

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Hamburg [Direktor: Prof. Dr. *Eugen Fraenkel*.])

Knochenmark und Leukocyten. Beitrag zur pathologischen Anatomie der Leukocytose.

Von

Privatdoz. Dr. med. **Ernst Friedrich Müller**,
früherem Assistenten des Institutes.

(*Ein eingegangen am 13. Juni 1923.*)

Die Bedeutung der Arbeiten *Eugen Fraenkels* für die Pathologie des Knochenmarks. — Die normalen histologischen Bilder der beiden Markarten bei unverändertem Zellbedarf (Zellmark, Fettmark). — Geringgradige Leukocytosen auf Grund alleiniger Leistung des normalerweise funktionierenden Zellmarkes der Wirbel und kurzen Knochen. — Befriedigung größerer Bedürfnisse an roten und weißen Blutzellen durch Metaplasie von Fettmark. — Vorübergehender oder dauernder Verlust der Umbildungsfähigkeit des Fettmarkes durch Überlastung oder Vergiftung. — Auftreten von Myeloblasten als Zeichen der Überlastung nach anfänglicher Metaplasie. — Aplasie als Zeichen der unmittelbaren Lähmung des Fettmarkes. — Die Umbildungsbereitschaft des Fettmarkes und ihr Verhalten bei extremen Zuständen im Knochenmark bei normaler Leukogenese unter dem klinischen Zeichen der Leukocytose, bei Aplasie und myeloblastischer Umwandlung unter dem klinischen Zeichen der Leukopenie. — Die Leukopenie bei Typhus infolge Erkrankung des Knochenmarkes. — Bakteriologische und histologische Befunde am Mark der Typhuskranken. — Reaktionslose degenerative Veränderungen als spezifische Typhusherde. — Die Leukocytosen als Ausdruck erhöhter Leistung des normal funktionierenden Markes. — Beziehungen der einzelnen Knochenmarksanteile untereinander. — Die allen akuten Allgemeininfektionen gemeinsame Metaplasie des Fettmarkes im Zellmark. — Die klinische Leukocytose auf Grund der Metaplasie in vollwertiges myelocytisches Zellmark mit örtlich normaler Fremdstoffreaktion. — Die krankhafte Leukopenie als klinisches Zeichen geschädigten Zellmarkes bei myeloblastischer Umwandlung und normaler örtlicher Fremdstoffreaktion. — Erklärung der Myeloblasten in diesen Fällen als krankhafte Entwicklungsformen der myelocytischen Zellbildung. — Die Fremdkörperreaktion des Markgewebes auf Eitererreger und auf vergiftende Schädlichkeiten. — Spezifisches Verhalten des Markes gegenüber verschiedenen Erregern. — Nachweis von spezifisch antibakteriellen Eigenschaften in neuangelegten Markabschnitten bei ungeschädigtem Knochenmark. — Fehlen der selben bei Knochenmarksschädigungen. —

Die pathologische Anatomie des Knochenmarkes bei den akuten Allgemeininfektionen ist erst seit den grundlegenden Arbeiten *Eugen Fraenkels* als ein in seinen Einzelheiten erforschtes und bekanntes Gebiet anzusehen.

Wir stellen diese wichtige und nicht allgemein genug bekannte Tatsache aus mehreren Gründen an den Anfang unserer Darstellungen,

weil die *Fränkelschen* Arbeiten nicht nur eine bis dahin schmerzlich klaffende Lücke in unserer Kenntnis von den Vorgängen im Knochenmark bei den akuten Allgemeininfektionen ausgefüllt haben, sondern weil die Art ihrer Anlage und ihres Vorgehens, sowie die heute noch einfach und selbstverständlich erscheinende Technik uns überhaupt erst die Möglichkeit gaben, in ein bis dahin verschlossenes Gebiet Einblick zu erhalten.

Wir werden in unseren weiteren Mitteilungen noch reichlich Gelegenheit haben, auf den Inhalt und die Ergebnisse der *Fraenkel*schen Arbeiten einzugehen, deren Methodik von seinen Schülern noch weitgehend zu neuen Forschungen auf diesem Gebiet angewandt wurde und deren praktische Brauchbarkeit in der epidemiologischen Forschung auch in der modernen Veterinärmedizin sich einen unersetzbaren Platz erobert hat. —

In der gesamten speziellen pathologischen Anatomie nehmen die Mitteilungen über die Krankheitsvorgänge im Knochenmark einen im Verhältnis zu der Wichtigkeit dieses Organs auffallend geringen Raum ein. Selbst in der neuesten Auflage des bekannten *Kaufmannschen* Lehrbuches, wohl der bedeutendsten heute bestehenden Darstellung der speziellen pathologischen Anatomie, werden die krankhaften Zustände am Knochenmark in kaum 3 Seiten abgehandelt, unter denen wieder die Resultate der *Eugen Fraenkel*schen Arbeiten einen großen Teil einnehmen.

Es ist aus dem ganzen Charakter der Vorgänge im Knochenmark bei allgemeinen Krankheitszuständen sowie der eigentlichen Knochenmarkserkrankungen verständlich, daß die pathologisch-anatomische Forschung gerade bei diesem Organ auf enorme Schwierigkeiten stieß. Eigentliche Knochenmarkskrankheiten gehören zu den Seltenheiten. Ihre Untersuchung bereitet durch die ungeheuer leichte Verletzlichkeit der zelligen Knochenmarkselemente dauernd Schwierigkeiten, weil die Möglichkeit einer erst bei der Bearbeitung entstandenen Veränderung an den zelligen Elementen jede Beurteilung des Befundes neu erschwert. Trotzdem kann erst die Kenntnis der pathologischen Bilder und der Vergleich mit den ebenfalls schwer zu gewinnenden der normalen Verhältnisse uns einen Einblick in die eigenartigen Vorgänge im Knochenmark besonders unter krankhaften Verhältnissen verschaffen.

Wir konnten schon in früheren Arbeiten, soweit sie sich mit den klinischen Symptomen der Leukocytose beschäftigten, zeigen, daß der Begriff der Knochenmarksreaktion keineswegs zu eng gefaßt werden darf. Es wird deshalb notwendig sein, bei einer Darstellung der pathologisch-anatomischen Grundlage der myeloischen Reaktion auf die gesamte Pathologie des Knochenmarks bei den Allgemeininfektionen einschließlich ihres Verhältnisses zu den normalen anatomischen und funktionellen Vergleichsbildern einzugehen. —

I.

Das Knochenmark ist als rötliche, weiche, zerfließliche oder gelbe, fettartige Masse in den Markhöhlen und Spongiosalücken enthalten. Man unterscheidet das rote, hämatoblastische Zellmark und das gelbe, durchscheinende Fettmark. Ersteres, das sich in allen fötalen Knochen findet, ist beim Erwachsenen in den Wirbelkörpern und anderen kurzen Knochen, sowie im Brustbein, den Schädelknochen und in den Rippen nachzuweisen.

Während das physiologisch und funktionell im normalen Körperhaushalt weniger wichtige Fettmark aus großen, nach *Schaffer* aus den Reticulumzellen durch Fettspeicherung hervorgegangenen Fettzellen besteht, sind die zelligen Elemente des roten, myeloblastischen Markes in ein zartes, bindegewebiges Stützgerüst eingelagert. Dieses setzt sich hauptsächlich aus Bindegewebszellen zusammen, die mittels ihrer nach allen Richtungen ziehenden Fortsätze dieses unendlich feine Stützgewebe aufbauen. In den Maschen dieses Stützgewebes eingelagert finden sich die verschiedenen zelligen Elemente des roten Markes.

Auch wenn wir von den der Knochenbildung und Resorption dienenden Zellen, den Osteoblasten und Osteoclasten absehen, so finden wir ein verwirrend vielgestaltiges Bild, das sich aus im einzelnen nicht immer genau definierbaren, spezifischen Grundzellen zusammensetzt. *Schaffer* unterscheidet:

1. Markzellen oder Pseudo-Eosinophile,
2. oxyphile, grobkernige Leukocyten,
3. polymorphkernige, neutrophile Leukocyten,
4. einkernig, neutrophil gekörnte Myeloblasten,
5. Lymphocyten,
6. Erythroblasten,
7. Mastzellen,
8. Megakaryocyten.

In ähnlicher Weise faßt *Kaufmann* die Zellen des Knochenmarkes zusammen, trennt aber nach der Funktion Megakaryocyten als Blutplättchenbildner, Myeloblasten, Myelocyten und Leukocyten einerseits, Erythroblasten und Erythocyten andererseits, als leuko- und erythropoetisches Mark. Lymphocyten erkennt *Kaufmann* mit *Nägeli* nicht als eigentliche Parenchymzellen des Knochenmarkes an. Für diese Auffassung sprechen auch die später ausführlich zu beschreibenden Befunde *Eugen Fraenckels*, der nur im pathologisch veränderten Mark Lymphocyten fand. Diese Lymphocyten kommen ebenso wie die Plasmazellen vereinzelt um die Gefäße vor. Große Lymphocytenanhäufungen sind auch nach *Schriddle* nicht als normale Bestandteile des hämatoblastischen Markes anzusehen. *Fischer* und *Askanazy* fanden sie allerdings häufiger.

Sehr reichlich sind im Mark dünnwandige, ein geschlossenes Netzwerk bildende Gefäße vorhanden, deren Capillarendothelien dem sog. reticulo-endothelialen Apparat aus funktionellen Gründen zugerechnet werden. Diese Knochenmarkscapillaren entstehen aus den Arterien durch frühzeitige Teilung und münden in ein weites, klappenloses, dünnwandiges Venensystem. In diesen Venen vollziehen sich nach *Nägeli* die letzten Umbildungen der aus dem Knochenmarksgewebe in diese eintretenden, noch teilweise unfertigen Knochenmarkszellen. Aus dieser Auffassung wird die Ausschwemmung unfertiger Elemente bei starkem Zellbedarf, z. B. nach Anämien, verständlicher, als wenn man ein Losreißen aus dem eigentlichen Knochenmarksgewebe annehmen sollte. Diese Venen werden durch das in dem starren Knocheninnenraum aufgehängte Stützgerüst offen gehalten und können daher nicht kollabieren.

Nach dem histologischen Aussehen unterscheidet man rotes und gelbes Mark. Ersteres, als blutbildendes, wird nach *Nägeli* besser als Zellmark bezeichnet, da rotes Mark auch durch stark hyperämische Partien im Fettmark vorgetäuscht werden kann, so daß erst die histologische Untersuchung die endgültige Feststellung gestattet. In gleicher Weise hebt *Nägeli* hervor, daß zuweilen trotz lebhafter Funktion das Mark nicht immer rot ist, so daß es notwendig ist, bei Untersuchungen des Knochenmarkes fragliche Stellen mikroskopisch am Schnittpräparat zu kontrollieren.

Ehe wir auf unser eigentliches Thema, den *Versuch einer Darstellung der anatomischen Grundlagen der Leukocytose*, eingehen, sei noch die von *Nägeli* gegebene Einteilung des blutbildenden Markes wiedergegeben, der im Gegensatz zu *Schaffer* nicht die eigentlichen Zellen, sondern die verschiedenen Markarten nach ihrer spezifischen Funktion unterscheidet:

1. *Erythroblastisches Mark*. Es ist makroskopisch tiefrot und zeigt Erythrocyten und deren Vorstufen im Zustande intensivster Neubildung (meist nach Blutungen).

2. *Myelocytisches Mark* mit reichlich granulierten Markzellen, das besonders bei länger dauernden Infektionskrankheiten mit hoher Leukocytose gefunden wird.

3. *Myeloblastisches Mark* mit Vorwiegen der ungranulierten Knochenmarkszellen (Myeloblasten). Es kommt besonders bei schwerer Erschöpfung des Markes vor (perniziöse Anämie), außerdem bei Typhus abdominalis, in den Stadien der Leukopenie (Verfasser) und bei toxigenen Anämien.

4. *Lymphatisches Mark* bei lymphatischen Leukämien, bei denen pathologisch Lymphknoten im Mark auftreten und zur Verdrängung der normalen Markelemente führen.

Es ist selbstverständlich, daß diese Arten der Knochenmarksbilder bei den verschiedenen dabei angeführten Allgemeinerkrankungen nicht stets in überall gleichmäßiger Form angetroffen werden. Man erkennt vielmehr häufig ein Nebeneinander von Zellbildern, aus deren Mengenverhältnis es allerdings meist gelingt, einen Kombinationstypus, z. B. aus Erythroblasten- und Myelocytenmark, aufzustellen. Eine derartige Kombination wird man z. B. nach Infektionskrankheiten verhältnismäßig häufig antreffen und wird andere Kombinationen ebenfalls aus den entsprechenden Krankheitsbildern erklären können.

Bei der histologischen Untersuchung solcher Knochenmarksbilder erkennt man jedoch bald die zahlreichen Schwierigkeiten, die allein die Aufstellung des jeweils vorhandenen Grundtypus mit sich bringen, und man wird verstehen, daß es jedesmal notwendig ist, aus verschiedenen Teilen des gleichen Markraumes und weiterhin aus verschiedenen Markabschnitten Material zur Untersuchung zu entnehmen, um ein wirklich allgemeingültiges Urteil über einen zu untersuchenden Einzelfall zu gewinnen.

Diese Tatsache weist schon darauf hin, wieviel einfacher hier die klinische Blutuntersuchung zu verhältnismäßig zutreffenden Ergebnissen auch über die histologischen Verhältnisse im Knochenmark kommen kann. Denn besonders heute, wo die Arbeiten *Nägeli*, *Schriddes* und anderer vorliegen, ist es möglich, mit großer Wahrscheinlichkeit aus dem zelligen Endprodukt, aus der im Blut vorhandenen Anzahl der normalen oder von diesen abweichenden Zellen auf die Menge der im Knochenmark neu aufgetretenen und in Tätigkeit befindlichen Mutterzellen zu schließen. *Nägeli* sagt in diesem Zusammenhang, man könne manchmal aus dem Blutbild auf die Funktion des Markes Rückschlüsse machen und bei genügender Beobachtung und kritischer und biologischer Überlegung auch den anatomischen Zustand des Knochenmarkes diagnostizieren. In dieser Weise wird es z. B. möglich sein, aus der im Blut nachweisbaren Vermehrung granulierter, neutrophiler Zellen auf die Umstellung des Markes in den myelocytischen Typus zu schließen. Doch kann diesen klinischen Symptomen, wie wir später sehen werden, auch eine myelocytisch-myeloblastische Kombination der Markumbildung zugrunde liegen, die sich im Blutbild erst auswirkt, wenn das noch vorhandene myelocytische Zellmark sich erschöpft, und schließlich ist es nach *Nägeli* auch möglich, daß ohne eine wesentliche Neubildung leukopoetischen Zellmarkes bereits das vorhandene leukopoetische Wirbelmark den Ansprüchen zur Bildung der Leukocytose genügt.

Wir sehen an diesem Beispiel bereits die Grenze, die auch der klinischen Forschung gezogen ist, erkennen aber doch, aus welchen Gründen die klinisch arbeitende Untersuchungstechnik oft der auf histologische Schnittuntersuchungen angewiesenen pathologischen Anatomie über-

legen ist. Trotzdem wird immer nur die pathologische Anatomie dazu berufen sein, das letzte Wort zu sprechen. Denn nur aus der Erfahrung bestimmter anatomischer Bilder bei gleichzeitig bestehenden klinischen Symptomenkomplexen kann, bei Erkennung solcher Symptomenkomplexe in anderen Fällen, auf die gleiche anatomische Grundlage geschlossen werden. Es erscheint gerade aus diesem Grunde notwendig, durch Nebeneinanderstellen klinischer und pathologischer Untersuchungen der für die Kenntnis der Knochenmarksfunktion unter physiologischen Umständen notwendigen anatomischen Grundlage der Leukocytose nachzugehen. —

II.

Wir wissen heute, daß an anderer Stelle als im Knochenmark leukocytäre Elemente nicht gebildet werden können. Diese normalen Verhältnisse in der Blutbildung müssen, wie wir an anderer Stelle¹⁾ ausführlich beschrieben haben, auch dann angenommen werden, wenn der Organismus von allgemeinen und örtlichen Infektionen befallen ist, zum mindesten solange, als nicht in der Blutbildung, d. h. im Knochenmark, pathologische Zustandsänderungen eintreten.

Wir wissen weiter, daß beim Erwachsenen in den platten und kurzen Knochen während des ganzen Lebens das beim Säugling und kleinen Kinde in allen Knochen vorhandene rote Knochenmark bestehen bleibt und für gewöhnlich den Typus der erythroblastisch-myelocytischen Kombination aufweist. Und wir wissen nicht nur aus diesen normalen, sondern gerade aus dem Vergleich mit pathologischen Bildern, daß an diesen Stellen die Bildung der roten und der granulierten weißen Blutzellen vor sich geht. Es entsteht nun die Frage, welche Veränderungen in dieser, normalerweise nur dort befindlichen und in einer gewissen Intensität funktionierenden Knochenmarkssubstanz während der klinisch nachweisbaren Leukocytose vor sich gehen, und welcher Art sie sind. Es werden zu diesem Zwecke rein anatomische Untersuchungen bzw. Mitteilungen über bereits bekannte pathologisch-anatomische Befunde notwendig sein, die ohne teleologische Einstellung aneinanderzureihen sind. Wir werden dann den Versuch zu machen haben, zwischen den pathologisch-anatomisch gefundenen Grundlagen und klinischen Beobachtungen die notwendigen Beziehungen herzustellen.

Es ist bekannt, daß geringgradige oder kurzdauernde Leukocytenvermehrungen im strömenden Blut ohne metaplastische Veränderungen im Fettmark zustande kommen können. Wir wissen aus Sektionsergebnissen, daß bei derartigen, im Beginn einer Leukocytose zum Exitus letalis gekommenen Fällen das leukopoetische Mark auf die normaler-

¹⁾ Knochenmark und autonomes Nervensystem als Grundlagen der Infektionsabwehr. (Erscheint demnächst in Erg. der inn. Medizin u. Kinderheilkunde.)

weise rotes Zellmark enthaltenden Abschnitte des Knochensystems beschränkt bleibt. Wir können uns die trotzdem zustande kommende Leukocytose nach dem Dargestellten folgendermaßen erklären: Es ist in solchen Fällen dem Bedürfnis nach granulierten Zellen bereits aus dem bestehenden Mutterorgan genügt worden, und wir werden infolgedessen grundsätzlich anzunehmen haben, daß kurzdauernde Steigerungen der Leukocyten im strömenden Blut allein durch die bereits vorhandenen, funktionierenden Blutbildungsstätten geleistet werden, ohne daß andere für gewöhnlich brachliegende Teile des hämatopoetischen Apparates herangezogen zu werden brauchen. Es sind hierher auch die sog. Tagesschwankungen zu zählen, soweit sie wirklich durch eine absolute Vermehrung der weißen Blutzellen, nicht durch Anreicherung in peripherischen Gefäßgebieten zustande kommen. Auch bei den absoluten Vermehrungen handelt es sich um recht beträchtliche Zellmengen, die bei Umrechnung auf das Gesamtblut 100 Mill. und mehr am Tage ausmachen können. Da wir wissen, daß diese Vermehrungen, die innerhalb verschiedener physiologischer Vorgänge auftreten, niemals zu Metaplasien des Fettmarkes führen, wird man nunmehr auch nach diesen anatomischen Befunden innerhalb des gesamten, an der Blutbildung beteiligten Markgewebes eine verhältnismäßig große funktionelle Breite der bereits vorhandenen Zellmarkabschnitte annehmen müssen. Dabei ist nicht nur an eine Neubildung echter Knochenmarkmutterzellen innerhalb des bereits normalerweise bestehenden Zellmarks der Wirbel- und kurzen Knochen zu denken, sondern bei der unveränderlichen Größe des Markraumes, der durch die Knochenhüllen gegeben ist, muß auch an eine Funktionsvermehrung bereits funktionierender oder eine Funktionswiederaufnahme vorher ruhender Zellen gedacht werden. Dafür spricht die Tatsache akut einsetzender starker Neubildung von Zellen ohne Vermehrung der zellbildenden Grundsubstanz. Wenn man weiterhin bedenkt, wie große Gebiete für die Zellbildung in dem gesamten umwandlungsfähigen Fettmark noch offen stehen, dann bekommt man erst einen Begriff von der enormen Ausdehnungsfähigkeit des blutbildenden Zellmarkes und einen Einblick in die Möglichkeiten von Leistungssteigerungen der Knochenmarksfunktion.

Innerhalb dieser Betrachtung über die Mehrleistung der stets funktionsbereiten leukopoetischen Zellmarkabschnitte der Wirbel und kurzen Knochen verdient folgende experimentelle Erfahrung Erwähnung: Wenn man intravenös hohe Dosen von Bakterienaufschwemmungen (1000 bis 2000 Mill. und mehr) beim Menschen einspritzt oder intramuskulär stark toxisch wirkende Stoffe zuführt, so erkennt man bereits nach 6—8 Stunden neben einer deutlichen Leukocytenvermehrung im kreisenden Blut eine verhältnismäßig sehr große Ausschwemmung von unreifen Vorstufen, außer reichlich stabkernigen auch zahlreiche

Myelocyten. Da wir erfahrungsgemäß selbst bei hohen Leukocytosen bis zu 25000 und 35000 — Zahlen, die wir bei septischen Krankheitszuständen gar nicht so selten zu sehen bekommen — nur sehr selten Myelocyten in gleicher Anzahl im strömenden Blut antreffen, so müssen wir daraus folgern, daß für gewöhnlich auch bei einer bis sechsfach vermehrten Leukocytenbildung die Entwicklung der Zellen nach den gleichen Grundsätzen wie unter normalen Verhältnissen vor sich geht. Dieses von *Schilling* und *Arneth* ausführlich beschriebene Vorkommen von wenig oder gar nicht segmentierten sog. „stabkernigen Leukocyten“ spricht allerdings dafür, daß das letzte Entwicklungsstadium, die Kerneinschnürung bis zum Bilde der vielfachen Segmentation, bei einer starken Inanspruchnahme der Blutbildungsstätten im Zellmark oder innerhalb der Knochenmarksvenen nicht abgewartet wird, sondern daß Zellen, die die volle Reife noch nicht erlangt haben, in das Blut abgegeben werden. Noch weiter zurückliegende Entwicklungsstadien gehören im Blut zu den Seltenheiten oder treten erst nach wochen- oder monatelang anhaltender Leukocytose, sicherlich als Zeichen beginnender Knochenmarksinsuffizienz, in das strömende Blut über. Wenn aber nach 6–8 Stunden bereits in größerer Menge derartige Zellen gefunden werden, ohne daß die Leukocytenzahlen im Blut Werte von 20 000 überschreiten, und ohne daß in den darauf folgenden Tagen Zeichen einer schweren Knochenmarksläsion auftreten, dann läßt sich ein derartiger Befund wohl nur dadurch erklären, daß ohne Inanspruchnahme weiterer, für gewöhnlich nicht in Funktion befindlicher Markabschnitte eine schwere Überlastung der bereits funktionsfähig vorhandenen Blutbildungsstätten stattgefunden hat, der gestalt, daß die Zellen zur Befriedigung des plötzlich riesig gestiegenen Bedarfes bereits unmittelbar nach ihrer Teilung in das Blut abgegeben werden.

Für die Richtigkeit dieser den anatomischen Befunden entsprechenden Annahme spricht hauptsächlich der Umstand, daß eine solche Leukocytenvermehrung sehr rasch abklingt. Jedenfalls zeigen in diesem Stadium getötete Tiere mit gleichem klinischen Blutbefund keine Metaplasie des Fettmarkes und bestätigen diese unsere Annahme.

Von einer Anzahl von gleichartig verlaufenden Fällen seien folgende hier im Original mitgeteilt:

Fall 1. Pat. W., 28 Jahre. Schnierig belegte, oberflächliche Wunde am Knie.
 7. I. 1918. 9 Uhr vorm. 10 000 L., 55 N., 39 Ly., 2 E., 1 M., 4 Mo. Injektion von 10 ccm abgekochter Vollmilch intramuskulär^{1).}
 5 Uhr nachm. 16 000 L., 62 N., 25 Ly., 2 E., 1 M., 4 Mo., 8 Mz.

¹⁾ N = Neutrophile, polymorphk., Ly. = Lymphocyten, E = Eosinophile, M = Mastzellen, Mo. = Mononucleäre, Mz. = Markzellen (Jugendformen, Myelocyten).

Fall 2. Pat. A., 26 Jahre, mit abgelaufener Furunkulose.

24. I. 1918. 9 Uhr vorm. 6000 L., 64 N., 28 Ly., 2 E., 1 M., 5 Mo. Injektion von 500 Mill. *Staphylococcus aureus*, abgetötet bei 60° , intravenös.

5 Uhr nachm. 13 000 L., 72 N., 16 Ly., 0 E., 0 M., 10 Mz.

Fall 3. Pat. Sch., 24 Jahre. Dauerausscheider von Typhusbacillen. Körperlich gesund.

2. II. 1918. 9 Uhr vorm. 7200 L., 69 N., 23 Ly., 1 E., 0 M., 7 Mo. Injektion von 500 Mill. *Typhusbacillen*, abgetötet bei 60° , intravenös.

5 Uhr nachm. 12 400 L., 72 N., 12 Ly., 0 E., 1 M., 4 Mo., 11 Mz.

Diese Tatsachen stehen in gewissen Beziehungen zu den Untersuchungen von *Lossen*, der zeigen konnte, daß auch bei längerer Zeit anhaltender Leukocytose nicht immer eine Metaplasie des Fettmarkes der Röhrenknochen stattgefunden hatte. Mit Recht konnte aus diesen Befunden der auch von *Nägeli* anerkannte Schluß gezogen werden, daß in diesen Fällen die bereits normalerweise vorhandenen, leukopoetischen Markabschnitte zur Erzeugung der Leukocytose genügt hätten. Es kann daher nach diesen feststehenden Tatsachen zweifellos angenommen werden, daß durchaus die Möglichkeit besteht, mittels der normalerweise im Organismus vorhandenen, funktionsfähigen Bezirke leukopoetischen Zellmarkes eine Leukocytose zu erzeugen und längere Zeit zu unterhalten.

Aus dieser Kenntnis der anatomischen Grundlage eines Teiles der Leukocytose sind verschiedene Folgerungen mit zwingender Notwendigkeit zu ziehen: Einmal ist nicht bei jeder Leukocytose eine Ausdehnung des leukopoetischen Markes auf metaplastisch eintretendes Röhrenmark anzunehmen. Es ist aber auch andererseits aus der Blutleukocytenzahl an sich nicht zu erkennen, ob bereits im Fettmark leukopoetische Partien gebildet worden sind oder nicht. Damit entsteht die Frage nach den Beziehungen zwischen funktionell und anatomisch verschiedenartigen Markabschnitten, die durch Fettmark und Zellmark histologisch charakterisiert werden und auch im allgemeinen als Wirbel- und Röhrenmark einander gegenüberstehen. Eng verknüpft mit dieser Frage nach den Beziehungen der einzelnen Markarten untereinander ist die zweite und in ihrer Auswirkung vielleicht noch wichtigere Frage nach dem Zustandekommen und der Art der Reizeinwirkung auf die Knochenmarksfunktion, deren daraufhin einsetzende Mehrleistung an der Leukocytose ablesbar wird. Innerhalb dieses Versuches einer anatomischen Betrachtung dieser Probleme erscheint es notwendig, die erstere vor der umfassenden zweiten Frage zu untersuchen. —

III.

Wir beginnen mit einer Darstellung der anatomischen Befunde. Es ist bekannt, daß bei den verschiedenen Infektionskrankheiten und anderen pathologischen Vorgängen, sowie schließlich nach experimentellen Eingriffen eine Umwandlung des Fettmarkes der Röhrenknochen

in blutbildendes Zellmark eintreten kann. Wir haben damit die wichtigste Eigenschaft des Fettmarkes vor uns, die darin besteht, sich auf bestimmte Reize hin in ein dem roten Wirbelmark ähnliches Zellmark umzuwandeln und dessen Funktion der Blutbildung, wie im jugendlichen Alter, wieder auszuüben. Die Wichtigkeit dieser Eigenschaft springt insofern noch mehr in die Augen, als wir wissen, daß diese unter Umständen verlorengehen kann, wie wir es bei der sog. „aplastischen“ oder „aregeneratorenischen“ Anämie kennen. Wir stellen die Verlierbarkeit dieser im höchsten Grade bedeutungsvollen Eigenschaft des Fettmarkes mit besonderer Absicht an die Spitze unserer Ausführungen.

Die pathologische Anatomie, auch die experimentelle, ist an sich nicht imstande, Funktionen darzustellen, wenn sie auch dazu beitragen kann, sie in ihrem Wesen zu klären. Wir bedürfen dazu einer Anzahl von Bildern, die uns aus ihrer Reihenfolge und aus ihren Beziehungen zueinander Schlüsse auf den Ablauf und das Wesen des gesamten Vorganges erlauben.

Durch Aderlässe ist es bei Tieren leicht möglich, das Auftreten von erythroblastischem Zellmark im Fettmark der Röhrenknochen zu veranlassen. Nach *Kaufmann* findet man bei anderen experimentellen Anämien dasselbe Symptom. Bei beiden Vorgängen handelt es sich um eine Entziehung von Blutkörperchen aus der Blutbahn. Bei beiden hat ein Reiz stattgefunden, der auf noch unbekannten Wegen den gleichen, anatomisch nachweisbaren Endeffekt erzielt. *Blumenthal* und *Morawitz* konnten zeigen, daß bei mehrmals wiederholten Aderlässen nach anfänglicher Vermehrung der erythroblastischen Abschnitte des Fettmarkes diese in ihrer Gesamtmenge wieder abnehmen. Es trat eine Erschöpfung des Knochenmarkes ein, und die histologische Untersuchung ergab bei Fehlen der erythroblastischen und myelocytischen Partien im Zellmark ein Vorherrschen von *Myeloblasten*. Handelte es sich bisher in den nach Blutungsreizen sonst nur quantitativ sich ändernden Zellmarkbezirken um histologisch völlig dem Normalen entsprechende Zelltypen, so erscheint jetzt zum ersten Male ein vom Normalen abweichendes Moment mit dem Auftreten der myeloblastischen Form. Gleichzeitig mit diesen Befunden läßt die bis dahin sich gleichbleibende, erhöhte Blutneubildung nach, und man spricht von einer beginnenden Erschöpfung des Zellmarkes.

Wenn man statt der Blutungswiederholungen durch exquisite und von Anfang an stark wirkende Blutgifte das Blut *innerhalb* der Blutbahn zerstört, so kommt es nicht zu einer, im Anschluß an die anfängliche Vermehrung des erythroblastischen Zellmarkes auftretenden, sekundären myeloblastischen Umwandlung, sondern man findet, zugleich mit einer klinisch feststellbaren Abnahme der roten und weißen Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn, ein zellarmes Fettmark, in

dem keine kernhaltigen roten Blutkörperchen vorhanden sind. Solche Befunde konnten wir in Übereinstimmung mit Literaturangaben nach Benzolvergiftung an Hunden und Kaninchen erheben. Auch im Wirbelmark und im Mark der kurzen Knochen ist die Hämatopoese in solchen Fällen spärlich. Es fehlen die sonst reichlich nachweisbaren und nach experimentellen Blutungen auftretenden hyperplastischen Bezirke erythroblastischen Zellmarkes innerhalb der Wirbel, die solchen Markabschnitten das dunkelrote Aussehen verleihen. Eine myeloblastische Umwandlung konnten wir ebensowenig wie andere Beobachter konstatieren. Daneben fanden sich klinisch Thrombocytopenie und eine auffallende Leukopenie, die an einzelnen, von uns in dieser Weise behandelten Tieren bis zu Werten von 1200 und 1600 im m^3 herunterging. Im ganzen unterscheiden sich diese Befunde grundsätzlich nicht von dem bei sog. „aregenerativen Anämien“ bekannten, histologischen Zustand des Markes, die ebenfalls zu diesen Krankheitsbildern gehören und diese Reihe gewissermaßen abschließen.

Bei den rasch hintereinander folgenden experimentellen Blutungen handelt es sich nur um eine Blutentziehung ohne Einspritzung eines toxischen Körpers in die Blutbahn und lediglich um einen Erschöpfungszustand des hämatopoetischen Zellmarkes. Im Gegensatz dazu besteht bei den Benzolvergifteten, neben der Zerstörung von Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn, auch eine unmittelbare Einwirkung dieses exquisiten Blutgiftes auf das eigentliche Knochenmark, mit dem es auch bei oraler Verabreichung auf dem Blutwege in Verbindung tritt.

Zu beachten bleibt bei der experimentellen Voraussetzung dieser zweiten Untersuchungsreihe der benzolvergifteten Tiere, daß neben der unmittelbaren Benzolschädigung des Knochenmarkes ein zweiter Reiz noch dadurch zustande kommt, daß im Gegensatz zu den Blutungsversuchen die zerstörten Blutzellen nicht einfach entzogen werden, sondern innerhalb der Blutbahn zugrunde gehen, und nun als weiteres Moment auf das Mark in irgendeiner Weise einwirken, die wahrscheinlich der Eiweißinjektion nahesteht. Wir halten diese Tatsache besonders deshalb für bemerkenswert, weil einzelne Autoren diesen von zugrunde gehenden Blutzellen ausgehenden Reiz auf das Knochenmark für das Zustandekommen der Leukocytose verantwortlich machen wollen, und wir werden deshalb auf diesen Punkt später zurückzukommen haben.

Diesen Unterschieden in den experimentellen Voraussetzungen entspricht auch der grundlegende Unterschied im histologischen Effekt auf das funktionsbereite Fettmark. Bei den experimentellen Blutungsanämien stellt sich eine *allmähliche* Erschöpfung des Knochenmarkes ein. Diese führt, histologisch gesehen, über eine anfängliche Vermehrung der erythroblastischen Bezirke zu einer Verminderung und (gleichzeitig mit der Erschöpfung) zu einem Ersatz des erythroblastischen

durch Myeloblastenmark, das die Funktion der normalen Blutneubildung nicht mehr besitzt.

Bei der Benzolvergiftung, und ähnlich bei der experimentellen Arsen- und Salvarsanvergiftung, kommt es im Gegensatz dazu überhaupt nicht zu einer Vermehrung der erythroblastischen Zellmarkbezirke im Röhrenmark; sondern es kommt, ohne wesentliche histologische Änderung, zu einem völligen Verlust der Umwandlungsfähigkeit des Fettmarkes, während gleichzeitig das normalerweise blutbildende Mark der Wirbel- und kurzen Knochen ärmer an Zellen und zellbildenden Elementen wird.

Es entsteht nun die Frage, an welchem Punkt bei dieser allmählich vor sich gehenden Änderung im histologischen Knochenmarkszustand ein pathologisches Moment einsetzt, und wie weit die Metaplasie des Fettmarkes als innerhalb einer physiologischen Grenze liegend anzusehen ist. Wir werden diese Frage auch für das leukopoetische Mark zu prüfen haben und dann nochmals allgemein darauf eingehen, möchten aber hier schon folgendes vorwegnehmen: Eine Umbildungsbereitschaft des Röhrenmarkes in funktionierendes Zellmark ist uns bekannt und ebenso die Tatsache, daß nach Abklingen des vermehrten Blutzellbedarfes diese Umbildung im Fettmark wieder verschwindet. Es handelt sich also um eine Umbildungs- und Funktionsbereitschaft, die 1. durch übermäßige Belastung (bei Blutungsanämie), 2. durch unmittelbare Giftwirkung auf die Zellelemente (Benzol, Arsen usw.) verlorengehen kann. Zum Beweis dafür dient die Erfahrung, daß nach experimentellen Blutungen getötete Tiere erythroblastisches Zellmark in den Röhrenknochen aufweisen, während überlebende, gleichbehandelte Tiere nach der Genesung, d.h. nach völlig abgeschlossener Blutregeneration und normalen Ersatzverhältnissen, wieder das normalerweise sich findende Fettmark zeigen. Die unter normalen Verhältnissen stets vorhandene *Umbildungsbereitschaft* ist anatomisch nicht nachweisbar. Es läßt sich nur aus den mitgeteilten Versuchen feststellen, daß sie durch Erschöpfung und Vergiftung verlorengehen kann. Dabei findet im 1. Fall ein Ersatz durch myeloblastische Zellen statt.

Es entspricht deshalb unseren anatomischen Beobachtungen, wenn wir sämtliche Vorgänge, bei denen es noch zu einer vollständigen Rückbildung im normalen Fettmark kommen kann, als physiologisch ansehen.

Damit wäre die physiologische Funktionsbreite des Knochenmarkes noch nicht überschritten, solange nur eine Vermehrung der *spezifischen* Knochenmarkselemente sowohl innerhalb der Wirbel und kurzen Knochen als auch innerhalb der Röhrenknochen stattfindet. *Das pathologische Moment beginnt erst dann, wenn unter Überschreiten dieser Funktionsbreite Erythroblastenmark erschöpft und durch Myeloblastenmark ersetzt wird, oder wenn durch unmittelbare Giftwirkung Erythroblastenmark*

ohne anfängliche Vermehrung innerhalb der Wirbel verschwindet und im Fettmark infolge Verlust der Umbildungsbereitschaft eine Zellmarkmetaplasie trotz steigenden Zellbedarfs nicht mehr stattfindet.

IV.

Wenn bei einem vermehrten Bedürfnis des Körpers nach granulierten Knochenmarkzellen, der beschriebenen erythroblastischen Metaplasie entsprechend, eine myelocytische Umwandlung des Fettmarkes der Röhrenknochen stattfindet, so sieht derartig metaplastisch entstandenes Zellmark nicht dunkelrot, sondern rötlich-grau aus.

Dabei ist noch folgende interessante Tatsache erwähnenswert: Bei erythroblastischer Metaplasie und noch ungeschädigter Umwandlungsfähigkeit kommt es fast stets zu einer gleichzeitigen, wenn auch geringen Bildung von Myelocyten innerhalb der erythroblastischen Zellmarksabschnitte. Ihr Vorhandensein wird klinisch meist an der sog. „posthämorrhagischen Leukocytose“ erkennbar. Im Gegensatz dazu bewirkt die myelocytische Metaplasie des Fettmarkes auf Infektionsreize hin kaum jemals eine nennenswerte Vermehrung des erythroblastischen Gewebes. Ausgenommen sind allein davon diejenigen Fälle, bei denen vorher eine krankhafte Verminderung der Erythrocytenneubildung bestanden hat, z. B. Fälle von sekundärer Anämie, bei denen Remissionen auf Infektions- und Fremdstoffreize hin nicht zu den Seltenheiten gehören.

Man wird daher bei dem Ausbleiben einer derartigen posthämorrhagischen Leukocytose nach größeren Blutungen damit rechnen können, daß die Neubildung erythroblastischen Markes ebenfalls ausbleiben oder nicht mit der Schnelligkeit eintreten wird, wie wir sie bei ungeschädigtem Knochenmark zu sehen gewohnt sind. Das völlige Ausbleiben der posthämorrhagischen Leukocytose ist also auch im Hinblick auf diese experimentellen anatomischen Befunde als prognostisch ungünstiges Zeichen anzusehen. Es kann deshalb klinisch bei größeren Blutungen (z. B. bei Hämatemesis) dahin gedeutet werden, daß bereits eine mehr oder weniger starke Erschöpfung des Markes vorher bestanden hat (vielleicht durch vorhergegangene Blutung).

Im übrigen geht die Neubildung myelocytischen Zellmarkes völlig der des erythroblastischen entsprechend vor sich. Wir wissen, daß einerseits allein in den Wirbeln und kurzen Knochen die myelocytischen Elemente zunehmen können, und daß andererseits im gesunden Fettmark jederzeit die Möglichkeit einer myelocytischen Umwandlung auf starke Reize hin besteht. Wir werden auch hier zuerst zu untersuchen haben, von welchen im Wirbel- bzw. Röhrenmark auftretenden Zellbildern wir annehmen können, daß sie noch als Ausdruck einer physiologischen Veränderung anzusehen sind, und welche als krankhafte zu gelten haben.

Am einfachsten ist der experimentelle Nachweis an den Extremen. Im gesunden Tier und im gesunden Menschen finden sich im Mark der Wirbel und kurzen Knochen neben erythroblastischen Zellabschnitten solche, die folgende Zellarten enthalten:

1. *Myeloblasten*. Sie sind sehr reichlich bei jugendlichen Individuen. Bei Erwachsenen werden sie nur selten angetroffen. *Kaufmann* beschreibt sie nach *Nägeli*'s Vorgang als plumpe, ovale Zellen mit großem, ovalem, hellem Kern und mittelbasophilem Protoplasma, das sich dem Kern dicht anlegt. Sie besitzen im Schnittpräparat keine Granula.

2. *Neutrophile Myelocyten* mit ähnlichem Kern wie die Myeloblasten. Ihr Protoplasma ist leicht acidophil mit neutrophilen Granula. Sie sind im leukopoetischen Zellmark am stärksten vertreten. Von ihnen unterscheiden sich nur durch die Granula:

3. *Eosinophile Myelocyten*.

4. *Basophile Myelocyten*.

Aus diesen letzten 3 Gruppen der verschiedenen *Myelocyten* entstehen die ebenfalls im Mark aufzufindenden neutrophilen, eosinophilen und basophilen *Leukocyten*. Von diesen entstehen die ersten beiden Gruppen durch Abschnürung des Kernes in einzelne Segmente, die bei den neutrophilen Leukocyten 3 oder 4, bei den Eosinophilen 2 betragen, während eine Lappung des Kernes bei den basophilen Mastzellen überhaupt nur an einzelnen Exemplaren erkennbar wird. Zu diesen normalerweise gefundenen Knochenmarkszellbildern, in denen der Zahl nach die neutrophilen Myelocyten die anderen wesentlich überwiegen, müssen aber auch die rechnen, die ein noch stärkeres Hervortreten der Myelocyten bei erhöhter Tätigkeit erkennen lassen.

Im Fettmark besteht die gleiche wie bei der Erythropoese beschriebene Umwandlungsfähigkeit in myelocytisches Zellmark mit grundsätzlich gleichen und zahlenmäßig gleich verteilten Zelltypen. Dieses neue Zellmark verwandelt sich nach Abklingen des vermehrten Leukozytenbedürfnisses wieder in den vorher bestehenden Zustand des Fettmarkes zurück. Wir nehmen auch hier an, daß eine Zustandsänderung des Röhrenmarkes, die zur vollständigen Fettmarksform zurückkehren kann, dem Normalen entspricht. Auch der Zustand, der, nach noch so häufiger Metaplasie in Zellmark und Rückbildung in Fettmark, vorliegt, ist daher keineswegs als krankhaft verändert anzusehen. Als geschädigt dagegen kann man das Mark zweifellos dann ansprechen, wenn ein Zustand erreicht ist, in dem die Umwandlungsfähigkeit vollständig verlorengegangen ist. Wir kennen diesen Zustand bei dem benzolvergifteten Tier und bei der aregenerativen Anämie mit starker Leukopenie. Diese Individuen reagieren selbst auf stark absceßbildende Substanzen, wie Terpentinöl (bei subcutaner Injektion), meist nicht mehr mit Absceßbildung und Leukocytose, eine Tatsache, die den Verlust der leuko-

poetischen Funktion des Wirbelmarkes klinisch erkennen läßt. Ob ein stärkerer Übertritt unreifer Zellen in das Blut, wie sie nach derartigen Reizen besonders anfangs beobachtet werden, noch als eine letzte, allerdings vergebliche Anstrengung der zurückgebliebenen, noch funktionsfähigen Mutterzellen aufzufassen ist, oder eine unmittelbare Schädigung der Knochenmarkssubstanz im Sinne *Löwits* darstellt, das wird sehr schwer zu entscheiden sein. Sicherlich ist aber ein derartig endgültiger Verlust der Umwandlungsfähigkeit des Röhrenmarkes als schwerste Schädigung der Marksubstanz in ihrer Funktion aufzufassen. Dieser Verlust wird begleitet von einer ebenfalls zweifellos pathologischen Markzellenverminderung innerhalb der Wirbel. Fraglich bleibt aber, wie man sich den Zustand des Fettmarkes vorzustellen hat, wenn diese metaplastische Fähigkeit nicht endgültig, sondern nur für gewisse Zeit verlorengeht, in welchen Zusammenhängen dieser Zustand mit Bildern des Wirbelmarkes steht, welche Schädigungen dafür verantwortlich gemacht werden müssen und welche histologischen Bilder des Wirbelmarkes diesen Zuständen entsprechen.

V.

Wir kommen damit in das große Gebiet der Knochenmarksveränderungen, die zwischen diesen beiden Extremen liegen. Auf der einen Seite sahen wir die alleinige Hyperplasie der zelligen Elemente im Wirbelmark, ohne Auftreten von Zellmark in den Röhrenknochen, auf der andern den infolge übermäßiger Schädigung des Zellmarks einsetzenden Verlust an Markzellen mit gleichzeitigem Verlorengehen der Umwandlungsfähigkeit des Fettmarkes.

Für beide Arten von Knochenmarksbildern kennen wir die Ursachen. Auch sie sind extreme. Den Übergang zwischen beiden stellen die Giftwirkungen geringer Intensität dar. Wir finden sie innerhalb der großen Gebiete der infektiösen Erkrankungen, bei denen die Veränderungen an den blutbildenden Organen eine besondere Rolle spielen. Die Kenntnisse, die uns heute auf diesem Gebiete zur Verfügung stehen, bauen mittelbar und unmittelbar wieder auf den Arbeiten *Eugen Fraenels* auf, deren außerordentliche Bedeutung für die gesamte Knochenmarks-pathologie am Anfang dieser Auseinandersetzung gewürdigt wurde. Vor ihm hat der Kliniker *Quincke* eine nach *Typhus abdominalis* beobachtete, schmerzhafte Erkrankung der Wirbel als *Spondylitis typhosa* bezeichnet und auf eine durch den *Typhus* bedingte Schädigung zurückgeführt. *Fraenkel* gelang es dann durch systematische Untersuchungen, die Zusammenhänge zwischen dieser Wirbelerkrankung und dem *Abdominaltyphus* lückenlos aufzudecken. Er brachte den Nachweis, daß noch lange Zeit nach Ablauf der typhösen Erkrankung eine bereits zu Beginn des *Abdominaltyphus* einsetzende, wahrscheinlich auf em-

bolischem Wege dorthin gelangte Infektion des Knochenmarkes mit *Eberth-Gaffkyschen* Stäbchen bestehen bleibt und zu den von *Quincke* beschriebenen Zuständen der Spondylitis typhosa führen kann. Damit war zum erstenmal eine klinisch erkennbare, infektiöse Knochenmarks-erkrankung ursächlich in einleuchtender Weise sichergestellt worden.

In diesen Arbeiten hat die von *Eugen Fraenkel* angewandte, höchst einfache Technik eine große Rolle gespielt. *Fraenkel* untersuchte, außer durch die übliche Betrachtung des Schnittpräparates, das Wirbelmark weiterhin auf lebende Krankheitserreger und hat damit als erster die moderne Bakteriologie der pathologisch-anatomischen Forschung dienstbar gemacht. Durch Ausquetschen der durchsägten, an der Sägefläche abgeglühten Wirbelkörper erhielt er einen steril gewonnenen Knochenmarksbrei, der bakteriologisch einwandfreie Resultate gewährleistete. Dieses doppelte Vorgehen bei seinen Untersuchungen ermöglichte es ihm, in seinen Befunden den lebendigen Infektionserreger als wesentlichen Faktor festzustellen, so daß diese für die *klinische* Pathologie der Infektionskrankheiten noch bedeutungsvoller wurden. Es gelang ihm zuerst, nachzuweisen, daß im Wirbelmark der Typhuskranken ausnahmslos Typhusbacillen vorhanden sind. Weiterhin konnte er zeigen, daß diese Keime auffallend lange und bis weit in die Rekonvaleszenz hinein in den infizierten Markherden am Leben bleiben können, obwohl sie aus der Blutbahn und aus sonstigen Körperorganen längst verschwunden sind. Es zeigte sich ferner, daß das Mark der Wirbel und kurzen Knochen auf der Höhe der Krankheit meist viel mehr Keime enthält, als in der Blutbahn gefunden werden.

Diesen bakteriologischen Beobachtungen entsprechen die von *Fraenkel* erhobenen histologischen Befunde. Er zeigte, daß sich beim Typhus abdominalis stets zwei voneinander trennbare Gruppen von Herden nachweisen lassen, die er folgendermaßen einteilt. Nach ihm handelt es sich 1. um inkonstant vorkommende, ohne ein besonderes Charakteristicum sich darbietende Herde (wie er sie später auch bei anderen Infektionskrankheiten auffinden konnte). Eine 2. konstant vorkommende Gruppe bezeichnet er als für Typhus spezifisch. Er beschreibt sie als kleine Nekroseherde, in deren Bereich die Zellen ihre Form behalten, jedoch kein Kernfärbungsvermögen mehr besitzen. Hier sei bereits darauf hingewiesen, daß auffälligerweise in der Umgebung dieser Herde keine reaktive Gewebsveränderung festzustellen ist. Bereits in verhältnismäßig frühen Krankheitsstadien finden sich diese Herde vor und nehmen an Ausdehnung und Menge stark zu. Neben ihnen trifft man auf inkonstante Änderungen in der Zusammensetzung des Markes: Riesenzellen, Anhäufungen kleiner Lymphzellen, sowie Myeloblasten. — Die zuerst beschriebenen spezifischen Herde werden mit der *Weigert*-schen Fibrinfärbung am besten sichtbar gemacht und zeigen dann

zwischen Massen von Fibrinfasern Zelltrümmer und Bakterien und werden ebenso wie im Wirbelmark auch häufig im Fettmark der Röhrenknochen angetroffen. Dabei scheinen zwischen der bakteriologisch feststellbaren Keimzahl und der Anzahl dieser Herde im Gewebe keine unmittelbaren Beziehungen zu bestehen.

Fraenkel kommt daher zu dem Schluß, daß „das von Typhusbacillen produzierte Gift nicht zu einer stürmischen, sondern langsam erfolgenden Nekrobiose größerer oder kleinerer Bezirke von Markzellen führt“. Dabei hebt er besonders hervor, daß bei den typhösen Herden im Knochenmark ebenso wie bei der Roseola niemals eine Eiterbildung auftritt.

Wir haben diese ausführliche Wiedergabe der bereits 1903 von *Eugen Fraenkel* mitgeteilten Befunde nicht nur aus chronologischem Interesse anderen speziellen Befunden im Knochenmark vorangestellt. Wir haben das vielmehr besonders aus dem Grunde getan, weil die präzise Darstellungsweise *Fraenkels*, trotzdem sie hier so wenig wie sonst die Grenzen der pathologischen Anatomie überschreitet, selbst bei diesen negativen Fällen Grundlagen für die klinische Kenntnis der Leukocytose herausarbeitet.

Die Leukopenie des Typhus ist bekannt. Die Tatsache der enormen Überschwemmung des gesamten leukopoetischen Apparates mit Typhusbacillen gibt bereits die Erklärung für das Versagen der Knochenmarksfunktion, deren Feststellung klinisch bis zu einem gewissen Grad möglich ist. Aber erst die histologischen Befunde zeigen, welche Beziehungen zwischen der bakteriellen Infektion und dem klinisch erkennbaren Funktionsverlust bestehen und in welcher Weise diese zustande kommen.

Im Wirbelmark liegen zahlreiche nekrotische Herde; das bedeutet einen erheblichen Ausfall an funktionsfähigem Mark, was mit einer wesentlichen Herabsetzung der Produktion spezifischer Knochenmarks-elemente gleichgesetzt werden muß. Auffallend ist der anatomische Bau dieser zahlreichen Herde, die sich als Nekrosen ohne reaktive Änderung der Umgebung darstellen. Die Annahme einer negativen Chemotaxis gibt für diese Tatsache keine Erklärung. *Fraenkel* sagt, daß das von Typhusbacillen produzierte Gift zu einer langsam erfolgenden Nekrobiose führt, die nicht nur in unmittelbarer Nähe der Bacillenherde zur Auswirkung kommt. Es handelt sich vielmehr um eine allgemeine Schädigung des gesamten Knochenmarks, die nicht nur auf die Umgebung der Keime beschränkt ist. Damit ist anzunehmen, daß die Funktion der Leukocytenbildung im ganzen Knochenmark gehemmt, nicht nur ein Teil dem giftigen Stoffwechsel der embolisch dorthin verschleppten Erreger zum Opfer gefallen ist.

Anatomisch ähnliche Verhältnisse embolischer Verschleppung kommen auch bei anderen Infektionskrankheiten zustande. Wir werden

später noch darauf einzugehen haben. Aber dort ist an den nicht unmittelbar befallenen Herden rege Neubildungstätigkeit zu finden. Die Herde sind von Leukocyten umlagert und histologisch ganz verschieden von den spezifisch typhösen Markveränderungen, die keine Eiterbildung kennen.

Ein zweites wichtiges Moment tritt hinzu: Auch im Fettmark der Röhrenknochen finden sich beim Abdominaltyphus die gleichen Nekroseherde, sowohl bei fehlender wie bei vorhandener Metaplasie des Fettmarks, und innerhalb funktionierender Markzellenkomplexe ebenso wie im reinen Fettmarkgewebe. Derartige Beobachtungen führen zu der Frage, ob hier die vom *Typhusbacillus* produzierten Gifte die Metaplasie hemmen oder nur nicht genügend dazu anreizen. Die Beantwortung ergibt sich aus folgendem Versuch: Am mit *Typhus*-toxin vergifteten Tier gelingt es nicht, durch sonst stark metaplastisch wirkende Reize (Blutungen, abscedierend wirkende Injektionsmittel) Metaplasien im Fettmark auszulösen. Jedoch übertrifft wahrscheinlich die experimentelle Giftwirkung des Typhustoxins an Stärke diejenige der toxischen Komponente beim menschlichen Abdominaltyphus. So ließe sich ein Unterschied im Verlaufe des Experiments mit einem Teil der Beobachtungen am Kranken erklären. Allerdings gelingt es bei sonst eitererregenden Eingriffen am Typhuskranken meist ebensowenig, eine wesentliche Metaplasie hervorzurufen. Die Leukozytose fehlt z. B. in den meisten Fällen bei der dazutretenden Pneumonie oder bei sonst wirksamen Terpentinölinjektionen. Vielfach kommt es überhaupt nicht zur Abscedierung. *Nägeli* beschreibt einen Fall, bei dem der Abscess erst nach Ablauf der Typhuserkrankung auftrat. Wir konnten ähnliche Verhältnisse bei einem Fall von gonorrhöischer Harnröhrenerkrankung beobachten, bei dem zugleich mit Beginn des Abdominaltyphus der Ausfluß aus der Harnröhre fast völlig aufhörte, um nach Abklingen des Typhus wieder aufzutreten.

Mit diesen Tatsachen weist auch die gleichsam experimentelle Untersuchung am Menschen darauf hin, daß das Typhustoxin die Markzellen in ihrer Gesamtheit, nicht nur in der Umgebung der nekrotischen Herde, erheblich schädigt. Dazu kommt weiterhin der sehr wichtige Befund, der bereits von *Nägeli* und seinen Schülern hervorgehoben wurde, daß um die nekrotischen Herde reichlich Myeloblastenmark auftritt. Bekanntlich besitzt dieses eine normale leukopoetische Funktion nicht mehr, kommt im normalen Knochenmark kaum vor und erinnert an die beim vergifteten Tier beobachteten Bilder. Einen weiteren Ausdruck findet die Wirkung des Typhustoxins im Sinken der Umwandlungsbereitschaft, d. h. des Vermögens zur Metaplasie im Fettmark auf neue Reize hin, solange das Toxin im Organismus wirksam ist. Wir wissen aus der menschlichen Pathologie, daß nach Abheilung des

Typhus die alte Umwandlungsfähigkeit in hämatopoetisches Zellmark in der gewöhnlichen Weise wieder auftritt und auch auf geringe Reize wieder anspricht. Die Frage, ob etwa beim Abdominaltyphus nur der genügende Anreiz zur metaplastischen Neubildung fehlt, ist damit ablehnend zu beantworten.

VI.

Eugen Fraenkel hat nach Feststellung der Knochenmarksbefunde beim Abdominaltyphus die hauptsächlichsten akuten Allgemeininfektionen in dieser Weise untersucht und weitere wichtige Befunde erheben können, die später von anderen Autoren bestätigt und von seinen Schülern um neue vermehrt wurden.

Fraenkel fand, daß im Wirbelmark bei sämtlichen durch Eitererreger hervorgerufenen Allgemeininfektionen, wahrscheinlich auf dem Blutwege dorthin gelangte Bakterienherde vorhanden sind, deren Beschreibung wir mit einer Darstellung der Knochenmarksbefunde bei der Pneumonie beginnen, weil bei dieser Erkrankung wesentlich andere, zum Teil entgegengesetzte Bilder als beim Abdominaltyphus im Knochenmark zutage treten.

Während beim Abdominaltyphus in allen untersuchten Fällen im Wirbelmark die spezifischen Erreger gefunden wurden — zu gleichen Resultaten führten Untersuchungen von *Hartwich, Israel* und dem Verfasser —, liegen die Befunde bei Pneumokokkenerkrankungen wesentlich anders. *Fraenkel* fand bei 32 Fällen von Pneumokokkenerkrankungen 18 mal eine Anzahl der Wirbel steril. In 14 Fällen gelang es, Pneumokokken im Mark eines oder mehrerer Wirbel nachzuweisen. Spätere Untersuchungen des Verfassers am Pathologischen Institut der Hamburger Universität führten in 12 von 18 Pneumoniefällen ebenfalls zu positiven Befunden.

Histologisch läßt sich folgendes erkennen: In der Umgebung der Bakterienhaufen liegen meist sehr zahlreiche Riesenzellen. Ganz selten, eigentlich nur als Ausnahme, kommen die beim Typhus erwähnten Anhäufungen kleiner Zellen, miliare Lymphome, vor. An Markschädigungen finden sich kleinere und größere Extravasate, in deren Nähe meist der *Diplococcus lanceolatus* anzutreffen ist. Eine myeloblastische Umwandlung fehlt. Dagegen besteht auch in den infizierten Wirbelmarkabschnitten eine ausgedehnte Neubildung spezifischer Knochenmarkselemente. Im Fettmark stellt sich bereits im Frühstadium der Pneumonie, ebenso wie bei anderen Pneumokokkenerkrankungen, eine lebhafte Umwandlung des Fettmarks in produktives, myelocytisches Zellmark ein. Bakterien werden im Fettmark nur verhältnismäßig selten gefunden. Verfasser gelang es unter 30 Fällen nur 5 mal. Die weiteren bakteriologischen Befunde aus dem Wirbelmark sollen

der Kürze halber tabellarisch wiedergegeben werden. Es handelt sich in dieser Tabelle zuerst um die von *Eugen Fraenkel* mitgeteilten Ergebnisse. In einer 2. Spalte werden Befunde zusammengestellt, die einer Dissertation von *J. W. Israel* entnommen sind. Diesen zu Vergleichszwecken angeführten schließen sich eigene Untersuchungen an, die ich im Januar bis März 1920 bei Sektionen des Pathologischen Instituts erheben konnte.

Tabelle II. Keimgehalt der Wirbel bei akuten Infektionskrankheiten.

Krankheit	Befunde <i>Eugen Fraenkel</i>			Befunde <i>Israel</i>			Eigene Befunde		
	unter- suchte Fälle	steril	keim- haltig	unter- suchte Fälle	steril	keim- haltig	unter- suchte Fälle	steril	keim- haltig
Typhus	26*)	0	26	2	0	2	1	0	1
Pneumokokkenerkrankung .	18	4	14	10	3	7	18	2	16
Streptokokkenerkrankung .	17	0	17	10	4	6	19	0	19
Staphylokokkenerkrankung .	7	1	6	keine reinen Fälle			2	0	2
Scharlach	10	1	9	2	0	2	7	3	4
Lungentuberkulose	3	0	3	2	0	2	0	0	0

*) Teils von *Hartwich* veröffentlicht.

Aus der mitgeteilten Tabelle geht hervor, daß bei den verschiedenen akuten Infektionserkrankungen die Fälle mit bakteriell befallenem Wirbelmark zahlenmäßig etwa im gleichen Verhältnis wie die steril gebliebenen stehen. Zu bemerken ist nur, daß die Befunde *Israels* sich jedesmal nur auf die Untersuchung an einem Brustwirbel beschränken, während sowohl die Befunde *Eugen Fraenkel* als auch meine eigenen stets an 4 Wirbeln (12. Brust- bis 3. Lendenwirbel) erhoben wurden; denn wir konnten in zahlreichen Fällen einwandfrei beobachten, daß auch bei infiziertem Mark einzelne Wirbel steril bleiben.

An Hand dieser beiden Gruppen von Markveränderungen bei Typhus einerseits und bei Pneumokokken-, Staphylokokken- und Streptokokken-erkrankungen andererseits, deren histologische Bilder etwa den bei Pneumokokken beschriebenen entsprechen, ergibt sich uns die Möglichkeit zu einem weitgehenden Einblick in die pathologische Anatomie des Knochenmarks bei den akuten Allgemeininfektionen; denn diese Erkenntnis gestattet uns, die Reaktion des Knochenmarks unter verschiedenen Umständen vergleichend zu untersuchen, deren wechselnde Voraussetzungen geradezu als experimentell anzusprechen sind. Damit wird es uns möglich, Sinn und Wesen der Reaktion zu erkennen; denn nun erst können wir den Grundlagen der normalen Knochenmarksfunktion und ihres veränderten Ablaufes unter krankhaften Bedingungen näherkommen.

Zwei Fragen waren zu Anfang gestellt worden: Es galt einmal, den Zusammenhang zwischen Histologie und Funktion einzelner Knochenmarksanteile zu finden, ein andermal mußte Klarheit geschaffen werden über Art und Zustandekommen der Zellbildungssteigerung an sich wie auch über ihre wechselnde Lokalisation in den verschiedenartigen Markabschnitten, ursprünglichem Zellmark und umwandlungsfähigem Fettmark. Um allzu häufige Wiederholungen zu vermeiden, war es nicht immer möglich, beide getrennt voneinander zu behandeln. Wir fassen des Verständnisses halber das bisher Gefundene nochmals kurz zusammen:

Geringgradige Leukocytenvermehrungen im Blut werden geleistet allein durch Hyperplasie der myelocytischen Elemente in Markabschnitten, die normalerweise Zellmark enthalten. Stärkeres Bedürfnis nach Zellen muß durch Metaplasie des umwandlungsbereiten Fettmarks, sowohl bei Bedarf an roten wie an weißen Knochenmarkselementen befriedigt werden. Hierbei herrscht der erythroblastische Charakter der Grundsubstanz vor, im anderen Falle der myelocytische. Es bilden sich jetzt also im Röhrenmark diejenigen Zellen neu, die unter normalen Verhältnissen nur im ursprünglichen Zellmark der Wirbel und kurzen Knochen vorkommen.

Myeloblasten, die normalerweise fehlen oder nur ganz spärlich vorhanden sind, treten erst im Erschöpfungszustande auf. An ihrem Auftreten zeigt sich erst die eigentliche Markschädigung. Solange nur normale Markelemente auch im metaplastischen Röhrenmark gefunden werden, ist die obere Grenze der physiologischen Leistungssteigerung sicher noch nicht erreicht. Das ergibt sich aus der Tatsache, daß die Markabschnitte voll leistungsfähig bleiben und den ursprünglichen weder funktionell nachstehen noch sich histologisch von ihnen unterscheiden. Erst mit der myeloblastischen Umwandlung geht die normale leukopoetische Funktion des Markes verloren. Auch auf exquisit eitererregende Eingriffe hin gelingt es in diesem Zustand nicht mehr, Myelocytenmark hervorzurufen. Ein derartiger Zustand kann sich unter Umständen noch zurückbilden, kann aber auch zu völligem Verlust der Umwandlungsfähigkeit führen, d. h. zu einem Stadium, das klinisch und anatomisch dem Bilde einer aregenerativen Anämie entspricht. Daß der Verlust der metaplastischen Fähigkeit des Röhrenmarkes zeitlich begrenzt sein kann, wissen wir aus der Pathologie des Abdominaltyphus, bei welchem das Fettmark auch auf sonst zur Metaplasie führende Reize nicht mehr anspricht. Der Verlust der Umwandlungsfähigkeit kann aber auch endgültig bestehen bleiben, wie wir oben bereits darstellten.

Beide Tatsachen zeigen, daß die eigentliche Knochenmarksschädigung unabhängig davon ist, ob im Mark Erreger vorhanden sind oder

nicht. Hier diese Grenze zu erkennen, wird erst aus den histologischen Untersuchungen im Verein mit den klinischen Befunden möglich. Diese Funktionsschädigung kann erst dann angenommen werden, wenn auch histologisch ein pathologisches Moment in der Knochenmarksreaktion nachzuweisen ist, oder wenn das Ausbleiben der Reaktion den Verlust der Umwandlungsfähigkeit beweist. Anders können die experimentellen Erfahrungen nach Kenntnis der pathologisch-anatomischen Zustände nicht gedeutet werden.

In dieser Hinsicht bilden die typhösen Knochenmarkserkrankungen und die durch Eiter hervorgerufenen Allgemeininfektionen zwei große Gruppen. Bei typhösen Infektionen kommt es zu einer unmittelbaren Vergiftung des Knochenmarks. Aus diesem Grunde verlaufen die reaktiven Änderungen der Knochenmarkssubstanz in der Umgebung der spezifischen Reaktion unter krankhaften Bedingungen. Weiterhin bleibt die Umwandlung des Fettmarks aus und tritt auch auf sekundäre, sonst sicher wirksame Reize nicht mehr ein. Der klinische Ausdruck dafür ist die pathognomone Leukopenie. *Das Mark ist also beim Typhus unmittelbarer Krankheitssitz und daher integrierender Bestandteil der Krankheit.*

Bei den Pneumokokkenerkrankungen und den durch sonstige Eitererreger hervorgerufenen, akuten Allgemeininfektionen ist das Mark (im Gegensatz etwa zu den befallenen Lungenabschnitten) nicht unmittelbarer Krankheitssitz. *Sein normales Reaktionsvermögen bleibt erhalten.* Dies zeigt sich sowohl gegenüber den in seine Substanz eindringenden Erregern, auf die es, wie jedes andere Gewebe, mit einer örtlichen und in bezug auf den Erreger unspezifischen Reaktion antwortet. Daneben reagiert das Organ als solches auf den Reiz der Infektion spezifisch mit einer Steigerung seiner Gesamtfunktion. Innerhalb dieser Gesamtfunktion bleibt das Umwandlungsvermögen des Fettmarks bis ins kleinste erhalten. Die Umwandlung selbst geschieht meist schon in den ersten Krankheitstagen.

Nicht gesagt soll damit sein, daß nicht auch die in dieser Gruppe zusammengefaßten Krankheitserreger (Pneumokokken, Strepto- und Staphylokokken usw.) *durch das Übermaß der Infektion*, infolge besonderer Umstände, ähnlich wie beim Typhus, sekundär schwere Schädigungen des Markes hervorrufen können. Diese schweren Schädigungen kommen allerdings nicht durch die *Art*, sondern durch die *Masse* der Giftstoffe zustande und bewirken, daß es zu allmählicher Erschöpfung des Zellmarks und Verlust der Umwandlungsfähigkeit des Fettmarks kommt. Dieser grundsätzliche Unterschied zeigt sich eindeutig darin, daß bis in die letzte Zeit die normalen, reaktiven Gewebsänderungen örtlich erhalten bleiben, während sie beim Typhus sofort in degenerative Prozesse umschlagen.

VII.

Mit diesen Feststellungen ist gewissermaßen ein Abschnitt in unseren Darstellungen erreicht, und wir wenden uns nunmehr der Teilfrage nach den Beziehungen der einzelnen Knochenmarksanteile untereinander zu, auf die wir im allgemeinen teilweise schon eingegangen sind. Ich gebe zuerst eine Übersicht über die makroskopisch nachweisbare Metaplasie des Fettmarks in Zellmark. Es handelt sich um Befunde, die zum größten Teil histologisch oder durch Ausstriche nachgeprüft worden sind und die an einer wahllos zusammengestellten Anzahl von Sektionen Infektionskranker von Januar bis Juni 1920 am Pathologischen Institut erhoben wurden. Wir gingen dabei so vor, daß ein Femurknochen entnommen, durchgesägt und ungefähr die Zellmarksbezirke in ihrer Masse und in ihrem Verhältnis zum Gesamtmarkhöhlenraum festgestellt wurden. Ihre Menge kann daher nur schätzungsweise angegeben werden, da häufig die Metaplasie am oberen Schaftende beginnt, teilweise aber auch inselförmig, meist randständig vor sich geht. Dabei fand sich bei 112 Fällen folgender tabellarisch wiedergegebene Befund, bei den die einzelnen Fälle nach der Menge des Zellmarkes im Femurschaft zusammengestellt sind:

Menge des Zellmarks im Femurschaft.

Krankheit	Gesamtzahl der Fälle	Menge des Zellmarks im Femurschaft						ganz
		0	0— $\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	
Pneumonie	8		1	3	1	2		1
Bronchopneumonie . .	1							1
Scarlatina	6			2	2	1		1
Streptokokkenerkrank.	22	1 ¹⁾	4 ²⁾	4	4	6		3
Staphylokokkenerkrank.	6			2	2	1		1
Tuberkulose	7	1 ³⁾	3			2		1
Grippe	52	4	8	14	13	11		2
Gonorrhöe ⁴⁾	1	1						
Coli-Erkrankung . . .	1							1
Typhus	5				1	2		2
Typhus und Pneumonie	1							1
	110							

1) 78 Jahre, 2) 76, 73, 70, 66 Jahre, 3) 76 Jahre, 4) an Lungenembolie gestorben.

Bis auf 2 Ausnahmen von 18 und 19 Jahren betrug das Lebensalter bei keinem der untersuchten Fälle unter 20 Jahren. Außer den, durch Fußnoten angegebenen, höheren Lebensaltern handelte es sich um Kranke zwischen 25 und 45 Jahren, bei denen sich bekanntlich nach Aufhören des Längenwachstums unter gewöhnlichen Verhältnissen rotes Mark in den Röhrenknochen nicht mehr findet. Man kann daher mit Sicherheit das Auftreten blutreichen *Zellmarks* im Femur bei Infek-

tionskrankheiten als durch diese bedingte Änderung gegenüber dem Normalen ansehen. Diese allgemein bekannte und schon mehrfach in den Bereich unserer Betrachtungen gezogene Tatsache wird hier deshalb nochmals hervorgehoben, weil sich eine Metaplasie des Femurmarks bei *allen* Infektionskrankheiten in gleicher Weise vorfindet und weil auch die mit Leukopenie einhergehenden Erkrankungen, wie Grippe und Abdominaltyphus, eine Ausnahme nicht zeigen.

Der Beginn der Metaplasie im Fettmark setzt bei den verschiedenen Infektionskrankheiten ziemlich gleichmäßig ein. Das zeigen einmal im positiven Sinn die verhältnismäßig gleichartigen Befunde unserer Knochenmarksuntersuchungen, die einen Beginn der Metaplasie vom oberen Schaftende aus und eine allmähliche Ausdehnung über den Knochenmarksraum aufweisen. Dabei zeigen sich unter den Kranken mit klinischer Leukopenie ebenso wie bei denjenigen mit klinischer Leukocytose im gleichen Verhältnis Fälle mit vollkommen rotem oder nur teilweise umgebildetem Zellmark. Ausnahmen davon machen z. B. bei den Streptokokkenerkrankungen im besonders hohen Lebensalter stehende Individuen und zeigen damit, daß ein an sich durch verschiedenartige Infektionsvorgänge nicht verlierbares Umbildungsvermögen mit höherem Lebensalter eingebüßt werden kann. Wie ältere Individuen bei Erkrankungen reagieren, die schon an sich klinisch eine Leukopenie aufweisen, läßt sich aus unseren Beobachtungen nicht sagen, da uns derartige Erfahrungen bei Typhus und Grippe im höheren Lebensalter nicht zur Verfügung stehen.

Verhalten sich auch alle allgemeinen Infektionskrankheiten in bezug auf diese meist früh einsetzende Metaplasie des Fettmarks makroskopisch ziemlich gleichartig, so zeigen die histologischen Bilder bereits auffallende Unterschiede in der Zellqualität. Betrachtet man zuerst die eigentlich metaplastisch auftretenden zelligen Elemente, so erkennt man die bereits erwähnte Übereinstimmung mit den Zellen des funktionierenden Wirbelmarks. So findet man im Zellmark der Röhrenknochen bei den durch Eitererreger hervorgerufenen Infektionen fast ausschließlich Myelocyten, neben reichlich Riesenzellen, die meist in der Nähe der Kokkenherde angetroffen werden. (Fremdkörper-Riesenzellen?)

Aschoff spricht bei derartigen Infektionskrankheiten von einem reinen myelocytären Mark, und *Eugen Fraenkel* sagt in seinen ausführlichen Beschreibungen dieser Zellbilder, daß in der zelligen Zusammensetzung des Marks Änderungen gegenüber dem Normalen nicht nachweisbar sind. So ist es durchaus verständlich, wenn man diese ganz eindeutigen anatomischen Befunde mit den klinischen Erscheinungen der Leukocytose in Verbindung bringt. Man muß daher aus diesen Tatsachen schließen, daß die unter normalen Verhältnissen nur an anderer

Stelle vorhandene leukopoetische Zellart hier neu gebildet wird, damit die Zahl der leukopoetischen Elemente vermehrt und die im Blute klinisch nachweisbare Leukocytose verursacht. Das Röhrenmark ist damit metaplastisch, das nicht ausreichende Wirbelmark unterstützend in die allgemeine Selbsthilfe des Organismus eingetreten und beteiligt sich, klinisch erkennbar, an der notwendigen Leukopoese. Daß diese Leukopoese mit Abnahme des Bedarfes abklingt und wieder eine Verödung des Röhrenmarkes an funktionierenden Zellen eintritt, ohne daß die Umwandlungsbereitschaft verlorenginge, spricht, wie bereits dargestellt, für einen innerhalb der physiologischen Breite der Knochenmarksfunktion liegenden Vorgang.

Von diesem unterscheidet sich grundlegend der Vorgang der Zellumbildung im Röhrenmark bei den Krankheitszuständen, die klinisch mit Leukopenie einhergehen. In dem makroskopisch gleichartigen Umbildungsvorgang zeigt das histologische Bild bereits deutliche Abweichungen: Der Charakter der zelligen Elemente ist ein anderer. Es herrschen nicht die myelocytischen, sondern die myeloblastischen Zellen vor, die sich nach *Aschoff* manchmal zu ganz bedeutenden Zahlen steigern können, ohne daß es zu einer wesentlichen Ausschwemmung in die Blutbahn zu kommen braucht. Auch nach *Nägeli* kommt ein Übertritt nur bei schwersten Knochenmarksschädigungen zustande. Daß diese Zellen beim Abdominaltyphus auch im Wirbelmark auftreten, wissen wir. Sie sind aber auch dort zweifellos als pathologische Formen anzusehen, denn ihr Auftreten ist so eng an die Einwirkungen gewisser Blut- und Knochenmarksgifte gebunden, daß hier, wie kaum an einer anderen Stelle unserer Darstellungen, die von *Virchow* gegebene Definition des Krankheitsbegriffes als „Leben unter veränderten Bedingungen“ zutreffend ist.

Das Mark lebt unter bestimmten, morphologisch erkennbaren Lebensäußerungen, die in einer spezifischen Zellbildung bestehen. Es behält diese Form der Lebensäußerung auch bei verschiedenen, starken Schädigungen des Gesamtorganismus bei, wie wir sie in den durch Pneumokokken und sonstige Eitererreger bedingten Allgemeininfektionen kennen. Das Mark als Zellkomplex und Organ lebt auch weiter, wenn starke Blutgifte im Verlauf der Infektion auftreten. Unter den besonders für diese Zellkomplexe krankhaft veränderten allgemeinen Lebensbedingungen innerhalb des Organismus ändert es bis in die Grundelemente seiner Wesenheit hinein seine charakteristische Zellform in den normalerweise fast unbekannten, myeloblastischen Typ. Auch die Metaplasie des Fettmarkes geht in dieser krankhaft veränderten Weise vor sich. Die Schädigungen durch das Krankheitsgift greifen in dieser Weise in die Abwehrmaßnahmen des Organismus und verhindern den Nachschub leistungsfähiger Zellen, da die Erzeugungs-

stätten unter dem Einfluß des infizierenden Giftes nicht mehr unter normalen Bedingungen arbeiten.

Das Auftreten der Myeloblasten ist das Zeichen, daß ein pathologisches Moment in den physiologischen Ablauf der metaplastischen Zellbildung eingetreten ist. *Dieses Auftreten der Myeloblasten, der Verlust der Umwandlungsfähigkeit weiterer Fettmarkabschnitte auf später einsetzende Reize und degenerative statt reaktiver Veränderungen auf Infektionsreize hin sind also als gleichartige Folgen einer primären, schweren Vergiftung des Zellmarkes anzusehen, unter denen allein das Auftreten der Myeloblasten histologisch nachweisbar wird.*

Diese auf anatomischen Feststellungen beruhende Erkenntnis zwingt zu der Folgerung, die Myeloblasten des pathologisch veränderten Knochenmarks nicht mehr im Sinne *Nägelis* als normale Vorstufen der Leukocyten aufzufassen, sondern sie als eine Art „Paramyelocyt“ zu deuten. Wir verstehen darunter Zellen, die das Resultat einer unter krankhaften Bedingungen veränderten Entwicklungsrichtung der normalen Myelocytentypen darstellen. Eine derartige Auffassung entspricht bestimmten, auch bei der pathologischen Erythropoese bekannten Bildern, bei denen wir die unter krankhaften Bedingungen veränderte Entwicklungsrichtung als Rückschlag in den megaloblastischen Typ kennen, der, ebenso wie der myeloblastische Typ, im embryonalen Zustand des Markes die Norm bildet. Man könnte gegen eine solche Auffassung einwenden, daß auch in Fällen echter Markschädigungen die Myeloblasten die normale Vorstufe der Myelocytentypen darstellen, und könnte ihr gehäuftes Auftreten damit erklären, daß das in seiner zellbildenden Funktion geschädigte Mark nicht mehr imstande ist, die neuangelegten Elemente über das Myeloblastenstadium hinaus weiter zu Myelocytentypen zu entwickeln. Dieser Auffassung widersprechen folgende anatomische Beobachtungen: Sowohl nach Blutungen wie bei akuten Infektionen sehen wir im Röhrenmark massenhaft Myelocytentypen entstehen. Bei dieser normalen Neubildung von Knochenmarkselementen fehlen myeloblastische Formen. Wenn diese *stets* ein normales Entwicklungsstadium der Myelocytentypen darstellen, ist ihr Fehlen an solchen Herden intensivster Neubildung nicht verständlich. Ihr Auftreten *allein im geschädigten Knochenmark* spricht vielmehr für unsere Annahme einer krankhaften Entwicklungsrichtung. Dieser entsprechen die Angaben *Nägelis*, der bei ganz schwerer Alteration des Knochenmarkes, vor allem bei myeloischer Leukämie, bei rapiden Verschlimmerungen und Erschöpfung das Vorkommen von Myeloblasten im Blute beschreibt und neben diesen in großer Anzahl alle Zwischenformen zwischen gekörnten und nichtgekörnten Zellen. Dazu sei eine weitere Angabe *Nägelis* angeführt:

„*Vorkommen der Myeloblasten:* Im kindlichen Mark sind die Myeloblasten reichlicher als bei Erwachsenen. Hier treten sie im Knochen-

mark in großer Zahl auf bei Intoxikationen (toxischen Anämien), bei experimentellen Anämien, dominierend bei vielen Fällen *Biermerscher Anämie*, oft bei Leukocytosen, dann bei allen myeloischen Wucherungen.“

Wir deuteten bereits an, wie vollkommen diesen anatomischen Feststellungen die klinischen Anzeichen entsprechen. Das Zellmark wird zweifellos vermehrt. Trotzdem kommt es nicht zur Leukocytose. Im Gegenteil, die Zahlenwerte im Blute vermindern sich und liegen noch unter dem Normalen. So geht mit dem krankhaften Prozeß in der Anlage der Mutterzellen der teilweise oder höchstwahrscheinlich vollständige Verlust der leukopoetischen Funktion dieser Markart vor sich.

Noch weitere Änderungen treten innerhalb des Knochenmarkes auf. Die höchst zahlreichen Riesenzellen, die bei anderen Infektionen in zellig sonst unverändertem Röhrenmark wie im Wirbelmark, in der Nachbarschaft der embolisch eingedrungenen Bakterienherde gefunden werden, fehlen beim Typhus, ebenso wie jede andere entzündliche Reaktion, und zeigen damit an weiteren morphologischen Bildern die Abweichung von der normalen reaktiven Änderung.

VIII.

Wir haben uns bisher bewußt auf die Änderungen der knochenmarkseigenen Elemente beschränkt. Jetzt haben wir weiterhin in Be tracht zu ziehen, welche Bilder durch das Eindringen der Krankheitserreger in das Knochenmark hervorgerufen werden, und welche Einflüsse auf die normalen sowie die krankhaft verändert angelegten und funktionierenden Markabschnitte sich dabei geltend machen.

Zur Beantwortung auch dieser Frage sind die Arbeiten *Eugen Fraenkels* von grundlegender Bedeutung. Sie zeigen zum ersten Male, wie die in das Wirbelmark eindringenden Erreger dort zu verschiedenartigen reaktiven Gewebsänderungen führen, die an sich wieder deutliche Unterschiede bei den verschiedenen Erreergattungen aufweisen. Wir sahen in diesen Herden das erste unmittelbare Zusammentreffen der Erreger mit dem für die Abwehr höchst bedeutungsvollen Organ und können nun, wie in einem Experiment, die reaktiven Gewebsänderungen auf den unmittelbaren Erregerreiz hin studieren. Bei den Eitererreger sind die Verhältnisse ziemlich gleichartig. Bei den durch Pneumo-, Strepto- und Staphylokokkeninfektionen hervorgerufenen Erkrankungen finden sich außer den normalerweise vorhandenen Zellelementen vielkernige Riesenzellen, die meist in der Umgebung der geschädigten Partien anzutreffen sind. Diese stellen sich im wesentlichen als größere und kleinere, zum Teil recht beträchtliche Ausdehnungen annehmende Extravasate dar, welche bald streifenförmig den Spongiosabälkchen angelagert, bald mehr im Zentrum des Markraumes gelegen, sich seeartig, hier und da mit Ausbuchtungen versehen, über große Strecken

ausbreiten und das gesamte zellige Material ihrer Nachbarschaft verdrängt bzw. zertrümmert haben. *Eugen Fraenkel* ist diesen hämorrhagischen Herden in der Hälfte der von ihm untersuchten Fälle begegnet. In den meisten, z. B. in 7 von 8 untersuchten Pneumokokkeninfektionen ließen sich in ihrem Innern oder in ihrer Umgebung Mikroben, zum Teil in beträchtlicher Menge, nachweisen. Diese waren auch zahlenmäßig in den Fällen am häufigsten zu finden, die die erwähnten größeren und kleineren Blutaustritte am reichlichsten aufwiesen. Bei genauer Durchmusterung der Schnitte gelang es dann, auch in der Nachbarschaft der von den Bakterien befallenen Stellen nekrotische Zellen nachzuweisen. Ähnliche Veränderungen, wie sie bei Pneumokokken beschrieben wurden, boten sich bei Streptokokken- und Staphylokokkenerkrankungen sowie bei Scharlach dar und wurden später von mir an weiterem großen Material bestätigt.

Es ist daraus zu folgern, daß die zweifellos bereits ante mortem in das Mark eingedrungenen, kulturell und färberisch nachweisbaren Erreger sehr wahrscheinlich schon in frühen Krankheitsstadien dorthin gelangen und auch nach Ablauf der Allgemeinerkrankungen dort erhalten bleiben können. Auf diese Keimeinschwemmungen reagiert das Mark mit bestimmten Veränderungen, unter denen die Extravasate und die Riesenzellbildung in der Nähe der in und um wenige nekrotische Elemente liegenden Kokken durch ihre Ähnlichkeit und ihr konstantes Auftreten auffallen.

Wir hüten uns, die sich hier sicherlich miteinander verstrickende Abwehr- und Erregerwirkung bis in diese Zellbefunde hinein voneinander trennen zu wollen, wenn auch Neubildungen von Zellen eher der Abwehr, Zugrundegehen und dessen Folgezustände (Blutextravasate) der unmittelbaren Erregerwirkung zuzuschreiben sein werden. Wir halten jedoch folgende Feststellung für erlaubt und notwendig: Das Mark verliert trotz des Eindringens von Keimen, trotz infolgedessen auftretender reaktiver Änderungen zahlreicher Gewebsabschnitte weder seine normale zellige Zusammensetzung innerhalb der nicht unmittelbar geschädigten Abschnitte noch die klinisch nachweisbare Funktion in Form einer an sich steigerungsfähigen Leukopoese. Ebenso bleibt auch die normale Umwandlungsfähigkeit des Markes erhalten. Sie gewinnt eher durch eine noch so geringe spezifische Einstellung an Intensität.

Diese anatomisch genau charakterisierte Reaktion auf die unmittelbare Berührung mit den Infektionsstoffen bei morphologisch und funktionell normalen Verhältnissen ist bei den eigentlichen Eitererreger auffallend übereinstimmend und läßt, wie gesagt, Charakter und Funktionsfähigkeit der Zelle unbeeinflußt. Wir glauben deshalb, an diesen Bildern die dem Knochenmark eigentümliche, örtliche Reaktion auf

bakterielle Fremdstoffe hin erkennen zu können. Zu einer derartigen Annahme halten wir uns besonders deshalb für berechtigt, weil bei den mit Schädigung der Funktion einhergehenden Erkrankungen auch die Art der reaktiven Gewebsänderungen eine grundsätzlich andere ist. Die ebenfalls auffallende Änderung im Charakter der ursprünglich vorhandenen Zellelemente haben wir bereits beschrieben.

Als Hauptvertreter der zu diesen Erkrankungen führenden Erreger sahen wir den *Ebert-Gaffkyschen* Typhusbacillus und das Virus der Grippe an. Die Befunde im Knochenmark beim Typhus abdominalis sind von den zuletzt beschriebenen völlig verschieden. Da sie bereits im einzelnen dargestellt wurden, verzichten wir hier auf eine Wiederholung.

Die anatomischen Bilder im Knochenmark bei diesen mit Leukopenie einhergehenden Allgemeininfektionen erinnern auffällig an die anatomischen Befunde nach experimentellen Benzol- und Arsenvergiftungen, die ebenfalls (gleichzeitig mit der klinisch neben der Erythrocytenabnahme auftretenden Leukopenie) histologisch eine myeloblastische Änderung der vorhandenen wie der metaplastischen Markabschnitte erkennen lassen.

Aus diesen durchaus übereinstimmenden Bildern zwischen experimentell gefundenen Ergebnissen und echten pathologisch-anatomischen Beobachtungen im Knochenmark der Typhuskranken kann man nur annehmen, daß mit dem Auftreten der Myeloblasten das krankhafte Moment im histologischen Knochenmarkaufbau sichtbar wird. Daß dieses Auftreten von Myeloblasten (d. h. der Ersatz erschöpften oder gelähmten myelocytischen Zellmarkes durch krankhaft angelegte, nicht mehr funktionsfähige Zellelemente) zusammenfällt mit dem Ausbleiben der reaktiven Veränderungen und es zu unmittelbar reaktionslosem Absterben kommt, stützt noch unsere Behauptung.

Mit dieser Feststellung ist die Frage nach der Grenze zwischen physiologischem und pathologischem Verhalten des Knochenmarks beantwortet und diese Antwort in folgender Weise zu definieren:

Solange die charakteristisch myelocytisch-erythroblastische Grundsubstanz des Knochenmarkes in allen seinen Abschnitten erhalten bleibt, ist die Funktion der Zellneubildung innerhalb ihrer physiologischen Breite auch dann grundsätzlich nicht nachweisbar geschädigt, wenn infolge Eindringens von Mikroben in das Knochenmark einzelne Bezirke durch Nekrose und deutliche reaktive Veränderungen in der Umgebung für die eigentliche Funktion ausfallen. Erst das Auftreten von Myeloblasten stellt eine sichtbare krankhafte Änderung der histologischen Beschaffenheit des Zellmarkes dar. Sie geht auf eine unmittelbare Vergiftung des Knochenmarkes zurück, die weiterhin an dem Verlust des Reaktionsvermögens auf örtliche Schädigung wie an dem Sinken der gesamten Organfunktion

erkennbar wird. Diese Symptome leiten eine Lähmung der Knochenmarksfunktion ein, die bis zu einem völligen Funktionsverlust fortschreiten und nur in gewissen Fällen wieder ausgeglichen werden kann (*Typhus*).

Dabei scheint das Auftreten von Myeloblasten für eine *allmählich* einsetzende, auf Überreizung beruhende Lähmung zu sprechen, während unmittelbar angreifende, schwere Blutgifte ohne das Auftreten der Myeloblasten zu einer aregeneratorischen Aplasie des Fettmarkes und einem einfachen Spärlicherwerden des ursprünglichen Zellmarkes führen können.

Innerhalb dieser anatomischen Befunde in den einzelnen Knochenmarksabschnitten, die für das Zustandekommen der Leukocytose von hoher Bedeutung sind, bleibt noch übrig, auf die Beziehungen der einzelnen Knochenmarksabschnitte zu den Erregern einen Blick zu werfen.

IX.

Wir kennen die unterstützend eintretende Metaplasie des Fettmarkes und wissen, daß diese metaplastischen Zellmarksabschnitte des Röhrenmarkes auf Blut- und Knochenmarksgifte hin den gleichen degenerativen Vorgängen anheimfallen, wie sie bei den durch Eitererreger hervorgerufenen Erkrankungen die gleichen reaktiven Änderungen aufweisen. Diese Tatsachen weisen auf zweifellos vorhandene, wenn auch in ihrem anatomischen Substrat noch unbekannte Beziehungen zwischen den Knochenmarksabschnitten untereinander und ebenso sicher auf eine zentrale Leitung des gesamten hämatopoetischen Apparates. Diese Beziehungen sind aus dem Ablauf der Infektionskrankheiten bekannt, und es führt nicht weiter, Theorien über diese Zusammenhänge aufzustellen. Neuere, noch unveröffentlichte Untersuchungsergebnisse scheinen jedoch darauf hinzudeuten, daß auch hier das autonome Nervensystem diese Beziehungen und Zusammenhänge vermittelt.

Eine Frage jedoch ist noch von besonderem Interesse und mit Hilfe objektiver Methoden zu beantworten, *die Frage nach dem Verhalten der einzelnen Knochenmarksabschnitte in ihrer biologischen Wirkung gegenüber den eindringenden Erregern der Allgemeininfectionen*.

Es ist eine von vielen Seiten immer wieder aufgestellte Behauptung, daß die Abwehrstoffe im Knochenmark gebildet werden. Auch andere Bildungsstätten der Abwehrstoffe hat man angenommen und an Tieren durch Organexstirpationen deren Beteiligung an der Bildung (oder Speicherung) dieser Abwehrstoffe nachzuweisen versucht. Zu endgültigen Ergebnissen wird man nicht eher gelangen, ehe nicht Methoden gefunden werden, durch unmittelbaren Nachweis der Abwehrstoffe (z. B. Farbreaktion) am Ort ihres augenblicklichen Vorhandenseins diese festzustellen und als solche zu erkennen.

Die Annahme von *Wassermann* u. a., daß die Abwehrstoffe im Knochenmark entstehen, ist bestechend und liegt auch nach unseren

Untersuchungen durchaus im Bereich des Möglichen. Die Frage muß jedoch offen bleiben, bis ein exaktes Studium dieses Gebietes möglich ist. Bis dahin muß der Versuch gemacht werden, Teilfragen durch Untersuchungsmethoden zu lösen, die uns zur Verfügung stehen. Und als eine Teilfrage innerhalb dieses Gebietes sehen wir das Verhalten des Knochenmarks in seiner biologischen Wirkung auf einzelne Erreger an. Auch hier gründet sich Fragestellung und Untersuchungsmethode gedanklich und technisch auf die ersten von *Eugen Fraenkel* erhobenen Befunde über Bakterienansammlung im Wirbelmark. Es sieht zwar so aus, als seien diese Befunde im Wirbelmark wenig geeignet, zur Klärung der Frage nach der biologischen Wirkung beizutragen, weil sie für sämtliche Infektionserreger ziemlich gleichartig und verhältnismäßig einförmig sind. Und doch können bereits daraus wichtige Schlüsse gezogen werden, die später zu einem einheitlichen Bilde ergänzt werden sollen.

Diese Befunde zeigen, daß sehr bald nach dem Übertritt pathogener Keime in die Blutbahn es zu einer umschriebenen Ansiedlung und daraus folgenden Schädigung des Wirbelmarkes kommt. Es war nun das Verhalten der übrigen Markabschnitte zu untersuchen, deren metaplastisch gebildetes Zellmark sicherlich in seinen Hauptabschnitten erst entsteht, wenn die schon früh einsetzende Bakterämie eine Infektion und Ansiedlung im Wirbelmark bereits zur Folge gehabt hat. Wie diese Ansiedlung zustande kommt, gehört in diese Besprechungen der anatomischen Grundlagen der Leukocytose nicht unmittelbar hinein, ist aber sicherlich so zu denken, daß die Endothelzellen der Knochenmarksgefäße sämtliche experimentell oder durch natürliche Infektion in die Blutbahn gebrachten Fremdkörper (phagocytisch ?) aufnehmen und vielleicht an ihrer Unschädlichmachung beteiligt sind. Durch übermäßige Schädigung des eigenen Zellplasmas seitens der aufgenommenen (oder eingedrungenen ?) Erreger können diese insuffizient werden und auf diese Weise nicht nur den Keimen ein weiteres Vordringen durch die kaum mehr als eine Zellschicht dicken Gefäßwändungen in dahinter liegende Markabschnitte erlauben. Sie können vielmehr auch infolge eigenen Zugrundegehens Ansiedlungsmöglichkeiten für weitere Erreger bilden oder gar durch Entstehung von Lücken in der Gefäßwand zu den seeartigen Blutaustritten führen, über die wir an entsprechenden Stellen berichtet haben.

Daß eine etwa in dieser Weise zustande kommende Infektion des bestehenden Wirbelmarkes der Metaplasie des Fettmarkes zeitlich vorangeht, ist wohl mit Sicherheit anzunehmen. Trotzdem erschien es wichtig, festzustellen, ob diese umbildungsfähigen Markabschnitte des Röhrenmarkes gleichzeitig oder später Keime in sich aufnehmen.

Wir übergehen Art und Technik der bereits angegebenen Unter-

suchungsmethode, halten es jedoch für wichtig, Einzelheiten in den Befunden wenigstens tabellarisch mitzuteilen. So zeigte es sich, daß keine wesentlichen Unterschiede in dem Bakteriengehalt des roten und gelben Markes der Röhrenknochen etwa in dem Sinne bestanden, daß blutreiches Mark eher als gefäßarme Fettmarksabschnitte befallen werden. Man könnte sonst der Ansicht zuneigen, daß etwa infolge größerer Gefäßhaltigkeit und damit reichlicher Anwesenheit von Keimen es eher zu einer Ansiedlung käme. Vielmehr waren gerade Fälle mit ausgedehnter Umbildung in myeloisches Mark in auffallend hohem Prozentsatz keimfrei. Wir verzichten auf eine besondere tabellarische Übersicht der in dieser Weise erhobenen Befunde am Mark der Röhrenknochen und gehen sofort zu der Darstellung der Verhältnisse innerhalb des gesamten blutbildenden Markes über. Wir berichten zuerst über die von uns zu diesem Zwecke angestellten vergleichenden Untersuchungen über den Keimgehalt der einzelnen Knochenmarksabschnitte. Dabei sind erfahrungsgemäß die Wirbel etwa in gleicher Weise befallen wie die Rippen und wie sonstige, für gewöhnlich mit funktionierendem Zellmark ausgestatteten Knochen, während die Röhrenknochen in ihren Befunden etwa dem des Femurs entsprechen.

Wir haben im folgenden 117 Fälle von verschiedenartigen Infektionskrankheiten zusammengestellt, die zu diesen Untersuchungen aus dem Material des Hamburger Pathologischen Institutes wahllos entnommen wurden.

Bakteriologisches Verhalten von Wirbel- und Röhrenmark bei akuten Infektionskrankheiten.

Krankheiten	Zahl der Fälle	Wirbel u. Femur keimhaltig	Wirbel keimhaltig, Femur steril	beides steril	Wirbel steril, Femur keimhaltig
1. Pneumonie	18	5	10	3	0
2. Bronchopneumonie	18	3	14	1	0
3. Grippepneumonie	46	7	31	8	0
4. Scarlatina	4	1	1	2	0
5. Streptokokken- und Staphylokokkenerkrankung	31	12	19	0	0
	117	28	75	14	0

Der kurze tabellarische Überblick zeigt bereits den großen Unterschied in dem bakteriologischen Befund; während am Wirbelmark ganz im Sinne der ersten *Fraenkel*schen Ergebnisse in über 90% der Fälle Erreger nachgewiesen werden konnten, gelingt uns dies auch bei gleicher Untersuchungsmethode nur in knapp 20% der Fälle im Röhrenmark. Dieses bemerkenswerte Verhältnis im Keimgehalt der einzelnen Markabschnitte gewinnt noch aus dem Grunde an Bedeutung, weil niemals

das Röhrenmark ohne das Wirbelmark befallen war. Dagegen bleibt in 75 Fällen bei keimhaltigem Wirbelmark das Röhrenmark steril.

Diese Tatsache gewinnt noch weiter an Bedeutung dadurch, daß dabei fast in der Hälfte dieser Fälle mit keimhaltigem Wirbelmark und keimfreiem Mark in den Röhrenknochen die gleichen Keime wie im Wirbelmark auch im Blute nachweisbar waren. Es ist damit der einwandfreie Nachweis erbracht, daß die im Blut *kreisenden Keime sich im Mark der Wirbel, nicht aber in dem der Röhrenknochen hatten ansiedeln können.*

Mit dieser äußerst wichtigen Beobachtung ist auch die Frage nach dem Zeitpunkt der Keimansiedlung geklärt. Die weit überwiegende Zahl der keimfrei gebliebenen Röhrenabschnitte beweist, daß zum wenigsten in diesem Falle das Wirbelmark zuerst befallen wurde. Auch die zweite Frage, ob in der Ansiedlungsmöglichkeit Unterschiede bestehen, läßt sich bereits aus den mitgeteilten Befunden beantworten. Die in der Blutbahn kreisenden Keime müssen in gleicher Weise die Capillaren sämtlicher Markabschnitte durchwandern. Wenn sie im Wirbelmark zur Ausbildung kommen und das Röhrenmark frei lassen, so läßt sich diese Tatsache (da es sich ja sicherlich im gleichen Organismus um gleichvirulente Keime handelt) nur dadurch erklären, daß sie im Wirbelmark einen günstigen Nährboden fanden. Das bedeutet nichts anderes, als daß man dem Mark der Röhrenknochen eine höhere antibakterielle Kraft zuzusprechen hat als dem Mark der Wirbel und kurzen Knochen. Hinzuweisen ist auch an dieser Stelle nochmals auf die bekannte, für uns so wichtige Tatsache, daß rote Markabschnitte in den Röhrenknochen sich erst während des Krankheitsprozesses und nach Ansiedlung der Keime im Wirbelmark bilden. Es wird darauf noch zurückzukommen sein.

Die mitgeteilten auffallenden Befunde im Unterschied des Bakteriengehaltes finden eine weitere Stütze an den Untersuchungsergebnissen kindlicher Organe. Ich stelle dieselben aus dem Grunde an, um nachzuprüfen, ob bei dem von vornherein myeloischen Charakter des kindlichen Röhrenmarkes ein gleiches oder abweichendes Verhalten den Erregern gegenüber bestand. Es zeigte sich nun bei den akuten, durch die verschiedenartigen Eitererreger hervorgerufenen Allgemeininfektionen, daß die Resultate keineswegs von denen der Erwachsenen abwichen.

Aus nachstehender Tabelle ergeben sich die Untersuchungsbefunde von 90 Erwachsenen, bei denen das Wirbelmark in über 80%, das Röhrenmark nur in ca. 25% bakteriell infiziert war. Eine weitere Tabelle von Befunden an 23 kindlichen Organen zeigt ebenfalls in 90% Keimhaltigkeit des Wirbelmarkes, denen nur 4 Fälle, d. h. 17,5%, mit keimhaltigen Markabschnitten der Röhrenknochen gegenüberstehen.

Bakteriologischer Befund im myeloischen System bei akuten Infektionskrankheiten Erwachsener.

Krankheit	Zahl der untersuchten Fälle	Wirbelmark		Femurmark	
		+	-	+	-
1. Pneumonie	18	15	3	5	15
2. Bronchopneumonie	3	3	0	0	3
3. Grippepneumonie	46	38	8	7	39
4. Empyem	2	2	0	1	1
5. Sepsis	8	8	0	4	4
6. Osteomyelitis	2	2	0	2	0
7. Streptokokken- und Staphylokokken-erkrankungen	9	9	0	4 ¹⁾	5
8. Meningitis	1	1	0	0	1
9. Scarlatina	1	0	1	0	1
	90		78=87%		23=25%

¹⁾ Darunter ein Fall 68, ein Fall 78 Jahre alt.

Bakteriologischer Befund im myeloischen System der akuten Infektionskrankheiten bei Kindern.

Krankheit	Zahl der untersuchten Fälle	Wirbelmark		Femurmark	
		+	-	+	-
Bronchopneumonie bei Masern, Keuchhusten usw.	15	15	0	2	13
Nabelphlegmone	1	1	0	0	1
Scarlatina	1		1		1
Icterus neonat. (Coli)	2	1	1	1	1
Erythema gangraen.	1	1	0	0	1
Streptokokkenerkrankungen	1	1	0	1 ¹⁾	0
Meningitis epidemica	1	1	0	0	1
Tuberculosis pulm.	1	1 ²⁾	0	0	1
	23		21=91%		4=17,5%

¹⁾ 2 Kolonien, im Wirbel massenhaft.

²⁾ Streptokokken.

Diese Mitteilungen zur Frage des örtlichen Verhaltens der einzelnen Markabschnitte gegenüber den Krankheitserregern waren hier nur in dem Sinne grundsätzlich wichtig, als wir daraus folgern wollten, ob Unterschiede in dem antibakteriellen Verhalten der einzelnen Knochenmarksabschnitte bestehen oder nicht. Die Kenntnis dieser Tatsache war notwendig, weil sie von einem weiteren Gesichtspunkt aus uns Einblick in die biologischen Verhältnisse im Knochenmark gewähren sollten. Diese Verhältnisse sind für uns wichtig, soweit sie unmittelbar und mittelbar mit der leukopoetischen Funktionssteigerung, ihrem Zustandekommen und ihrem Verlust in Beziehung stehen. Alle anderen Fragen über die Infektionsvorgänge innerhalb des Knochenmarks gehören nicht hierher, sondern sind an der Stelle näher zu besprechen, an der die Infektionsvorgänge im Gesamtorganismus beschrieben werden,

unter denen das Knochenmark ohne Rücksicht auf seine spezifische Funktion als infiziertes oder toxisch geschädigtes Organ anderen Organen gleich zu ordnen ist. Hier ist nur noch auf folgende, für die Kenntnis der Knochenmarksfunktion wichtige Ergebnisse hinzuweisen. Es bestehen wesentliche Unterschiede im Verlauf der Bakterieneinschwemmung und Ansiedlung im myeloischen System, bei dem besonders die bei kindlichen Organen gemachten Erfahrungen auf die fast stets vorhandene Keimfreiheit auch des von Beginn der Infektion an als funktionierend anzusehenden Markes hinweisen. Diese Tatsachen lassen sich nicht anders deuten, als daß auch im Kindesalter in der Funktion dieser beiden Abschnitte des blutbildenden Systems grundlegende Unterschiede bestehen.

Geht man in keiner Weise über die unmittelbar aus unseren Befunden resultierenden Tatsachen hinaus, so lassen sie sich dahin zusammenfassen, daß im Röhrenmark die Ansiedlung der im Blut unter gleichen Voraussetzungen kreisenden Keime auf größere Schwierigkeiten stößt als im Mark der Wirbel. *Es ist damit dem Röhrenmark im gleichen Zeitpunkt der Krankheit eine entschieden stärker keimhemmende Kraft zuzuschreiben als dem Wirbelmark.*

Es war vorher darauf hingewiesen worden, daß wir sachlich nicht weitergehen wollen, als sich unmittelbar aus den Beobachtungen folgern läßt. Der Gedanke soll aber ausgesprochen und später klinisch wie anatomisch auf seine Richtigkeit geprüft werden, ob nicht die weitere Annahme gerechtfertigt ist, daß auch hierin eine großartige Wechselbeziehung zwischen den beiden Hauptteilen der Blutbildungsstätten besteht. Diese Wechselbeziehung wäre hier so zu denken, daß die neuauftretenden, funktionsfähigen Bezirke im Röhrenmark unter dem Einfluß der spezifisch geschädigten Wirbelmarkzellen, mit einer erhöhten, spezifisch keimhemmenden Wirkung angelegt und gebildet werden. Wir kennen seit *Rudolf Virchows* Untersuchungen vom Leben der Zelle derartige Fähigkeiten, die später vielfach, besonders von *Weichardt* und *Much*, studiert und erforscht worden sind. Wenn wir überhaupt eine derartige Zellimmunität annehmen, so ist hier der Gedanke von einer präformierten Zellimmunität der neugebildeten Markabschnitte gerade infolge unserer klaren Befunde keineswegs von der Hand zu weisen. An Tatsachen ist uns bekannt, daß das in Funktion befindliche Mark eine Ansiedlung der Keime nicht hindert; neugebildetes bleibt dagegen in einer großen Zahl der Fälle keimfrei. Die Voraussetzungen sind die gleichen, denn die Keime können keinesfalls als weniger virulent angenommen werden, als sie es zur Zeit der Wirbelmarksschädigung waren. Die keimhemmende Wirkung des Röhrenmarkes ist also augenscheinlich, und doch ist der Gedanke einer präformierten Zellimmunität gerade durch die Befunde am kindlichen Röhrenmark erschwert. Man müßte

dann auch hier die Ansicht zugrunde legen, daß auch im kindlichen Organismus das Mark der Röhrenknochen nicht als dauernd funktionierend (vielleicht als ruhend) anzusehen ist und erst durch die Ausfälle an funktionierendem Wirbelmark seine zellbildende Fähigkeit überhaupt oder doch in erhöhtem Maße aufnahme.

Diese Annahme darf aber hier deshalb in weiteren Schlußfolgerungen nicht Platz greifen, weil die Beobachtungen am Femurmark des Kindes aus sich heraus erklärt werden müssen und eine derartige rückläufige theoretische Betrachtung die Gefahr in sich trägt, die Gesamtbeurteilung in spekulative Ideen zu verschleppen.

Noch ein weiteres und letztes Moment ist von Wichtigkeit: Die Umkehrung der Verhältnisse bei den Krankheiten mit echten Knochenmarksgiften. Während bei den bisherigen Mitteilungen nur von den akuten Allgemeininfektionen die Rede war, die, durch Eitererreger hervorgerufen, gewöhnlich mit einer Leukocytose einhergehen, erbrachten weitere Untersuchungen an Krankheiten mit Leukopenie neue und im höchsten Grade wichtige Befunde. Diese Untersuchungen wurden in der Hauptsache an Typhusfällen angestellt. Mir stehen die Befunde von 4 eigenen und 13 weiteren, anatomisch und bakteriologisch untersuchten Fällen aus dem Hamburger Pathologischen Institut zur Verfügung, die von *Hartwich* mitgeteilt worden sind. In allen 17 Fällen wurden sowohl im Wirbel- wie im Röhrenmark Typhuskeime nachgewiesen und ergänzen damit die bereits von *Fraenkel* gemachten Mitteilungen, daß gerade beim Abdominaltyphus die im Wirbelmark gefundenen typischen Gewebsveränderungen in der Umgebung der Bacillenherde auch im Röhrenmark vorhanden sind. Auch diese 17 Fälle ergeben absolut eindeutige Resultate: Das Befallensein des Röhrenmarkes in 100%, ein Befund, der, zusammen mit den ausführlich mitgeteilten Unterschieden bei den reaktiven Veränderungen des Knochenmarkes, dafür spricht, daß die von uns angenommenen und sicherlich zwischen den beiden Systemabschnitten des Knochenmarkes bestehenden Wechselbeziehungen durch das Knochenmarksgift unterbrochen oder so schwer geschädigt sind, daß auch das neugebildete, schon mit krankhaft veränderter Grundlage angelegte Mark nicht mehr imstande ist, eine Ansiedlung der Keime zu verhindern.

Es tritt damit zu der bereits dargestellten anatomischen Grundlage zur Frage nach der Abgrenzung zwischen physiologischem und pathologischem Knochenmarkszustand ein weiteres biologisches Moment. Wir nahmen physiologische Verhältnisse an, solange die charakteristische, erythroblastisch-myelocytische Grundsubstanz in allen Abschnitten des Knochenmarkes, auch in den neugebildeten, erhalten bleibt. In diesem Falle geht die reaktive Veränderung auf unmittelbares Eindringen der Krankheitserreger unter den auch in anderen Organen

bekannten und diesen gleichartigen Verhältnissen vor sich, während die Metaplasie mit all ihren Folgen anatomischer und funktioneller Art erhalten bleibt. Dazu kommt nun *eine weitere biologische Funktion, die sich in einer erhöhten, spezifisch eingestellten Keimhemmungsfähigkeit darstellt*. Diese Funktion kann ebenso wie andere verlorengehen, wenn das Zellmark, wie beim Abdominaltyphus, durch die Krankheit selbst in seiner Grundlage geschädigt wird und der Ablauf seiner Funktion unter krankhaften Bedingungen vor sich geht. Besondere Wichtigkeit erlangt diese keimhemmende Fähigkeit des metaplastischen Röhrenmarkes deshalb, weil sie den Beweis für außerordentlich enge Beziehungen zwischen den beiden Markarten erkennen lässt, die bis in die spezifische Einstellung der neuangelegten Zellen wirksam sind. Praktische Bedeutung kommt ihr besonders deshalb zu, weil diese auffallende Keimhemmungsfähigkeit des neugebildeten Zellmarkes der Röhrenknochen die enorme Wichtigkeit des myeloischen Systems im Rahmen der allgemeinen Selbsthilfe des Körpers erneut in den Vordergrund rückt. —

X.

Wir wiesen bereits darauf hin, daß die von *Rudolf Virchow* gegebene Definition der Krankheit die Antwort auch auf die Frage nach dem Begriff der Knochenmarkserkrankungen enthält.

Zu Anfang unserer Darstellungen betonten wir besonders, wie sehr es uns bei unseren Untersuchungen zur Pathologie des Knochenmarkes darauf ankam, uns an bekannte und anerkannte Tatsachen zu halten. Wir glauben, es klinisch ablehnen zu müssen, die Leukocytose als ein Krankheitszeichen zu deuten. Dabei sind wir uns wohl bewußt, in dieser Annahme neben Gleichdenkenden absolute Gegner zu finden, und versuchten deshalb, eine scharfe Grenze zwischen physiologischen und pathologischen Zuständen zu ziehen, weil es notwendig erschien, innerhalb des Gesamtbegriffes der Infektionskrankheit das für die Erkennung und Verwertung der körperlichen Selbsthilfe bedeutungsvolle Symptom der Knochenmarksreaktion klar und deutlich von allen, durch die Krankheitserreger unmittelbar bewirkten Änderungen im Organismus herauszuschälen.

Wenn es möglich war, zwischen den vielgestaltigen Bildern der normalen, an der echten Leukocytenvermehrung erkennbaren, biologischen Knochenmarksfunktion und deren krankhaften Änderungen *klinisch* Grenzen zu ziehen, dann mußte es mit großer Wahrscheinlichkeit für diese Grenzen anatomische Grundlagen geben. Diesem Gedankengange sollten die Untersuchungen über die pathologische Anatomie der Leukocytose dienen. Sie führten auf Grund zum Teil bereits bekannter, experimenteller Forschungen und histologischer Untersuchungen zu folgenden zusammenfassenden Resultaten:

Sitz der Leukocytenbildung ist das Mark der Wirbel und kurzen Knochen. Dieses stellt gleichzeitig den Kern eines riesigen funktionsbereiten Apparates dar, dessen Tätigkeit beginnt, wenn der Bedarf an Knochenmarkszellen steigt. Zum Zwecke dieser Leistungssteigerung wird die größtenteils als Fettmark vorhandene Grundsubstanz in Zellmark umgewandelt, dessen Zelltypen denen des ursprünglichen Wirbelmarkes vollkommen entsprechen. Wirbel- und Zellmark der Röhrenknochen sind imstande, so enorme Mengen an granulierten Leukocyten an die Blutbahn abzugeben, daß es nicht angängig ist, durch Festsetzung von Grenzwerten in diese auch auf Grund der anatomischen Verhältnisse zweifellos einheitliche Funktion künstlich Trennungslinien hineinzutragen. Die praktisch kaum erreichbare Leistungshöchstgrenze des gesamten, in Funktion getretenen, leukopoetischen Systems ist vielmehr letzten Endes erst dann erreicht, wenn sämtliche umwandlungsfähige Markabschnitte in normales, funktionierendes Zellmark umgewandelt sind.

Die leukocytenbildende Funktion beider Markarten wird durch die gleichen Zellen, nach *Nägeli* den myelocytisch-erythroblastischen Typ, ausgeübt. Dabei paßt sich das Verhältnis der Erythroblasten zu den Myelocyten dem jeweiligen Zellbedarf an. Bereits mit beginnender Metaplasie der Fettmarkbezirke treten diese, ebenso wie anatomisch, auch funktionell in innigste Beziehung zu den ursprünglichen Zellmarkabschnitten der Wirbel und kurzen Knochen und bilden ein untrennbares, vollkommen gleichartig reagierendes, einheitliches Organsystem. Die Reaktion auf örtliche Schädlichkeit (entzündliche Reize) entspricht, sowohl in dem ursprünglichen wie in dem metaplastisch entstandenen Zellmark, den auch anderen Organen eigentümlichen „entzündlichen“ Gewebsänderungen.

Ein weiteres bedeutungsvolles Zeichen für die enge Zusammengehörigkeit des ursprünglichen, funktionierenden Zellmarkes mit dem umwandlungsfähigen, funktionsbereiten Fettmark ist daran zu erkennen, daß das neugebildete Zellmark der Röhrenknochen bereits mit einer spezifisch eingestellten Keimhemmungsfähigkeit angelegt wird, die deutlich an dem Bakteriengehalt bzw. deren Ansiedlungsmöglichkeit zum Ausdruck kommt.

Diese auf anatomisch einheitlicher Grundlage zustande kommende und trotz ihrer enormen Ausdehnungsfähigkeit in sich ebenfalls einheitliche, biologische Leistung des gesamten myeloischen Systemes stellt die Unterlage der echten Leukocytose als eine System- und Organreaktion im Rahmen der körperlichen Selbsthilfe dar, deren enorme Funktionsbreite durch die anatomische Darstellung noch verständlicher wird. In diesen einheitlichen Funktionsablauf kann eine Reihe von störenden Momenten eintreten, die imstande sind, den biologischen

Vorgang im myeloischen System von kleinsten Störungen und Einschränkungen bis zur völligen Lähmung zu beeinflussen und zu ändern. Allen diesen Störungen, wenn sie eine genügende Intensität erreichen, ist gemeinsam die Beeinflussung der zelligen Grundsubstanz. In dieser wird mit dem Auftreten von mehr oder weniger zahlreichen Myeloblasten ein deutlich erkennbarer Unterschied dem Normalen gegenüber sichtbar. Dieser Unterschied tritt sowohl innerhalb des ursprünglichen wie des neugebildeten Zellmarkes zutage und führt zu einer Änderung des myelocytisch-erythroblastischen Typus in einen mehr oder weniger myeloblastischen. Wenn diese Myeloblasten auch fast niemals die anderen Zellarten völlig verdrängen, so tritt doch mit diesem Novum ein deutlicher und anatomisch nicht zu verkennender Unterschied vom Normalen ein. Wesentlich ist dabei die Tatsache, daß sowohl fast rein erythroblastisches Zellmark (z. B. nach experimentellen Blutungen) durch Erschöpfung, ebenso wie myelocytisches durch Toxinübermaß, in den myeloblastischen Charakter übergehen kann. *Der myeloblastische Typ ist also das sichtbare Kennzeichen einer unter krankhaften Bedingungen veränderten Entwicklungsrichtung der Knochenmarkszellen.* Es zeigt den Zustand des Markes unter *krankhaften* Lebensbedingungen im Gegensatz zu dem myelocytischen Mark, das dieses im Zustand *höchster Tätigkeit* darstellt. In diesem *krankhaften* Zustand geht der Zusammenhang zwischen den einzelnen Abschnitten des sonst einheitlich funktionierenden Systems mehr oder weniger verloren. Ein Teil der Einzelfunktionen geht auffallend zurück, andere ändern sich grundlegend, so die örtliche Reaktionsfähigkeit auf die eingeschwemmten Erreger und die Keimhemmungsfähigkeit gegenüber deren Ansiedlung.

Die mit Leukopenie und Leukocytose einhergehenden, akuten Allgemeininfektionen stehen sich in der Art und Weise der pathologisch-anatomischen Knochenmarksveränderungen grundsätzlich gegenüber. Aber diese anatomischen und funktionellen Unterschiede der in sich einheitlichen anatomischen Bilder geben nicht nur die Erklärung für Auftreten und Fehlen der Leukocytose, sie zeigen darüber hinaus in klarer und eindeutiger Weise, daß die echte Leukocytose (d. h. die Mehrleistung normaler Zellbildung im myeloischen System) anatomisch und funktionell eine untrennbare Einheit bildet. Sie stellt, um mit *Nägeli*'s Worten zu sprechen, nicht nur gemeinsam mit der Leukopenie den morphologischen Ausdruck hochgradiger biologischer Änderungen in der Knochenmarksfunktion dar, sondern nach diesen anatomischen Untersuchungen muß die echte, myeloische Leukocytose als ein Ausdruck der *normalen* biologischen Funktion des Knochenmarkes angesprochen werden, deren Leistung bis in ihre höchsten Steigerungen keine Abweichungen gegenüber dem Normalen darstellt, und die damit als einer der wichtigsten Faktoren der allgemeinen körperlichen Selbst-

hilfe anzusehen ist. Erst die echte Erkrankung des Knochenmarkes zeigt sich, neben anatomisch erkennbaren Gewebsänderungen, in einer Schädigung der spezifischen, leukopoetischen Knochenmarksfunktion. Der Ausdruck dieser Erkrankung, den wir anatomisch im einzelnen dargestellt haben, ist klinisch die relative oder die absolute Leukopenie.

Die mitgeteilten Ergebnisse unserer anatomischen Untersuchungen führen jedoch über diese Definition hinaus zu weiteren wichtigen Einblicken in die Pathologie der akuten Allgemeininfektionen. Sie zeigen, in welcher Weise es zum Übergreifen dieser Krankheitszustände auf das myeloische System kommt und dadurch zu den grundsätzlichen Unterschieden in ihrem Ablauf. Sie geben weiterhin wichtige Fingerzeige für die Therapie, indem sie zeigen, welche wichtigen Organe im Rahmen der körperlichen Selbsthilfe noch in erhöhtem Maße an der Krankheitsheilung beteiligt werden können, und bei welchen Krankheitsarten eine solche Beteiligung nicht mehr möglich ist.

Sie weisen schließlich mit zwingender Notwendigkeit auf die Verwertung dieser Organe für eine rationelle Behandlung, indem sie deutlich abgrenzen, in welchen Fällen dieser wichtige Anteil der körperlichen Selbsthilfe noch unter normalen Verhältnissen in Tätigkeit ist und in dieser Tätigkeit noch gesteigert werden kann, und sie zeigen, in welchen Fällen dieser Anteil erkrankt und daher für die körperliche Selbsthilfe und deren therapeutische Ausnutzung nicht mehr oder nur in geringen Grenzen verwertbar ist. —

Literaturverzeichnis.

- Eugen Fraenkel*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**. 1903.; **12**. 1904; Dtsch. med. Wochenschr. 1893. — *Hartwich*, Frankfurt. Zeitsch. f. Pathol. 1921. — *Israel*, Inaug.-Diss. Berlin 1907. — *Kaufmann*, Spezielle pathol. Anatomie. Berlin 1911, 1922. — *Loewit*, Infektion und Immunität. Berlin 1921. — *Lossen*, Wien. klin. Wochenschr. 1907; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1910. — *Lubarsch*, Allgemeine Pathologie. Wiesbaden 1905. — *Müller, Ernst Fr.*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, 223; Med. Klinik 1921, Nr. 41. — *Nägeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1919. — *Quincke*, Berlin. klin. Wochenschr. 1894; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **11**. 1903. — *Schaffer*, Histologie und Histogenese. Leipzig 1920. — *Wassermann*, Hämolysine usw. Volkmanns Sammlung 1902.