672 Bestimmungen bei 504 Fällen [vgl. 21]. – Das Auftreten von Korrelationen zwischen neutrophilen Granulocyten und α_2-Globulinen ist durch horizontale, zwischen Monocyten und γ-Globulinen durch vertikale Schraffierung eingezeichnet.

Unsere bisherigen Untersuchungen beschränken sich dabei auf die beiden diagnostisch bedeutsamsten elektrophoretischen Serumproteinfraktionen, die α_2- und die γ-Globuline. Abb. 3 zeigt das Verhalten dieser beiden Globuline bei den einzelnen Reaktionskonstellationen. Es handelt sich um eine schematische Darstellung auf der Basis der Durchschnittswerte der α_2- und γ-Globuline, welche für die einzelnen Konstellationstypen aus Beobachtungen bei komplikationsfreien Fällen berechnet wurden (total 672 Bestimmungen bei 504 Fällen [vgl. 21]).

Die Serumproteinbestimmungen wurden mit folgenden Methoden durchgeführt:

a) Gesamteiweißwert im Serum: Biuretmethode, modifiziert nach *Weichselbaum;*

b) Elektrophoretische Fraktionierung der Serumproteine: Papierelektrophorese nach *Hannig* und *Grassmann* [vgl. 41].

Unsere Normalwerte betragen [41]: Gesamtproteine 6,5–8,0 g%, α_2-Globuline 6–10 rel.%, γ-Globuline 14–20 rel.%.

Die α_2- und γ-Globuline verhalten sich bei den einzelnen Reaktionskonstellationen wie folgt:

a) Extreme Vermehrung der α_2-Globuline bis über 60% mit fakultativer Verminderung der γ-Globuline bei der Reaktionskonstellation des *nephrotischen Syndroms* [2, 21, 48 u. a.].

b) Ausgeprägte Vermehrung der α_2-Globuline bis ca. 22–25% in Abhängigkeit von Schwere, Akuität und Ausdehnung der Erkrankung bei

praktisch «normalem» γ-Globulin-Spiegel im *Frühstadium von akut-entzündlichen bzw. nekrotisch-einschmelzenden Erkrankungen* [17, 21, 28, 48 u. a.].

c) Deutliche Vermehrung der α_2-Globuline (in Extremfällen bis ca. 22–25% in Abhängigkeit von entzündlichen und nekrotischen Begleiterscheinungen und der Ausdehnung der malignen Wucherung) und Vermehrung der γ-Globuline (bis 35–38% in Abhängigkeit von der Inanspruchnahme des reticuloendothelialen Systems, höhere Werte bei extremer Metastasierung in die Leber) bei *malignen Tumoren* [1, 8, 18, 28, 48 u. a.].

d) Mäßige Vermehrung der α_2-Globuline (in Abhängigkeit von entzündlich-infiltrativen Schüben) und Vermehrung der γ-Globuline (bis 35–38% im Zusammenhang mit proliferativen Veränderungen [Granulationsgewebsbildung] und mit Immunisierungszuständen) bei *chronisch-entzündlichen und proliferativen Erkrankungen* [21, 48 u. a.].

e) α_2-Globulin-Werte im Normalbereich (tiefnormale bis verminderte Werte bei schwerem Verlauf, insbesondere beim Übergang in die akute Leberdystrophie) und ausgeprägte Vermehrung der γ-Globuline (bei schwerem Verlauf und Übergang in die akute Leberdystrophie bis 55%) bei der *epidemischen Hepatitis* und anderen Parenchymicterusformen [1, 8, 20, 48 u. a.].

f) «Normale», bei dekompensierten Fällen verminderte α_2-Globulin-Werte und ausgeprägte Vermehrung der γ-Globuline (bis ca. 55%) bei *Lebercirrhose* [1, 8, 19, 21, 28, 40, 48 u. a.].

g) α_2-Globulin-Werte im «Normalbereich» und extrem erhöhte γ-Globulin-Werte (bis 80% und mehr) bei der Reaktionskonstellation des *γ-Globulin-Plasmocytoms* [21 u. a.].

Unsere bisherigen Untersuchungen berücksichtigten unter den weißen Blutzellen die neutrophilen Granulocyten (ohne Rücksicht auf den Kernverschiebungsindex), die Monocyten (ohne Differenzierung ihrer Herkunft) und die Lymphocyten. Unsere mittleren Normalwerte für die genannten Zellarten betragen: neutrophile Granulocyten 4500 Zellen/mm^3, Monocyten 300 Zellen/mm^3, Lymphocyten 1500 Zellen/mm^3.

Bei den einzelnen Reaktionskonstellationen des Serumproteinbildes nach *Wuhrmann* und *Wunderly* [40, 48] fanden wir bisher folgende Korrelationen zwischen Serumeiweiß- und Leukocytenverhalten:

a) Bei *akut-entzündlichen Erkrankungen* findet sich eine zeitliche Korrelation zwischen α_2-Globulin-Vermehrung und Zunahme der neutrophilen Granulocyten im Blute, wobei die Zellvermehrung der Proteinreaktion einige Stunden bis Tage vorausgeht, die α_2-Globulin-Zunahme hingegen die Neutrophilenvermehrung um Tage oder Wochen über-

dauert (Abb. 1) [17, 46]. Es besteht überdies eine quantitative Korrelation zwischen α_2-Globulin-Spiegel und Neutrophilenzahl [17, 18, 23, 46] (vgl. Abb. 2).

Es besteht bei diesen Krankheiten außerdem eine zeitliche Korrelation zwischen der Vermehrung der γ-Globuline und der Monocytenzunahme im Rahmen der Überwindungsphase des Zellbildes (Abb. 1), wobei wiederum die Zellverschiebung weniger lange anhält als die γ-Globulin-Zunahme [17, 46].

b) *Bei chronisch-entzündlichen und proliferativen Erkrankungen* finden wir eine schubweise, zeitlich parallele Vermehrung der neutrophilen Granulocyten und α_2-Globuline in Verbindung mit infiltrativ-entzündlichen Schüben, die im klinischen Bild nicht immer in Erscheinung treten. Es besteht auch hier eine quantitative Korrelation zwischen dem Verhalten der neutrophilen Granulocyten und der α_2-Globuline.

γ-Globulin- und Monocytenvermehrung zeigen bei dieser Krankheitsgruppe ebenfalls eine quantitative Korrelation, die besonders bei proliferativen Erkrankungen (untersucht wurden Tuberkulosen verschiedener Organe und Morbus Boeck) hervortritt.

c) Es finden sich immer wieder Patienten mit *malignen Tumoren* mit völlig unauffälligem Serumprotein- und Leukocytenbild, so daß anzunehmen ist, daß Zell- und Eiweißverschiebungen hauptsächlich oder ausschließlich auf Nebenerscheinungen der Tumorentwicklung zurückzuführen sind. So sehen wir im Zusammenhang mit nekrotischen oder entzündlichen Prozessen im Tumor oder in seiner Umgebung eine schubweise, zeitlich parallele Vermehrung der α_2-Globuline und neutrophilen Granulocyten [18, 21, 35, vgl. dazu auch 10, 16, 28, 48]. Die α_2-Globulin-Vermehrung wird mit zunehmender Ausdehnung des Tumors und Auftreten von Metastasen ausgeprägter [18, 28, 48], wobei eine quantitative Korrelation zwischen dem Verhalten der α_2-Globuline und den Neutrophilen besteht [18].

γ-Globulin- und Monocytenvermehrung im Blute sind bei malignen Tumoren auf eine Beanspruchung des sogenannten Reticuloendothels zurückzuführen [48], wobei dem reticuloendothelialen System der Leber eine besondere Bedeutung zuzukommen scheint, da bei Metastasierung in die Leber unabhängig von deren Intensität und der extrahepatischen Ausdehnung des Tumors eine quantitative Korrelation zwischen γ-Globulin-Wert und Monocytenzahl auftritt [45].

d) Bei der *Hepatitis epidemica* fehlt im ikterischen Stadium eine Vermehrung der neutrophilen Granulocyten in der Mehrzahl der Fälle und im Durchschnitt. Die α_2-Globuline sind in den meisten Fällen und im Durchschnitt im Normalbereich, obwohl ausgedehnte nekrotische Pro-

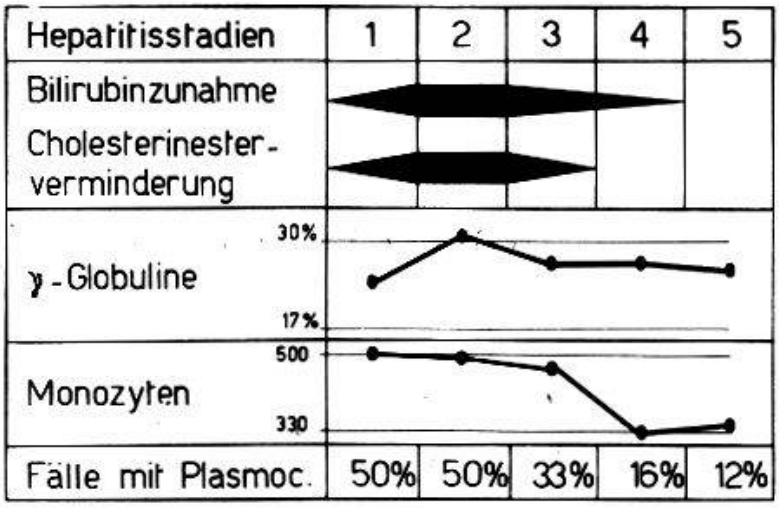

Abb. 4. Zeitliche Korrelation zwischen γ-Globulin- und Monocyten-Verhalten bei 127 Fällen von Hepatitis epidemica. Stadieneinteilung: Stadium 1: ansteigender Icterus; Stadium 2: Höhepunkt des Icterus und Tiefpunkt des Cholesterinestersturzes; Stadium 3: Normalisierung der Cholesterinesterquote; Stadium 4: abklingender Icterus; Stadium 5: postikterische Phase.

zesse im Leberparenchym ablaufen. Auch eine Gewebsinfiltration mit neutrophilen Granulocyten fehlt weitgehend [20].

Im Ablauf der Hepatitis (Stadieneinteilung nach dem Verhalten des Bilirubinspiegels und der Cholesterinesterquote, vgl. Abb. 4 und [20]) zeigt sich eine zeitliche Parallelität zwischen Monocyten- und γ-Globulin-Vermehrung, wobei die Monocytenvermehrung [13, 14, 38] zeitlich etwas vorausgeht und ihren Höhepunkt früher erreicht, die γ-Globulin-Vermehrung aber wesentlich länger dauert, wie aus der Darstellung der Mittelwerte von 127 Fällen [20] in Abb. 4 hervorgeht. In den Stadien 1–3 findet sich darüber hinaus eine deutliche lymphatische Reaktion, gemessen an der Zahl der Fälle, bei denen «lymphatische» bzw. «Blutplasmazellen» auftreten, während auffallenderweise die Lymphocytenzahl in allen Stadien praktisch konstant bleibt [20].

Quantitative Korrelationen zwischen α_2-Globulin- und Neutrophilenverhalten sowie zwischen Monocyten- und γ-Globulin-Verhalten fehlen hingegen sowohl in einzelnen Stadien wie im gesamten Material. Es ließen sich auch keine Beziehungen zwischen γ-Globulin- und Lymphocytenverhalten nachweisen [20].

e) Bei der *Lebercirrhose* fehlt eine zeitliche oder quantitative Korrelation zwischen Serumprotein- und Leukocytenverhalten völlig [19]. Abb. 5 zeigt das Verhalten von Zell- und Eiweißbild in Abhängigkeit von der Schwere des klinischen Zustandes, wobei die Entwicklung eines primären Leberzellkarzinoms auf dem Boden einer Lebercirrhose im Eiweißbild als Fortsetzung der cirrhotischen Dysproteinämie erscheint

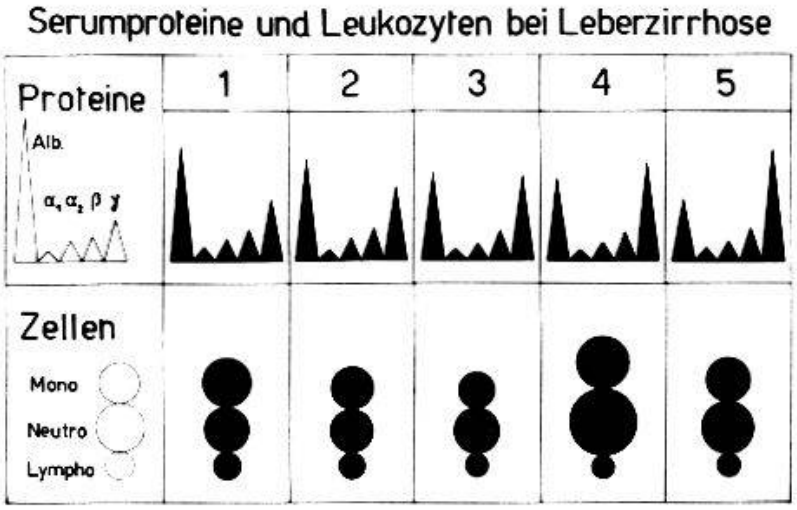

Abb. 5. Verhalten des Serumproteinbildes und der Leukocyten bei verschieden schweren Fällen von Laënnecscher Lebercirrhose [vgl. 19]. Untersuchungen an total 101 Fällen mit 134 gleichzeitigen Beobachtungen von Blutzell- und Serumproteinbild. Darstellung des Proteinbildes: Höhe und Fläche der Dreiecke entsprechen dem absoluten Wert der zugehörigen Fraktion. Links außen weiß: durchschnittliche Normalwerte. Darstellung des Zellbildes: Die Kreisfläche entspricht der absoluten Zellzahl. Links außen weiß: normales Zellbild. Monocyten 10fach vergrößert gegenüber Neutrophilen- und Lymphocytenzahl.

[19, 34, 48]. Während die Stadien 1–3 komplikationsfreie Fälle von beginnender Cirrhose (Stadium 1), Cirrhosevollbild (Stadium 2), dekompensierter Cirrhose (Stadium 3) enthalten, sind im Stadium 4 Fälle von Coma hepaticum mit akut-entzündlichen Komplikationen und im Stadium 5 Fälle mit Entwicklung eines primären Leberzellkarzinoms zusammengestellt [vgl. 19].

Bei komplikationsfreien Cirrhosefällen findet sich neben einem mit der Schwere der Cirrhose absinkenden α_2-Globulin-Spiegel [7, 8, 19, 26, 39 u. a.] eine Verminderung der Neutrophilenzahl, welche mindestens teilweise auf die Milzveränderung bei Lebercirrhose (sogenannte Hypersplenie) zurückzuführen ist [22], da bei Cirrhosefällen mit Splenomegalie wesentlich tiefere Neutrophilenwerte auftreten [19]. Auch die Monocytenwerte sinken mit zunehmender Schwere der Cirrhose ab, während die γ-Globulin-Werte zunehmen [3, 8, 19, 25, 28, 48].

Tritt zu einer schweren Cirrhose eine komplizierende akute Entzündung hinzu, dann entspricht das Blutzellbild mit neutrophiler Leukocytose und Monocytose der Komplikation, während das Eiweißbild unverändert die Cirrhosedysproteinämie mit hoher γ-Globulinvermehrung und, was besonders auffällt, vollständigem Fehlen der α_2-Globulin-Vermehrung aufweist (Stadium 4 der Abb. 5 [vgl. 19]).

Entsprechende Verhältnisse finden wir bei der *biliären Cirrhose:* Cholangiitische Schübe führen zunächst zu zeitlich und quantitativ par-

alleler Vermehrung der α_2-Globuline und neutrophilen Granulocyten. Mit zunehmender Leberschädigung wird die α_2-Globulin-Zunahme bei entzündlichen Schüben in den Gallenwegen immer schwächer und erlischt schließlich, wenn der cirrhotische Umbau und die funktionelle Schädigung der Leber so ausgedehnt sind, daß eine γ-Globulin-Vermehrung von 35–38% oder mehr nachweisbar wird. Dann zeigt nur noch die Neutrophilenvermehrung das Bestehen entzündlicher Schübe im Blute an, während das Eiweißbild mit oder ohne entzündliche Komplikation unverändert die Konstellation der Lebercirrhose einhält [19].

f) Beim *nephrotischen Syndrom* fehlt eine der Größe der α_2-Globulin-Zunahme entsprechende Neutrophilenvermehrung. Eine der γ-Globulin-Verminderung parallel gehende Monocytenverminderung kommt ebenfalls nicht zur Beobachtung.

g) Eine der extremen γ-Globulin-Zunahme entsprechende Vermehrung der Monocyten konnten wir beim *γ-Globulin-Plasmocytom* nicht beobachten.

Abb. 3 gibt schematisch eine zusammenfassende Darstellung der humoral-cellulären Korrelationen im Blut bei den einzelnen Reaktionskonstellationen. Wir können dabei die berücksichtigten Konstellationstypen des Serumproteinbildes nach dem Verhalten der Beziehungen zwischen Leukocyten- und Serumeiweißbild in *drei Sammelgruppen* einteilen:

a) Eine erste Sammelgruppe umfaßt die Reaktionskonstellationen der *akuten Entzündung*, der *chronischen Entzündung* und der *malignen Tumoren* (ohne ausgedehnte Lebermetastasierung [vgl. 45]). Bei allen in diese Sammelgruppe eingereihten Zuständen läßt sich einerseits eine zeitliche und/oder quantitative Korrelation zwischen α_2-Globulin- und Neutrophilen-Verhalten, anderseits eine Beziehung zwischen γ-Globulin- und Monocytenverhalten nachweisen. Die Verschiebungen des Proteinbildes halten sich, entsprechend der Anordnung der Felder, welche diese Konstellationstypen in Abb. 3 darstellen, in gewissen Grenzen. So sahen wir bei unseren Fällen dieser Sammelgruppe keine α_2-Globulin-Werte über 22–25%, keine γ-Globulin-Werte über 35–38% und nie eine Verminderung der α_2- oder γ-Globuline. Auch der Gesamtproteinspiegel hält sich innerhalb der Abgrenzungen von 5 und 9 g% [21].

Bei allen Krankheitsbildern dieser Sammelgruppe fanden wir eine enge zeitliche Parallelität zwischen der Vermehrung der α_2-Globuline und entzündlich-infiltrativen oder nekrotisch-einschmelzenden Gewebsveränderungen und außerdem eine quantitative Parallelität, indem die α_2-Globulin-Vermehrung der Akuität und Ausdehnung des Gewebs-

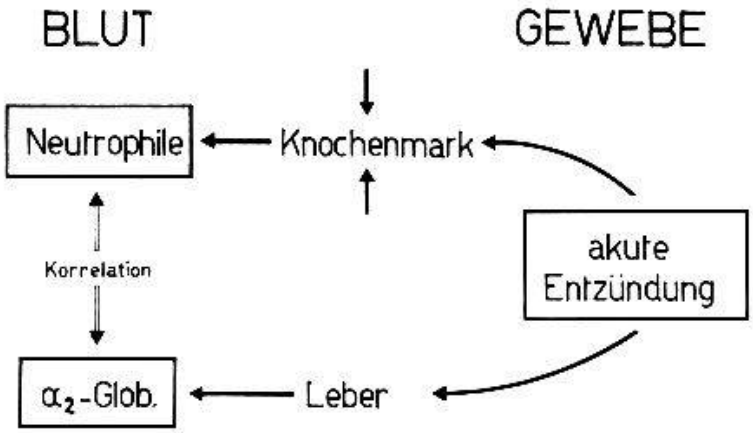

Abb. 6. Schematische Darstellung der Pathogenese der Korrelation zwischen neutrophilen Granulocyten und α_2-Globulinen. Erklärung im Text.

prozesses parallel geht. Die Beziehung zwischen Gewebsprozeß und α_2-Globulin-Spiegel ist an ein funktionsfähiges Leberparenchym gebunden, da die α_2-Globulin-Vermehrung bei schwerer diffuser Lebererkrankung, wie z. B. bei fortgeschrittenem cirrhotischem Umbau, ausfällt (s. oben und [19]). Anderseits verursachen die genannten Gewebsprozesse im Beginn eine neutrophile Leukocytose, wobei aber die Parallelität wesentlich weniger eng ist, so daß die Gewebsläsion nur als einer unter vielen Faktoren, die auf die neutrophilen Granulocyten im Blute Einfluß nehmen, erscheint. In dieser gemeinsamen Beziehung zu den Erscheinungen im Gewebe sehen wir die Grundlage für das Auftreten einer Korrelation zwischen neutrophilen Granulocyten und α_2-Globulinen im Blute (vgl. Abb. 6).

Abb. 7. zeigt die entsprechenden Verhältnisse für die γ-Globuline und die Monocyten, die bei einer Beanspruchung des reticuloendothelialen Apparates, sei es für die Bildung von Antikörpern, sei es für den Aufbau von spezifischem oder unspezifischem Granulationsgewebe, im Blute parallel vermehrt erscheinen. Dabei spiegelt die γ-Globulin-Reaktion die Vorgänge im Gewebe wiederum wesentlich zuverlässiger als die weit mannigfaltigeren Einflüssen unterworfenen Monocyten. Die Korrelation zwischen γ-Globulin- und Monocytenverhalten ist unseres Erachtens auf ihren gemeinsamen Zusammenhang zum Funktionszustand des Reticuloendothels zurückzuführen.

α_2- und γ-Globulin-Vermehrung, Neutrophilen- und Monocytenzunahme erscheinen damit bei den Krankheitsbildern dieser ersten Sammelgruppe abhängig von Prozessen, die sich im Gewebe abspielen. Es handelt sich bei diesen Verschiebungen im Blutzell- und -eiweißbild um Reaktionen auf Veränderungen im Gewebe. Wir bezeichneten die entsprechenden Verschiebungen des Serumproteinbildes deshalb als *reaktive*

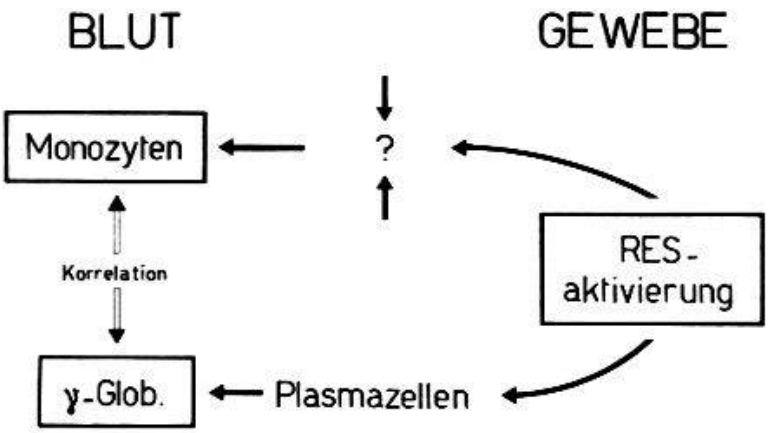

Abb. 7. Schematische Darstellung der Pathogenese der Korrelation zwischen Monocyten- und γ-Globulin-Verhalten. Erklärung im Text.

Dysproteinämie [21] bzw. die Veränderungen im Bereich des cellulären Blutbildes als *reaktive Verschiebungen der Leukocytenformel.*

b) Eine *zweite Sammelgruppe* umfaßt die Reaktionskonstellationen des *nephrotischen Syndroms* und des *γ-Globulin-Plasmocytoms.* Eine Korrelation zwischen dem Verhalten der neutrophilen Granulocyten und der α_2-Globuline bzw. den Monocyten und den γ-Globulinen ließ sich bei diesen beiden Konstellationstypen nicht nachweisen (vgl. Abb. 3). Entsprechend der exzentrischen Stellung der zugehörigen Felder im α_2-γ-Globulin-«Koordinatennetz» der Abb. 3 ist das Serumproteinbild dieser Reaktionskonstellationen durch extreme Verschiebungen charakterisiert, welche die bei der reaktiven Dysproteinämie eingehaltenen Grenzen bei weitem überschreiten [21]. So fanden wir bei nephrotischem Syndrom eine Vermehrung der α_2-Globuline bis 60% und mehr neben einer fakultativen Verminderung der γ-Globuline, die bis zum Auftreten einer γ-Globulin-Mangel-Krankheit gehen kann [21, vgl. auch 2, 28, 48]. Beim γ-Globulin-Plasmocytom wurden γ-Globulin-Werte bis zu 80% und mehr beobachtet [21, 48 u. a.].

Die Dysproteinämie des nephrotischen Syndroms ist die Folge eines massiven Serumeiweißverlustes durch die Nieren mit konsekutiver Vermehrung der Proteinsynthese und eventuell des Eiweißkatabolismus und der Verschiebung von Proteinen aus der Blutbahn in den Intercellulärraum [2, 21, 27, 28, 30, 48 u. a.]. Beim γ-Globulin-Plasmocytom liegt eine Störung der γ-Globulin-Produktion vor, indem neoplastisch entartete Gewebsplasmazellen pathologische γ-Globuline, Paraproteine, ins Blut abgeben [11, 28, 37, 48, 49]. Es handelt sich bei beiden Krankheitsgruppen um pathologische Veränderungen des Serumproteinumsatzes infolge einer Erkrankung von Organen, die am Serumproteinstoffwechsel direkt beteiligt sind. Wir können deshalb die Dysproteinämie des nephro-

tischen Syndroms und des Plasmocytoms unter dem Begriff der *primären Proteinumsatzstörung* zusammenfassen [21].

Eine parallel laufende Umsatzstörung der Blutzellen, insbesondere der neutrophilen Granulocyten und der Monocyten, fehlt, so daß durch die einseitige, auf die Blutproteine ausgerichtete Umsatzstörung die humoral-cellulären Korrelationen im Blute, wie sie bei reaktiven Verschiebungen von Zell- und Proteinbild hervortreten, durchbrochen werden.

Eine primäre Störung des Proteinstoffwechsels liegt auch beim pathogenetisch dem Plasmocytom recht nahestehenden Morbus Waldenström [48] und bei den verschiedenen Defektdysproteinämien, insbesondere den Hypo- und Agammaglobulinämien vor [2, 5, 6, 28, 48]. Bei allen diesen primären Erkrankungen des Proteinstoffwechsels fehlen Korrelationen zwischen Leukocyten- und Proteinbildverhalten aus den oben genannten Gründen.

Die humoral-cellulären Korrelationen im Blute können umgekehrt auch bei *primären Umsatzstörungen der Leukocyten* durchbrochen werden. So finden wir bei komplikationsfreien chronischen myeloischen Leukämien unveränderte α_2-Globulin-Werte neben extrem erhöhten Neutrophilenzahlen [48], und bei unkomplizierten Agranulocytosen verschiedenster Pathogenese fehlt eine entsprechende Verminderung der α_2-Globuline ebenfalls.

Bei der chronischen lymphatischen Leukämie besteht eine primäre Zellumsatzstörung mit Entgleisung der Lymphocytenproduktion. Sie führt, wahrscheinlich infolge der Einengung des normalen lymphoreticulären Gewebes, zu einer Verminderung der γ-Globulin-Produktionskapazität mit meist tiefnormalen bis verminderten γ-Globulin-Werten im Blute und larvierter oder manifester γ-Globulin-Mangelkrankheit [2, 21, 28, 48]. Diese interessante Kombination einer Zell- und Proteinumsatzstörung führt ebenfalls nicht zu einer Korrelation zwischen Zell- und Proteinverhalten im Blute, wie es bei reaktiven Verschiebungen auftritt [46].

c) Die *dritte Sammelgruppe* umfaßt die Reaktionskonstellationen der *Hepatitis epidemica*, der *Lebercirrhose* mit Einschluß der primären Leberzellkarzinome und der primär extrahepatischen *malignen Tumoren mit ausgedehnter Metastasierung in die Leber*. Bei allen Patienten dieser Sammelgruppe steht die Veränderung der Leber im Zentrum des Krankheitsgeschehens. Dabei kommt es in allen drei Reaktionskonstellationen bei schwerster diffuser Lebererkrankung zu gleichen Erscheinungen im Verhalten des Zell- und Serumproteinbildes: Eine Korrelation zwischen α_2-Globulin- und Neutrophilen- sowie zwischen γ-Globulin- und Monocytenverhalten läßt sich nicht nachweisen. Im Serumprotein-

bild finden wir einen γ-Globulin-Spiegel zwischen 35 und 55%, eine Verschmelzung der β- mit den γ-Globulinen und verminderte oder tiefnormale α_2-Globuline, die bei akut-entzündlichen Komplikationen keine reaktive Vermehrung erfahren [7, 19, 42, 48 u. a.].

Diese zahlenmäßigen Verhältnisse finden wir bei fast allen fortgeschrittenen Lebercirrhosen, bei ca. 5–10% der Hepatitispatienten, und zwar vor allem bei schweren Verlaufsformen und Übergang in die Leberdystrophie und selten auch beim Vorliegen einer Metastasenleber. Das Fehlen jeder humoral-cellulären Korrelation, die Proteinverschiebungen über die Grenze der reaktiven Dysproteinämien hinaus (γ-Globulin-Vermehrung bis 55%, α-Globulin-Verminderung) und die Verhinderung einer reaktiven α-Globulin-Vermehrung bei akut-entzündlichen Komplikationen weisen auf das Vorliegen einer primären Proteinumsatzstörung im Gefolge der schweren Lebererkrankung hin. Dabei muß angenommen werden, daß die α_2-Globulin-Synthese gehemmt [7, 8, 19, 25, 26] und der Abbau der extrahepatisch gebildeten γ-Globuline in der Leber verzögert werden [19], wie dies durch den Nachweis einer verlängerten biologischen Halbwertzeit für die γ-Globuline in Abhängigkeit von der Schwere einer Lebercirrhose wahrscheinlich gemacht werden konnte [24].

Anderseits findet sich beim cirrhotischen Leberumbau eine ausgeprägte Bindegewebswucherung und bei der Hepatitis eine Proliferation der Kupfferschen Sternzellen, womit die Voraussetzung für eine reaktive γ-Globulin-Vermehrung gegeben ist. Im Knochenmark werden bei diesen Krankheiten die Plasmazellen wie bei andern reaktiven Hypergammaglobulinämien vermehrt gefunden [4, 9, 36, 44, 48]. Es ist deshalb zu vermuten, daß die γ-Globulin-Vermehrung bei der Hepatitis, bei der Metastasenleber und bei der Lebercirrhose einer Superposition von reaktiver Mehrproduktion und verzögertem Abbau in der erkrankten Leber entspricht. Wir haben deshalb von einer *Mischform der Dysproteinämie* bei den Krankheitsbildern dieser dritten Sammelgruppe gesprochen. Dabei steht bei fortgeschrittenen Lebercirrhosen die Proteinumsatzstörung mit Fehlen der humoral-cellulären Korrelationen im Blute im Vordergrund, bei der Hepatitis und der Metastasenleber (mit Ausnahme der relativ seltenen Fälle von hochgradiger Beeinträchtigung der Proteinstoffwechselfunktion der Leber) tritt die reaktive Verschiebung mit Korrelationen zwischen Monocyten- und γ-Globulin-Verhalten deutlicher hervor [vgl. 21, 46].

Bei der praktischen Verwertung des Blutzell- und Proteinbildes treffen wir weitaus am häufigsten *Fälle mit reaktiven Verschiebungen der Leukocyten und Serumproteine*. Diese sind *unspezifisch* und gestatten weder für sich allein noch in Kombination eine Diagnose zu stellen. Es

handelt sich lediglich um wertvolle Symptome, die im Rahmen des klinischen Gesamtbildes beurteilt werden müssen [28, 48].

Trotzdem die statische Auswertung eine pathogenetisch bedeutsame zeitliche und quantitative Korrelation zwischen Zell- und Proteinverhalten ergibt, treten im Einzelfall wichtige Unterschiede hervor, so daß sich Leukocyten- und Proteinbild in günstiger Weise ergänzen.

Ein erster wichtiger Unterschied liegt in der *Zahl der variablen Komponenten* des Serumeiweiß- und Leukocytenbildes. Im Proteinbild finden sich zwei unabhängig verschiebliche, diagnostisch wichtige Fraktionen, die α_2- und die γ-Globuline.

Obwohl sich eine (negative) quantitative Korrelation zwischen den genannten Globulinfraktionen und den Albuminen berechnen läßt, was aus dem biologischen Grundgesetz der einfach-inversen Regulierung des Albumin/Globulin-Verhaltens nach *Wuhrmann* [48] erwartet werden muß, kommt dem Verhalten der Albumine eine selbständige, praktisch enorm wichtige prognostische Bedeutung zu, indem in einem unausgewählten internistischen Krankengut bei Absinken des absoluten Albuminspiegels unter 3,0 g% die Immediatletalität auf das 6fache ansteigt. Demgegenüber haben die α_1- und die β-Globuline (mit Ausnahme der Fettstoffwechselstörungen [vgl. 47]) im allgemeinen eine geringe diagnostische und prognostische Bedeutung, da es sich meistens um Begleitreaktionen der α_2- und γ-Globulin-Vermehrung handelt.

Im Zellbild finden wir außer den Reaktionen der neutrophilen Granulocyten und der Monocyten noch Verschiebungen der Lymphocyten- und Eosinophilenzahl. Die Änderung der Lymphocytenzahl ist dabei nach unseren bisherigen Untersuchungen vom Verhalten der Serumglobuline und -albumine wie auch der neutrophilen Granulocyten und Monocyten unabhängig. Sehr wahrscheinlich trifft dies auch für die eosinophilen Granulocyten zu. Innerhalb der neutrophilen Granulocyten ist als weiteres Differenzierungsmerkmal der Kernverschiebungsindex von Bedeutung.

Etwas summarisch ausgedrückt, finden wir also im elektrophoretischen Serumproteinbild zwei voneinander unabhängige Fraktionen mit diagnostischer und eine mit selbständiger prognostischer Bedeutung, im Blutzellbild hingegen mindestens vier diagnostisch wertvolle, unabhängig variable Merkmale. Die Verschiebungen des Zellbildes sind deshalb viel differenzierter als diejenigen des Proteinbildes, was besonders bei den akuten Infektionskrankheiten hervortritt. Dabei gibt das Zellbild teils Hinweise auf die Ätiologie (z. B. Verhinderung der neutrophilen Leukocytose bei gewissen Virusinfekten), teils auf den Befall bestimmter Gewebe (z. B. Auftreten lymphatischer Reizformen im Blut bei Befall des lymphatischen Gewebes im Rahmen der Mononucleosis infectiosa oder der Hepatitis epidemica), teils auf die Art und Ausdehnung von Gewebsprozessen (Neutrophilie bei akut-entzündlichen und nekrotischen

Veränderungen, Monocytenvermehrung bei Wucherung reticuloendothelialer Elemente usw.). Im Proteinbild spiegeln sich indessen vorwiegend die Dauer und Intensität von Gewebsveränderungen, wobei die Proteinverschiebungen ein getreues Abbild der Gewebsprozesse ergeben, da sie keinen quantitativ merkbaren andern Einflüssen unterliegen, sofern nicht primäre Proteinumsatzstörungen vorliegen.

Im *zeitlichen Ablauf* zeigen Zell- und Proteinreaktionen im Blute wesentliche Unterschiede, die besonders deutlich bei zeitlich und quantitativ in Korrelation stehenden Verschiebungen hervortreten (vgl. Abb. 1 und 4): Während eine neutrophile Leukocytose praktisch ohne Latenzzeit den Beginn einer akut-entzündlichen Erkrankung markiert, läuft die α_2-Globulin-Reaktion erst nach 12–24 Stunden an und braucht bis zu 10 Tagen, um ihren Höhepunkt zu erreichen. Sie dauert dann aber um Tage oder Wochen länger als die schnell abklingende Zellreaktion, wobei sie der Ausdehnung, der Akuität und vor allem der Dauer der Gewebsläsion viel genauer parallel geht als die Neutrophilenvermehrung [17, 18, 46, 48 u. a.]. Das Zellbild ist deshalb vor allem in frühen Stadien von akuten Erkrankungen von erheblicher praktischer Bedeutung, während das Proteinbild in den Spätstadien akuter Erkrankungen und vor allem bei chronischen Krankheiten wesentlich wertvollere Hinweise gibt [15, 28, 48].

Auch im *quantitativen Verhalten* bestehen wesentliche Unterschiede zwischen den Zell- und den Proteinverschiebungen im Blute. Abb. 8 zeigt das Verhalten der α_2- und der Neutrophilenwerte bei 70 schweren akut-entzündlichen Erkrankungen am Eintrittstag in die Klinik. Während die α_2-Globulin-Werte sich von mäßig bis stark erhöhten Zahlen relativ eng zusammenscharen, zeigen die neutrophilen Granulocyten eine weite Streuung von extrem erhöhten bis zu deutlich erniedrigten Werten. Schon bei Gesunden zeigen die Zellwerte vergleichsweise größere Schwankungen als das Proteinbild. Durch vergleichende Untersuchungen konnte ausgeschlossen werden, daß es sich dabei um die Folgen des bei der Zellzählung und -differenzierung sicher größeren technischen Fehlers handelt [20, 46]. Es kommt deshalb nur eine wesentlich straffere und einheitlichere Regulierung der Blutproteine gegenüber den weißen Blutzellen als Ursache des augenfälligen Unterschiedes im Protein- und Zellverhalten in Frage. Dies dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, daß das Verhalten der α_2-Globuline eng an entzündlich-infiltrative und nekrotisch-einschmelzende Gewebsprozesse gebunden ist, während die Neutrophilenzahlen daneben noch durch ätiologische Einflüsse und sehr wahrscheinlich durch eine im Einzelfall unüberblickbare Zahl weiterer Faktoren bestimmt wird [17, 46].

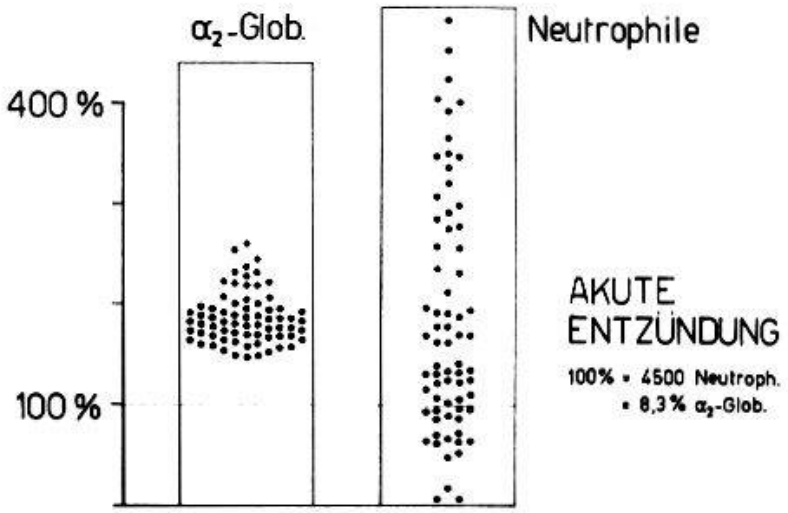

Abb. 8. Unterschiede im quantitativen Verhalten von α_2-Globulinen und neutrophilen Granulocyten. Werte bei 70 Patienten mit schwerer akut-entzündlicher Erkrankung am Eintrittstag.

Prinzipiell gleichartige Unterschiede können auch im zeitlichen und quantitativen Verhalten der Monocyten- und γ-Globuline festgestellt werden. Dabei tritt die praktische Bedeutung des Monocytenverhaltens noch deshalb zurück, weil die relative technische Fehlerbreite bei der Zählung dieser Zellart, die nur in einem kleinen Prozentsatz vorkommt, sehr viel größer ist als bei den neutrophilen Granulocyten, so daß die Verhältnisse im Einzelfall ganz erheblich verwischt werden können [29].

Im Gegensatz zu den unspezifischen reaktiven Verschiebungen treten bei *primären Umsatzstörungen* der Serumproteine und weißen Blutzellen typische Eiweiß- und Leukocytenbilder auf, die eine Diagnose mindestens in ausgeprägten Fällen aus dem Protein- bzw. Zellbild allein stellen lassen. So sind die Elektrophoresediagramme des nephrotischen Syndroms, der Paraproteinämie, der Agammaglobulinämie usw. unverkennbar und haben die gleiche diagnostische Bedeutung wie das Zellbild für die Erkennung einer Agranulocytose oder einer Leukämie.

In der Sammelgruppe der *Lebererkrankungen* läßt sich das Serumproteinbild der schweren diffusen Leberschädigung ebenfalls aus dem typischen Elektrophoresediagramm allein erkennen (Abb. 9), entsprechend dem überwiegenden Einfluß der Proteinumsatzstörung in der erkrankten Leber. Diese Dysproteinämie mit Vermehrung der γ-Globuline auf 35–55%, Verschmelzung der β- mit den γ-Globulinen und tiefnormalen bis verminderten α_2-Globulinen ist praktisch von größter Bedeutung, da sie in Mitteleuropa hauptsächlich bei fortgeschrittener Lebercirrhose (eventuell mit aufgepfropftem primärem Leberzellkarzinom) gefunden wird, bei der Hepatitis einen schweren Verlauf mit drohendem Übergang in die subakute Leberdystrophie anzeigt und nur aus-

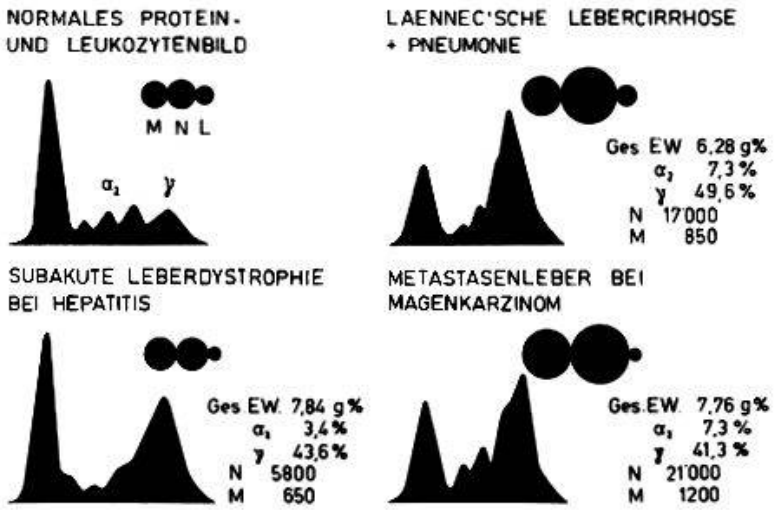

Abb. 9. Elektrophoresediagramm der schweren Lebererkrankung. Darstellung des Zellbildes wie in Abb. 5.

nahmsweise bei anderen Leberleiden, z. B. bei der Metastasenleber, vorkommt [19].

Das Blutzellbild ist beim Vorliegen eines solchen Elektrophoresediagrammes, wie überhaupt bei primären Proteinumsatzstörungen von besonderer Bedeutung, da reaktive Verschiebungen im Proteinbild der Umsatzstörung untergehen. So weist bei fortgeschrittener Lebercirrhose (vgl. Abb. 9) nur das Zellbild auf das Bestehen einer akut-entzündlichen Komplikation hin, da die α_2-Globulin-Vermehrung unterbleibt. Das Zellbild ist in solchen Fällen besonders wichtig, weil bei fortgeschrittener Lebercirrhose oft auch die klinischen Zeichen einer komplizierenden akuten Entzündung sehr diskret ausfallen [19].

Zusammenfassung

1. Die Verschiebungen des Serumprotein- und Leukocytenbildes zeigen teils zeitliche, teils quantitative Parallelitäten (Korrelationen). Es findet sich einerseits eine zeitliche und/oder quantitative Korrelation zwischen dem Neutrophilen- und dem α_2-Globulin-Verhalten, anderseits zwischen den Verschiebungen der Monocyten und der γ-Globuline. Die Bewegungen der Lymphocytenzahl sind vom Proteinverhalten im Blute völlig unabhängig.

2. Das Auftreten dieser Korrelationen wurde bei den verschiedenen Reaktionskonstellationen des Serumproteinbildes nach *Wuhrmann* (vgl. Abb. 3) untersucht. Engste Zusammenhänge zwischen Blutprotein- und Leukocytenbild zeigten sich bei den Reaktionskonstellationen *der akuten Entzündung*, der *chronischen Entzündung* und der *malignen Tumoren*, die deshalb in einer *ersten Sammelgruppe* zusammengefaßt wurden. Auch

das Serumproteinbild zeigt bei allen Fällen dieser Sammelgruppe gemeinsame Merkmale: Verschiebungen der α_2-Globuline zwischen unterer Normalwertgrenze und 22–25%, der γ-Globuline zwischen unterer Normalwertgrenze und 35–38% und der Gesamtproteine zwischen 5 und 9 g%. Pathogenetisch sind die Zell- und Proteinverschiebungen im Blut bei dieser Sammelgruppe als Reaktion auf Veränderungen im Gewebe (entzündlich-infiltrative, nekrotisch-einschmelzende bzw. Wucherungen reticuloendothelialer Elemente) zurückzuführen. Es wird deshalb von *reaktiver Dysproteinämie* bzw. *reaktiven Leukocytenverschiebungen* gesprochen.

3. Der Sammelgruppe mit den reaktiven Verschiebungen werden die Reaktionskonstellationen des nephrotischen Syndroms und des γ-Globulin-Plasmocytoms als *zweite Sammelgruppe* gegenübergestellt. Sie zeigen ein völliges Fehlen von Korrelationen zwischen Leukocyten- und Serumproteinverhalten. Die Dysproteinämie beider Konstellationstypen beruht auf einer Erkrankung von Organen, die am Serumproteinstoffwechsel direkt beteiligt sind (Nieren bzw. Plasmazellen des Knochenmarkes). Die Folge ist eine *primäre Proteinumsatzstörung*. Da ein entsprechender Eingriff in das Leukocytenverhalten fehlt, werden die Korrelationen, die bei reaktiven Verschiebungen auftreten, durchbrochen.

Als Gegenstück werden die primären Umsatzstörungen der Leukocyten erwähnt (Agranulocytosen verschiedener Ursache, Leukämien), bei denen ebenfalls keine Korrelationen zwischen Zell- und Proteinverhalten im Blut nachgewiesen werden können.

4. In eine *dritte Sammelgruppe* werden die Leberleiden eingeteilt (*Lebercirrhose*, *Hepatitis* und *Metastasenleber*). Die Dysproteinämie kommt bei diesen Erkrankungen durch Superposition von reaktiven Verschiebungen und primären Eiweißstoffwechselstörungen in der erkrankten Leber zustande (*Mischform der Dysproteinämie*). Dabei treten bei schwerer Lebererkrankung (fortgeschrittene Lebercirrhose, schwere Verlaufsformen von Hepatitis epidemica) die Zeichen der Proteinumsatzstörung (Fehlen einer Korrelation zwischen Zell- und Proteinbild, extreme Verschiebungen im Eiweißbild) hervor, bei weniger lang dauernden (Hepatitis) oder weniger schweren Lebererkrankungen (Metastasenleber) die Zeichen der reaktiven Verschiebungen (Korrelation zwischen Monocyten und γ-Globulin-Verhalten, Proteinbildverschiebungen innerhalb der Grenzen der reaktiven Dysproteinämie).

5. Die reaktiven Verschiebungen des Protein- und Zellbildes sind unspezifisch. Sie gestatten weder für sich allein noch zusammen eine Diagnose zu stellen. Es handelt sich lediglich um wertvolle Symptome im Rahmen des klinischen Gesamtbildes.

6. Obwohl bei reaktiven Verschiebungen enge Korrelationen im Verhalten von Eiweiß- und Leukocytenbild auftreten, sind die Unterschiede im Einzelfall doch so ausgeprägt, daß sich Protein- und Zellbild für die praktische Verwertung im Rahmen der klinischen Beurteilung eines Falles in günstiger Weise ergänzen. Dabei erscheint das Zellbild, da es über mehr frei variable Komponenten verfügt, differenzierter als das Proteinbild, welches hingegen nur von Gewebsprozessen beeinflußt wird und über diese getreu Aufschluß gibt. Die Zellverschiebungen dauern wesentlich kürzer als die Proteinausschläge, so daß das Zellbild vor allem bei der Beurteilung akuter Zustände, das Proteinbild bei chronischen Erkrankungen wertvolle Hinweise gibt.

7. Bei primären Proteinumsatzstörungen treten typische Serumeiweißbilder auf, denen eine zentrale diagnostische Bedeutung zukommt, wie dem Blutzellbild für die Diagnose von Leukocytenumsatzstörungen, z. B. Agranulocytosen und Leukämien.

8. Auch bei schwerster Lebererkrankung kommt entsprechend dem Vorherrschen der Proteinumsatzstörung ein typisches Eiweißbild zur Beobachtung. Es ist charakterisiert durch γ-Globulin-Werte zwischen 35 und 55 %, Verschmelzung der γ-Globuline mit den β-Globulinen und tiefnormale oder verminderte α_2-Globuline.

9. Dem Zellbild kommt bei primärer Proteinumsatzstörung für die Diagnose reaktiver Komplikationen eine besondere Bedeutung zu, da die reaktiven Proteinverschiebungen im Bilde der Umsatzstörung untergehen.

Résumé

1. Les modifications des protéines du sérum et celles de la formule leucocytaire semblent montrer un certain parallélisme aussi bien dans le temps qu'au point de vue quantitatif (corrélations). Il y a, d'une part, une corrélation dans le temps et/ou une corrélation quantitative entre les neutrophiles et les modifications des globulines α, d'autre part, entre les modifications des monocytes et des globulines γ. Les changements de nombre des lymphocytes semblent être tout à fait indépendants de la teneur des protéines dans le sang.

2. Ces différentes corrélations ont été mises en évidence, selon la méthode de *Wuhrmann*, dans divers états réactionnels des protéines sériques (fig. 3). Une relation étroite entre les protéines sériques et le tableau leucocytaire a pu être mise en évidence dans les états réactionnels des inflammations aiguës, de l'infection chronique et des tumeurs malignes, c'est pourquoi ces cas ont été rassemblés dans un premier grand groupe. Le tableau protéinique du sérum montre, dans tous les

cas de ce groupe, des modifications semblables: déplacement des α_2-globulines entre les valeurs minima et 22–25 %, des γ-globulines entre les minima et 35–38 % et des protéines totales entre 5 et 9 g %. Au point de vue pathogénique, ces modifications cellulaires et protéiniques du sang dans ce groupe sont considérées comme une réaction à des transformations tissulaires (infiltratives et inflammatoires, nécrotiques et destructives, ou bien développement du tissu réticulo-endothélial). C'est pourquoi l'on parle de *dysprotéinémie réactionnelle*, respectivement de *déplacement réactionnel de la formule leucocytaire.*

3. Au groupe des modifications réactionnelles est mis en opposition le groupe des modifications du syndrome néphrotique et du plasmocytome à γ-globulines, cela forme un second groupe. Ce groupe ne montre aucune corrélation entre le comportement des leucocytes et celui des protéines du sérum. Les dysprotéinémies des deux parties de ce groupe sont dues à l'altération d'organes, qui sont directement intéressés au métabolisme des protéines du sérum (les reins, respectivement les cellules plasmatiques de la moelle osseuse). La conséquence en est un trouble primaire dans la production des protéines sériques. Comme cela ne touche pas directement les organes du système leucocytaire, la corrélation que l'on voit apparaître dans les modifications réactionnelles manque.

On peut mettre en opposition les troubles primaires dans la production des leucocytes (agranulocytoses de diverses origines, leucémies), dans lesquels on ne retrouve pas non plus de corrélation entre les changements cellulaires et protéiniques du sang.

4. Dans un troisième grand groupe, l'on trouve les affections du foie (cirrhose hépatique, hépatite, foie métastasique). Dans ces affections, la dysprotéinémie est due à une superposition de modifications réactionnelles et de trouble métabolique primaire des protéines dans le foie atteint (forme mélangée des dysprotéinémies). Lors d'atteinte grave du foie (cirrhose avancée, forme grave d'hépatite épidémique), l'on voit apparaître les signes de troubles du métabolisme protidique (manque de corrélation entre la formule sanguine et la teneur protéinique du sang, modification importante de la répartition des protéines), et dans les cas d'affection de moins longue durée (hépatite) ou d'atteinte moins généralisée du foie (métastases hépatiques), on voit apparaître les signes de modifications réactionnelles (corrélation entre le nombre des monocytes et la teneur en γ-globulines, modifications de la répartition des protéines dans le cadre des dysprotéinémies réactionnelles).

5. Les modifications réactionnelles de la formule leucocytaire et des protéines n'ont aucune spécificité. Elles ne permettent aucunement de

poser un diagnostic, ni prises en elle-mêmes, ni considérées dans leur ensemble. Ce ne sont que des symptômes de valeur dans le cadre d'un tableau clinique général.

6. Quoique dans les modifications réactionnelles, il y ait d'étroites corrélations entre la formule sanguine et les protéines sériques, les différences dans les cas particuliers sont si nettes que l'on peut en tenir compte dans l'ensemble du tableau clinique pour établir un diagnostic. La formule sanguine toutefois, dont les éléments sont plus individuellement variables, est plus différenciée que la répartition des protéines, qui n'est influencée que par des processus tissulaires, et ne donne des renseignements que sur ceux-ci. Les modifications de la formule sanguine durent moins longtemps que celles des protéines sériques, aussi la formule sanguine se prête-t-elle bien à l'examen d'états aigus, alors que le tableau protéinique permet d'apprécier les états pathologiques chroniques.

7. Dans les troubles primaires du métabolisme des protéines, l'on voit apparaître des tableaux caractéristiques des albumines sériques qui ont une valeur diagnostique importante, tout comme la formule sanguine permet le diagnostic dans les troubles du métabolisme des éléments figurés du sang, par exemple, les agranulocytoses et les leucémies.

8. Dans les affections hépatiques graves, l'on voit aussi apparaître un tableau protéinique typique, correspondant à la prédominance du trouble du métabolisme des albumines. Il est caractérisé par une teneur en γ-globulines entre 35 et 55%, fusion de la courbe des γ-globulines avec celle des β-globulines, diminution en dessous de la norme des α_2-globulines.

9. Dans les troubles primaires du métabolisme des protéines, la formule sanguine prend une grande importance pour le diagnostic de complications réactionnelles, car les modifications protéiniques réactionnelles sont étouffées par le trouble métabolique primaire.

Riassunto

1. Le modificazioni del quadro leucocitario e sieroproteico mostrano parallelismi (correlazioni) in parte di tempo ed in parte quantitativi. Da un lato si constata una correlazione di tempo e/oppure quantitativa tra il comportamento dei neutrofili e delle α_2-globuline, dall'altro tra le variazioni dei monociti e delle γ-globuline. Le variazioni del numero dei linfociti sono del tutto indipendenti dal comportamento delle proteine del sangue.

2. Venne studiata l'apparizione di queste correlazioni nelle diverse costellazioni reattive del quadro sieroproteico secondo *Wuhrmann* (vedi

fig. 3). I più stretti rapporti tra quadro sieroproteico e leucocitario si constatano nelle costellazioni reattive dell'*infiammazione acuta*, *dell'infiammazione cronica* e dei *tumori maligni*, che vennero perciò riunite in un *primo gruppo*. Anche il quadro sieroproteico mostra in tutti i casi di questo gruppo caratteristiche simili: variazioni delle α_2-globuline tra il limite inferiore della norma e 22–25 %, delle γ-globuline tra il limite inferiore della norma e 35–38 % e delle proteine totali tra 5–9 g %. Le variazioni cellulari e proteiche nel sangue, in questo gruppo, sono da considerare dal punto di vista patogenetico quali reazioni ad alterazioni tessutali (flogistico-infiltrative, necrotico-colliquative rispettivamente proliferazione di elementi reticolo-endoteliali). Perciò si parla di *disproteinemia reattiva*, rispettivamente di *modificazioni leucocitarie reattive*.

3. Al gruppo con le modificazioni reattive vengono contrapposte le costellazioni reattive della sindrome nefrosica e del plasmocitoma da γ-globuline quale *secondo gruppo*. Qui manca ogni correlazione tra comportamento dei leucociti e delle proteine sieriche. La disproteinemia dei due tipi di costellazioni è causata dalla malattia di organi direttamente interessati al metabolismo delle proteine sieriche (reni, rispettivamente plasmacellule del midollo osseo). La conseguenza di ciò è un *disturbo primario del metabolismo proteico*. Dato che manca una corrispondente azione sul comportamento dei leucociti non si hanno qui le correlazioni che si osservano invece nelle modificazioni reattive.

Vengono contrapposti i disturbi primari del ricambio leucocitario (agranulocitosi da cause varie, leucemie) in cui pure non è possibile dimostrare alcuna correlazione tra comportamento delle cellule e delle proteine nel sangue.

4. Ad un *terzo gruppo* vengono assegnate le malattie del fegato (*cirrosi epatica, epatite e metastasi epatiche*). Causa della disproteinemia in queste malattie è una sovrapposizione di modificazioni reattive a disturbi primari del metabolismo proteico nel fegato ammalato (*forma mista della disproteinemia*). Così nelle gravi affezioni epatiche (cirrosi epatica di grado avanzato, forme evolutive dell'epatite epidemica) predominano i segni del disturbo del ricambio proteico, nelle malattie del fegato di minor durata (epatite) o gravità (metastasi epatiche) predominano invece i segni delle modificazioni reattive (correlazione tra monociti e comportamento delle γ-globuline, variazioni del quadro proteico nei limiti della disproteinemia reattiva).

5. Le variazioni reattive del quadro proteico e cellulare sono aspecifiche. Esse non permettono nè da sole, nè considerate insieme, di fare una diagnosi. Si tratta unicamente di importanti sintomi nel quadro clinico d'insieme.

6. Per quanto nel gruppo delle modificazioni reattive appaiano strette correlazioni nel comportamento del quadro proteico e leucocitario, le differenze nel caso singolo sono tuttavia così nette che il quadro proteico e cellulare s'integrano in modo favorevole in vista della loro interpretazione pratica nell'apprezzamento clinico del caso. Il quadro cellulare, che dispone di più componenti liberamente variabili, appare in questo caso più differenziato del quadro proteico, il quale viene invece influenzato solo da processi tessutali che esso fedelmente rispecchia. Le modificazioni cellulari sono essenzialmente di più breve durata delle variazioni proteiche, per cui il quadro cellulare fornisce importanti elementi per l'apprezzamento dei casi acuti, mentre il quadro proteico trova applicazione nell'apprezzamento di malattie croniche.

7. I disturbi primari del ricambio proteico sono caratterizzati da quadri sieroproteici tipici che rivestono un'importanza diagnostica capitale, come il quadro cellulare ematico per la diagnosi delle alterazioni del ricambio leucocitario, per esempio agranulocitosi e leucemie.

8. Anche nelle più gravi malattie epatiche, in relazione al prevalere del disturbo del ricambio proteico, si osservano tipiche variazioni delle proteine. Il quadro di tali variazioni e caratterizzato da tassi di γ-globuline tra 35 e 55%, fusione delle γ-globuline con le β-globuline, e α_2-globuline al limite inferiore della norma o diminuite.

9. Il quadro cellulare, nei disturbi primari del ricambio proteico, riveste un significato particolare per la diagnosi di complicazioni reattive, dato che le modificazioni proteiche reattive si perdono nel quadro del ricambio alterato.

Summary

1. The shifts in the serum protein and the leucocyte picture show parallelisms (correlations) partly temporal, partly quantitative. There is, on the one hand, a temporal and/or quantitative correlation between neutrophile and α_2-globulin behaviour, and on the other hand between the shifts of monocytes and γ-globulines. The movements of the lymphocyte number are completely independent of the behaviour of the proteins in the blood.

2. The appearance of these correlations was investigated by the author (see fig. 3) in the different reaction constellations of the serum protein picture. The closest connection between blood protein and leucocyte pictures was shown in the reaction constellation of *acute inflammation*, of *chronic inflammation* and of *malignant tumors*, which are therefore classed together in a *first group*. The serum protein picture, in all cases in this group, also shows common pecularities: shifts of the α_2-globulins

between below the normal range and 22–25%, the γ-globulins between below normal range and 35–38%, and the total proteins between 5 and 9 g%. Pathogenetically, the cell and protein shifts in the blood in this group are reactions to the changes in tissue (inflammatory-infiltrative, necrotic softening of fusion or reticulo-endothelial elements). One therefore speaks of *reactive dysproteinaemia*, or *reactive leucocyte shifts*.

3. The groups with reactive shifts are compared with reaction constellations of nephrotic syndromes and of γ-globulin-plasmocytomes as a *second group*. They show a complete lack of correlation between leucocyte and serum protein behaviour. The dysproteinaemia of both constellation types depends on disease of organs which are directly involved in serum protein metabolism (kidneys or plasma cells of the bone marrow). The result is a *primary protein exchange disorder*. Since a corresponding disturbance in the leucocyte behaviour is lacking, the correlations which appear in relative shifts are here absent.

In contrast to this, the primary disorders of the leucocytes are mentioned (agranulocytosis of different origin, leucaemia) in which also no correlation between cell and protein behaviour in the blood could be demonstrated.

4. In a *third group*, the liver disorders are collected (*liver cirrhosis*, *hepatitis* and *metastasis of the liver*). The dysproteinaemia comes about in these diseases by superposition of reactive shifts upon the protein metabolism disorders in the diseased liver (*mixed form of dysproteinaemia*). In severe liver diseases (advanced liver cirrhosis, severe forms of hepatitis epidemica), the signs of protein exchange disturbances (lack of correlation between cell and protein picture and extreme shifts in the protein picture) appear, whereas in less long lasting (hepatitis) or less severe liver diseases (metastasis of the liver) the signs of reactive shifts (correlation between monocytes and γ-globulin behaviour, protein picture shifts within the limits of reactive dysproteinaemia).

5. The reactive shifts of protein and cell pictures are non-specific. They do not permit, either alone or together, a diagnosis to be formed. They represent merely a valuable symptom within the frame of the total clinical picture.

6. Although in reactive shifts, there are close correlations in the behaviour of protein and leucocyte pictures, the differences in individual cases are so marked that the protein and cell pictures can add in an advantageous way to the practical evaluation within the frame of the clinical judgment of a case. The cell picture, since it includes more free variable components, appears to be a more differentiated picture than that of protein, which, however, is only influenced by tissue processes

and, therefore, gives a true reflection of these processes. The cell shifts last considerably less time than do the protein eruptions, so that the cell picture provides valuable information above all in acute conditions, while the protein picture does the same in chronic illness.

7. In primary protein exchange disorders, typical serum protein pictures occur which have a central diagnostic significance, as the blood cell picture has for the diagnosis of leucocyte exchange disorders, e.g. agranulocytosis and leucaemia.

8. In the severest liver diseases also, the prominence of the protein exchange disorder produces a typical protein picture. It is characterised by γ-globulin values between 35 and 55%, fusion of the γ-globulins with the β-globulines, and deep-normal or decreased α_2-globulines.

9. In primary protein exchange disorders, reactive complications in the cell picture have a special significance for the diagnosis, since the reactive protein shifts are submerged by the exchange disorders.

1. *Antweiler H. J.:* Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Springer, Berlin 1957. – 2. *Barandun S., Stampfli G., Spengler G. A.* und *Riva G.:* Helv. med. Acta **26,** 203 (1959). – 3. *Beckmann K.:* Die Leberkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1957. – 4. *Braunsteiner H.:* Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. Thieme, Stuttgart 1959. – 5. *Cottier H.:* Schweiz. med. Wschr. **88,** 82 (1958). – 6. *Cottier H.* und *Barandun S.:* Helv. med. Acta **26,** 461 (1959). – 7. *van Dommelen C. K. V., Schulte M. J., Brandt K., van Leeuwen L.* und *Wadman S. K.:* Acta med. scand. **165,** 211 (1959). – 8. *Emmrich R.:* Das Bluteiweißbild. Enke, Stuttgart 1957. – 9. *de Gennes L.* et *Marchal G.:* Presse méd. **62,** 965 (1954). – 10. *Gohr H.* und *Langenberg H.:* Z. ges. inn. Med. **14,** 1 (1959). – 11. *Grabar P.* et *Burtin P.:* Sem. Hôp. Paris **10,** 30 (1954). – 12. *Greenspan E. M.* and *Dreiling D. A.:* Arch. intern. Med. **91,** 474 (1953). – 13. *Gutzeit K.:* Z. klin. Med. **142,** 422 (1943). – 14. *Holler G.:* Die epidemischen Gelbsuchtkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, Berlin 1943. – 15. *Jasinski B.:* Schweiz. med. Wschr. **74,** 497 (1944). – 16. *Lindenschmidt O.:* Chirurg **23,** 11 (1952). – 17. *Märki H. H.:* Helv. med. Acta **25,** 625 (1959). – 18. *Märki H. H.:* Schweiz. med. Wschr. **89,** 959 (1959). – 19. *Märki H. H.:* Acta hep.splen. **7,** 257 (1960). – 20. *Märki H. H.* und *Wick A.:* Schweiz. med. Wschr. **90,** 657 (1960). – 21. *Märki H. H.* und *Wuhrmann F.:* Schweiz. med. Wschr. **91,** 167 (1961). – 22. *Masina N.:* Folia haemat. (Lpz.) **46,** 335 (1932). – 23. *Odenthal H.:* Entzündung und Bluteiweißkörper. Thieme, Stuttgart 1958. – 24. *Poliwoda H.* und *Blasius A.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1960 (im Druck). – 25. *Popper H.* and *Schaffner H.:* Liver: Structure and Function. Blakiston Division, New York 1957. – 26. *Putnam F. W.:* The Plasma Proteins, Vol. 2. Academic Press, New York 1960. – 27. *Reubi F.:* Nierenkrankheiten. Huber, Bern 1960. – 28. *Riva G.:* Das Serumeiweißbild. Huber, Bern 1957. – 29. *Rümke C. L.:* Triangel **4,** 154 (1959). – 30. *Sarre H.:* Nierenkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1958. – 31. *Scheurlen P. G.:* Plasma (Milano) **2,** 209 und 323 (1954). – 32. *Scheurlen P. G.:* Z. klin. Med. **152,** 500 (1955). – 33. *Schilling V.:* Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Fischer, Jena 1929. – 34. *Schneiderbaur A.:* Wien. med. Wschr. **107,** 25 (1957). – 35. *Sieberth E.:* Krebsarzt **14,** 11 (1959). – 36. *Störmer A.* und *Kautzsch E.:* Med. Klin. **52,** 693 (1957). – 37. *Vaguez J. J.:* J. Lab. clin. Med. **51,** 271 (1958). – 38. *Vogt H.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **193,** 515 (1948). – 39. *Whitman J. T., Rossmiller H. R.* und *Lewis L. A.:* zit. nach *H. J. Antweiler* [1]. – 40. *Wuhrmann F.:* Helv. med. Acta **12,** 713 (1945). – 41. *Wuhrmann F.:* Schweiz. med. Wschr. **89,** 343 (1959). – 42. *Wuhrmann F.:* Ther. d. Gegenw. (Berlin)

99, 319 (1960). – 43. *Wuhrmann F.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1960 (im Druck). – 44. *Wuhrmann F.* und *Leuthard F.:* Helv. med. Acta **5,** 539 (1938). – 45. *Wuhrmann F.* und *Märki H. H.:* Münch. med. Wschr. **101,** 2123 (1959). – 46. *Wuhrmann F.* und *Märki H. H.:* Schweiz. med. Wschr. **90,** 1003 (1960). – 47. *Wuhrmann F., Märki H. sen.* und *Wunderly Ch.:* Wien. Z. inn. Med. **39,** 173 (1958). – 48. *Wuhrmann F.* und *Wunderly Ch.:* Die Bluteiweißkörper des Menschen. 1. Aufl. 1947, 2. Aufl. 1952, 3. Aufl. 1957. Benno Schwabe, Basel. – 49. *Wuhrmann F., Wunderly Ch.* und *Hässig A.:* Helv. med. Acta **16,** 279 (1949).

Prof. Dr. F. Wuhrmann, Chefarzt der Medizinischen Abteilung, Kantonsspital Winterthur.
Dr. H. H. Märki, Medizinische Abteilung, Kantonsspital Winterthur