

Der blutbildende Apparat bei der Dysenterie¹⁾.

Von

Th. Ssysojew,

Prosektor am Obuchowkrankenhaus.

(Den Manen Prof. A. A. Netschajeffs gewidmet.)

(Eingegangen am 21. November 1923.)

Meine Beobachtungen erstrecken sich auf 15 Fälle von Dysenterie, wobei jedesmal das Knochenmark, die Milz, die Thymusdrüse und die Lymphknoten untersucht wurden. Als Material dienten nur Organe von Kinderleichen, welche von mir im *Rauchfußschen* Kinderhospital seziiert wurden. Das Alter der Kinder war $1\frac{1}{2}$ —12 Jahre, die Krankheitsdauer betrug 7 Tage bis 6 Wochen.

Die Stücke wurden in *Zenker-Formol* fixiert, in Celloidin eingebettet, nach der Methode von *Rubaschkin-Maximow* decelloidinisiert und mit Azur-Eosin nach *Nocht* gefärbt.

Das Knochenmark.

Das Mark des Oberschenkels bietet immer — sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen — schon makroskopisch erkennbare Veränderungen dar. Bei Kindern ist es in seiner ganzen Ausdehnung entweder dunkelrot oder gelblichrot. Bei Erwachsenen herrscht die gelbe Farbe vor. In der Mehrzahl der Fälle ist es in seiner oberen Hälfte gelbrot und in der unteren rötlichgelb oder gelb. Dieser Unterschied in der Färbung erklärt sich natürlich durch den Unterschied im qualitativen Verhältnis zwischen dem Fettgewebe und dem myeloiden Gewebe einerseits und durch die Verschiedenheit der Blutfüllung andererseits.

Vom grob *histologischen* Standpunkte aus beobachtet man immer eine mehr oder weniger ausgeprägte Erweiterung der Sinusoide und ihre Überfüllung mit Blut; am stärksten ausgeprägt findet man diese Stauungshyperämie auf 8—11 Tage, wenn mitunter beinahe die Hälfte des Gesichtsfeldes von erweiterten Sinusoiden eingenommen wird.

Zugleich mit diesen Erscheinungen und größtenteils auch in demselben Entwicklungsstadium der Ruhr beobachtet man unter den myeloiden und Fettzellen freigelagerte Erythrocyten, einzeln oder in kleinen Haufen, d. h. Blutungen, begleitet von Fibrinausscheidung in Form von einem bald groß-, bald kleinmaschigen Netz.

¹⁾ Vorgetragen in der Therapeutischen Gesellschaft, November 1922, Petersburg.

Ebenso regelmäßig ist ein diese Veränderungen begleitendes geringes Ödem des Gewebes.

Doch nicht diese Veränderungen müssen die Aufmerksamkeit des den blutbildenden Apparat Untersuchenden auf sich ziehen. Das Objekt unseres Studiums muß die Zelle in all ihrer verwickelten Vielgestaltigkeit sein, und zu ihrer Kennzeichnung will ich nun übergehen.

Als überwiegende Zellform des Knochenmarkes in den verschiedenen Entwicklungsstadien der Dysenterie erscheint eine Zelle, die charakterisiert ist durch das morphologische Äußere, welches jenem großen Lymphoidocyt eigen ist, den man immer im lymphatischen Apparat beobachten kann, namentlich in den Keimzentren der Follikel. Sein morphologisches Charakteristicum bildet der große, bald runde, bald ovale oder bohnenförmige Kern mit zartem Netz von Chromatin und 1—2 Nucleolen; das Protoplasma ist basophil. Diese Zelle findet man in ganzen nestförmigen Anhäufungen unter den in verschiedener Anzahl erhaltenen Fettzellen und den Zellen des myeloiden Gewebes.

Wie soll man diese Zelle nennen? Einige Autoren nennen sie Myeloblast, weil ausschließlich im Knochenmark lokalisiert, andere Lymphoidocyt, andere Myelogonie, noch andere lymphoide Zelle. Auf Grund meiner experimentellen Untersuchungen und Beobachtungen am Menschen sehe ich keinen Unterschied zwischen ihr und einem großen Lymphocyten und nenne sie daher nach der Namengebung von Maximow „großer Lymphocyt“.

Diese durch das Dysenterietoxin gereizte Zelle vermehrt sich, was die in ihr zu beobachtenden Mitosen beweisen. Dabei behält sie alle ihr eigenen Möglichkeiten zur weiteren Ausgestaltung, die sich hauptsächlich als eosinophile, neutrophile Myelopoese und Megakaryocytose äußert.

Hinweise darauf finden wir in den häufig anzutreffenden Übergangsformen zwischen der Mutterzelle und dem polymorphkernigen Leukocyt, d. h. in den Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten. Granulocyten mit basophiler Körnung werden im kindlichen Knochenmark selten angetroffen, besonders im Alter bis zu 5—6 Jahren, und ist es darum äußerst schwierig, den Differenzierungsprozeß der Mutterzelle zum basophilen Leukocyt zu verfolgen, wie das bei den speziellen und besonders den eosinophilen Granulocyten gelingt. Die eosinophile Leukopoese wird unter dem Einfluß des Ruhrgifts zweifellos verstärkt, und gegen Ende der 2. und während der 3. Woche der Dysenterie wächst ihre Anzahl im Knochenmark. Man findet sie mitunter in ganzen Gruppen, in den verschiedensten Entwicklungsstadien begriffen.

Die Differenzierung des großen Lymphocyten zu Hämoglobin enthaltenden Zellen, d. h. die Bildung von basophilen, polychromatophilen Ery-

throcysten, Normoblasten mit nachfolgender Pyknose des Kerns und Entwicklung kernloser Erythrocyten, findet nur in beschränktem Maße statt.

Zwar beobachtet man am 7.—8. Krankheitstage ein Aufflammen der Erythropoese im ganzen, allein sie gelangt zu keinem großen Umfang und nimmt keine beherrschende Stellung in der gesamten Hämatopoese des Knochenmarkes ein. Man bekommt wohl alle Entwicklungsstufen der Erythrocyten zu Gesicht, aber nie jene herdförmige Anhäufung von Erythroblasten und Normoblasten, welche gewöhnlich die erhöhte Erythropoese begleiten.

Andere Ergebnisse erhält man bei den Megakaryocyten. Diese Zelle tritt im Anfang der 2. Woche in großer Anzahl auf. Wie jedoch Beobachtungen von Ruhrfällen von längerer Dauer beweisen, bilden die sich vermehrenden Megakaryocyten keine widerstandsfähigen Zellformen, sondern sie werden ziemlich schnell pathologischen Veränderungen unterworfen. Schon am 15.—18. Krankheitstage findet man Gesichtsfelder, wo nicht ein einziger normaler, unveränderter Megakaryocyt zu sehen ist, sondern alle bieten dann mehr oder weniger ausgeprägte pathologische Abweichungen von der Norm dar. Die Größe der Zelle nimmt ab, das Protoplasma verliert seine Schichtung, färbt sich schlecht oder gar nicht. Der Kern verliert die ihm eigene Form, seine Peripherie glättet sich oft, indem die sonst an ihr stets zu beobachtenden Erhebungen und Vertiefungen verschwinden, das Chromatin kondensiert sich und bildet eine kompakte, von Azur intensiv färbbare Masse. Diese zu beobachtende Megakaryocytose mit ihren nachfolgenden, scharf ausgeprägten pathologischen Veränderungen könnte wohl ein besonderes Interesse hervorrufen, wenn die klinische Beobachtung durch Untersuchung des peripheren Blutes am Lebenden uns genaue Angaben über den Gehalt von Blutplättchen bei der Dysenterie geben würde. Wenn solche Untersuchungen uns zeigen würden, daß zwischen den quantitativen Schwankungen der Plättchen im Blut und der Vermehrung der Megakaryocyten und deren rasch erfolgenden degenerativen Veränderungen ein Parallelismus besteht, so könnten wir darin eine mittelbare Bestätigung jener Anschauung finden, welche die Entstehung der Blutplättchen aus sich abschnürenden Teilchen des Protoplasmas der Megakaryocyten erklärt. Diese Ansicht wurde, wie bekannt, von *Wright* ausgesprochen und weiter von *Schridde*, *Ogata*, *Foà*, *Klaschen*, *Kuczyński*, *Aschoff*, *Maximow* vertreten. Auf Grund der Untersuchungsergebnisse des Knochenmarkes müßte man eine Vergrößerung der Anzahl der Blutplättchen im Anfangsstadium der Dysenterie erwarten und eine Abnahme derselben in den späteren Stadien.

Unter den erwähnten Elementen des myeloiden Gewebes konnte ich in 9 von 15 Fällen lymphoide Knötchen feststellen. Diese Gebilde

stimmen in ihrem Bau völlig mit den *Malpighischen* Körperchen der Milz überein, nur fehlen ihnen die Keimzentren. Wie die „Körperchen“, bilden auch sie Anhäufungen von Lymphocyten, welche dicht aneinander gedrängt in einem Netz liegen. Im Mittelpunkt des Knötchens, manchmal auch am Rande findet man eine Capillare oder ein feines arterielles Zweiglein.

Die Übereinstimmung der Knötchen mit den *Malpighischen* Körperchen besteht auch hinsichtlich jener pathologischen Veränderungen, welche in ihnen bei der Ruhr beobachtet werden. Von diesen Veränderungen wird später noch die Rede sein. Diese lymphoiden Knötchen bilden auf den ersten Blick eine Einzelheit, bei welcher man sich nicht aufhalten sollte. Wenn man aber diese *Malpighischen* Körperchen des Knochenmarkes vom grundsätzlichen allgemein hämatologischen Standpunkt aus betrachtet, so gewinnt diese Einzelheit unzweifelhaft an Bedeutung bei der Beurteilung eines schwer zu beseitigenden Widerspruches zwischen den Unitaristen und Dualisten. Wenn in der Tat diese „Knötchen“ im Knochenmark nicht nur unter pathologischen Bedingungen, sondern auch unter normalen beobachtet werden, wie *Askanazy*¹⁾ annimmt, so kann man wohl kaum jene grundsätzliche Behauptung der dualistischen Lehre anerkennen — die strenge Scheidung des lymphoiden Gewebes von dem myeloiden.

Die Reaktion des Knochenmarkes auf das Ruhrgift beschränkt sich nicht nur auf die Veränderungen des myeloiden Gewebes, sondern es reagieren auf dieses Toxin auch die Zellen des retikulären Stromas, dessen Zellen sich vergrößern, mitunter sich loslösen und sich aktiv an der Phagocytose beteiligen.

Epikrise: Venöse Hyperämie, Blutungen. Neutrophile und eosinophile Myelopoese. Geringe Erythropoese. Megakaryocytose in den Anfangsstadien und degenerative Veränderungen in den Megakaryocyten in den späteren Stadien der Dysenterie. Geringe Reaktion der Zellen des retikulären Gewebes.

Die Milz.

Die Milz bietet makroskopisch bei der Ruhr keine merkbaren Abweichungen von der Norm dar. Ihr Umfang ist, wenn überhaupt, nur unbedeutend vergrößert. Ihr fehlt jene Anschwellung, wie sie bei einigen akuten Infektionskrankheiten vorkommen (Scharlach, Typhus). Die *Malpighischen* Körper und die Trabekel sind immer deutlich ausgeprägt. Der Blutgehalt der Milz ist immer mehr oder weniger erhöht. Makroskopisch ist sie mithin völlig analog der Milz bei reiner Diphtherieinfektion, d. h. jenes Prozesses, den man als Vertreter der reinen, klassischen Toxämie ansehen kann.

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 222. 1915.

Entsprechend der makroskopisch erkennbaren Hyperämie, findet man auch bei der mikroskopischen Untersuchung, besonders wenn der Tod im Frühstadium der Dysenterie (7.—9. Tage) erfolgte, eine Überfüllung der venösen Sinus und Venen mit Blut. Mit der Hyperämie beobachtet man auch herdförmige Blutungen.

Vom cyto-histologischen Standpunkt aus wollen wir gesondert die Veränderungen der weißen Pulpa, d. h. der *Malpighischen* Körper und der roten Pulpa betrachten.

Der *Malpighische* Körper reagiert auf jedes Gift, besonders auf das der Dysenterie, — immer zunächst mit einem hyperplastischen Prozeß, d. h. mit einer Vergrößerung der Anzahl von Lymphocyten. Die Körper verlieren ihre gewöhnliche Form, ihre Masse nimmt zu, sie verlieren ihre bestimmten Grenzen und das aus dem Grunde, weil eine unregelmäßige amöboide Wanderung der Lymphocyten zur roten Pulpa beginnt, wo diese Elemente eine Zeitlang in unveränderter Form bleiben oder aber in andere Zellen — Plasmazellen — übergehen oder zugrunde gehen, indem sie nekrobiotischen Veränderungen unterworfen werden — der Pyknose, Karyorrhexis, Karyolyse.

Dieser hyperplastische Prozeß der Vermehrung der Lymphocyten beginnt nach Erreichung eines gewissen Höhepunkts, infolge fortgesetzter Toxinwirkung allmählich nachzulassen. Wir beobachten dann in den Lymphocyten keine Mitosen mehr, keinen Werdeprozeß neuer Zellformen, sondern Zerfallsvorgänge. In den Kernen dieser Zellen erscheinen die oben erwähnten nekrobiotischen Veränderungen, der Kern verdichtet sich und verfällt oft der Auflösung oder zerfällt in einzelne Fragmente. Als Resultat der Toxinwirkung erhält man eine Verringerung der *Malpighischen* Körper, die mitunter zu ihrem völligen Schwunde führt. In solchen Fällen kann man den *Malpighischen* Körper, der auf der einen oder anderen Seite seine Zellformen verloren hat, nur noch an der erhaltenen zentralen Arterie erkennen, an deren Peripherie einzelne Lymphocyten lagern.

Jedoch ist dieser Prozeß der allmählichen Verkleinerung des „Körpers“, die bis zu seiner völligen Atrophie gehen kann, nicht gleichmäßig ausgebreitet, und natürlich nicht alle „Körper“ verschwinden. Immer kann man 2—4 Körper im Gesichtsfelde (Obj. 3, Ok. 4 Leitz) beobachten, in welchem Stadium der Dysenterie es auch sei, aber in diesen „Körpern“ bemerkt man regelmäßig Abweichungen von der Norm. Außer den genannten Veränderungen in den Lymphocyten, beginnen fast in jedem „Körper“ schon am 7. bis 8. Tage in seinem mittleren Teile die Zellen des retikulären Stromas größer zu werden, das normal fast nicht zu sehen ist, indem sich die Zellen manchmal konzentrisch ordnen und die erhaltenen Lymphocyten mit den nekrobiotischen Erscheinungen in ihren Kernen an den Rand drängen.

Unter den retikulären Zellen sieht man nur bisweilen Körner von zerfallendem Chromatin der Kerne von Lymphocyten und einzelne Lymphocyten, die oft im Zustande amöboider Bewegung fixiert sind. Der *Malpighische* Körper stellt somit manchmal ein Gebilde dar, das nach der Eigenart seiner Zellen und ihrer gegenseitigen Lagerung sehr dem bekannten Bilde des Tuberkels ähnelt, mit seinem hauptsächlich aus epitheloiden Zellen gebildeten Zentrum und der Peripherie aus Anhäufungen von lymphoiden Elementen. Was weiter aus diesen Veränderungen in den *Malpighischen* Körpern wird, ist schwer zu sagen, jedenfalls habe ich sie noch nach 4 Wochen manchmal antreffen können.

Die hauptsächlichste Zellform der roten Pulpa ist, abgesehen von den Erythrocyten, die außerhalb der venösen Sinus teils einzeln, teils in kleinen Haufen lagern, der Lymphocyt, sowohl der kleine, als auch der große. Ein Teil der kleinen Lymphocyten zerfällt, wie die Lymphocyten der *Malpighischen* Körper, durch die schon erwähnten nekrobiotischen Veränderungen, ein anderer Teil geht in Plasmazellen über, die in der 2. Woche der Ruhr in dieser Pulpa einzeln oder in ganzen Nestern verstreut sind. Diese Zellen beobachtet man nicht nur im Stroma, sondern auch im Lumen der Sinus. Die Größe dieser Zellen ist verschieden, sie schwankt zwischen der Größe des kleinen bis zu derjenigen des großen Lymphocyten. In späteren Zeiträumen, d. h. in der 3. bis 4. Woche, werden diese Zellen degenerativen Veränderungen unterworfen und ihre Anzahl verringert sich.

Die Reaktion des reticulo-endothelialen Apparates, sowohl der roten als auch der weißen Pulpa, ist schon deutlich ausgeprägt am 6. bis 8. Tage. Diese Zellen sind oft merklich vergrößert und bisweilen losgelöst; besonders häufig beobachtet man diese Loslösung in den venösen Sinus, manchmal auch im Lumen der Venen. Im Leibe der Zellen des reticulo-endothelialen Apparates findet man, besonders in dem späteren Stadium der Dysenterie, Schollen bräunlichgelben Pigmentes, das von Azur grünlich gefärbt wird und Reaktion auf Eisen gibt.

Außer den erwähnten Zellformen beobachtet man in der roten Pulpa in allen Stadien der Dysenterie myeloide Zellen, welche hauptsächlich autochthon entstehen, d. h. die Granulocyten vermehren sich aus stets in diesem Organ vorhandenen ebensolchen Granulocyten oder aber durch Differenzierung einer Mutterzelle. Wenn die neutrophile Granulopoese in den verschiedenen Stadien der Dysenterie verhältnismäßig schwach ausgeprägt ist, so ist dagegen die eosinophile in der 3. bis 4. Woche merklich gesteigert. Mastzellen findet man in beschränkter Anzahl, mitunter 1—2 im Schnitt. Ihre Anzahl hängt augenscheinlich zum Teil vom Alter ab: je älter der Organismus ist,

desto größer ist auch die Anzahl dieser Zellform. Was den Megakaryocyten anbelangt, so entwickelt er sich aus derselben Mutterzelle, wie auch die Granulocyten und dabei hauptsächlich im Stroma. Frühstadien der Dysenterie haben etwas erhöhte Megakaryocytose im Vergleich zu den Spätstadien.

Den quantitativen Unterschied bei den Zellen der Hämoglobinreihe zu verfolgen und festzustellen ist schwierig, da die Erythropoese in diesem Organe überhaupt äußerst schwach ausgeprägt ist.

Was nun die Gefäße anbelangt, so nimmt die Milz im Vergleich zu den anderen Organen des blutbildenden Apparates eine besondere Stellung ein. Die Gefäße sind stets verändert, namentlich die zentralen Arterien der *Malpighischen* Körper. Diese Veränderungen bestehen hauptsächlich in Ablagerungen von Hyalin zwischen der Intima und Media. Manchmal bilden sie eine gleichmäßig dünne Schicht, die beim queren Durchschnitt der Arterie einen Ring bildet, der von Eosin intensiv gefärbt wird, manchmal häufen sie sich in großer Menge an einer Stelle an, drängen das Endothel ins Lumen der Arterie vor und bilden eine örtliche Verdickung der Intima. In einigen Fällen führt diese Hyalinablagerung zu einem völligen Verschuß des Lumens. Die Hyalinablagerungen werden auch von Veränderungen der Elastica begleitet, die sich verdickt und mitunter die ihr eigene Wellenform verliert.

Epikrise: Hyperämie. Blutungen. Karyorrhesis in den Kernen der Lymphocyten. Plasmacytose im akuten Stadium, die mit weiterer Entwicklung des Krankheitsprozesses abnimmt. Mobilisierung des reticulo-endothelialen Apparates sowohl der weißen als auch der roten Pulpa. Geringe Granulopoese, vorwiegend eosinophile. Geringe Megakaryocytose, stärker ausgeprägt im Beginn der Dysenterie. Schwache Erythropoese. Hyalinisation der Arterienwandungen.

Die Thymusdrüse.

In der Wirkung ihres Toxins auf die Struktur der Thymus bildet die Ruhr keine Ausnahme von anderen toxischen Prozessen.

Wie alle diese Prozesse wird auch sie von einer pathologischen Rückbildung der Drüse begleitet. In meinem Vortrage¹⁾ in der Petersburger Therapeutischen Gesellschaft im März vorigen Jahres glaube ich mit genügender Ausführlichkeit die histologischen Veränderungen beleuchtet zu haben, welche die pathologische Rückbildung der Thymus bei den verschiedenen akuten Infektionskrankheiten der Kinder begleiten. Dasselbe Bild bietet die Involution bei der Dysenterie dar, weshalb ich hier von ihr nur in allgemeinen Zügen sprechen will. Die Rückbildung, d. h. die Verkleinerung des Organs ist das Resultat zweier

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1924.

gleichzeitig verlaufenden, einander direkt entgegengesetzten Vorgänge. Einerseits ist es eine schnell fortschreitende, das Parenchym der ganzen Drüse ergreifende Nekrobiose der Lymphocyten, die von der Pyknose der Kerne mit nachfolgender Karyorrhesis und Karyolyse begleitet wird, andererseits eine allgemeine Mobilisation der Zellen des epithelialen retikulären Apparates, die sich in Vergrößerung, Vermehrung, Loslösung dieser Zellen äußert, in der Bildung von vielkernigen Riesenzellen und in scharf ausgeprägter Phagocytose, d. h. Aufzehrung des toten Zellenmaterials. Als Ergebnis dieser Vorgänge baut sich die Thymus um und verwandelt sich aus einem typisch lymphoid-epithelialen Organ in ein epithelial-lymphoides, in welchem die epithelialen Zellen vor den Lymphocyten vorherrschen. Schließlich stellt manchmal ein Drüsenteilchen fast ein rein epithelial-retikuläres Gewebe dar.

Zugleich mit diesen beiden Prozessen entwickelt sich ganz allmählich und in keinem großen Maßstabe noch ein dritter Vorgang — die Entwicklung einiger Elemente des myeloiden Gewebes. Sie entstehen teils im Stroma aus dort vorhandenen Mutterzellen, teils intravasculär aus ebensolchen Zellen. Die Entwicklung des myeloiden Gewebes hat einen einseitigen Charakter; man beobachtet nur Granulopoese, sowohl neutrophile, eosinophile, als in geringerem Maße auch basophile. Dagegen fehlt sowohl die Erythropoese als auch die Megakaryocytose. Die Stärke der Granulopoese hängt von der Dauer der Dysenterie ab, d. h. von dem Alter der pathologischen Involution: je älter die Rückbildung ist, je weniger Leukocyten und je mehr retikuläre Zellen da sind, desto stärker ausgeprägt ist auch die Granulopoese, desto häufiger begegnet man sowohl einzelnen Formen von Myelocyten, als auch kleinen Anhäufungen von ihnen, die immer näher zum Rande des Läppchens gelegen sind.

Die Lymphknoten.

Bei den Lymphknoten werde ich mich mit Einzelheiten nicht lange aufhalten, da ich im vorigen Jahre schon eine Mitteilung¹⁾ in der Gesellschaft der Pathologen über die Veränderung in ihnen bei der Dysenterie gemacht habe. Hier sei kurz angeführt, worin diese Veränderungen in der Hauptsache bestehen.

Man beobachtet in ihnen stets eine akute fibrinös-hämorrhagische Lymphadenitis, die von Ödem, Hyperämie, Blutungen und Fibrinausscheidungen begleitet ist. Die Differenzierung in Rinden- und Markschicht ist verwischt. Die Rindenschicht, mit der Markschicht in eins zusammengeflossen, besteht aus gleichmäßig gelagerten verschiedenartigen Zellformen in der ganzen Randzone des Knotens. Es gibt keine scharf ausgeprägten Ampullen, die gewöhnlich von bindegewebigen

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1924.

Trabekeln begrenzt werden, es gibt keine Follikeln mit ihren Lymphocyten, die enger als in den Sinus aneinander liegen. Die Grenzen zwischen den Follikeln und den Sinus verschwinden, da durch das Ödem die Schlingen des Netzes der Knötchen sich erweitern und die in ihnen enthaltenen Lymphocyten weiter auseinander liegen. Andererseits werden die Sinus mit ihrem lockeren großmaschigen Netz derartig mit Zellelementen überfüllt, daß trotz des Ödems und ihrer stark ausgeprägten Erweiterung die Zellen enger aneinander zu liegen kommen und der Sinus dem Follikel gleich wird, was die Zahl der in ihm enthaltenen Zellen und deren gegenseitige Lagerung anbetrifft.

Die Lymphocyten werden in der akuten Periode nekrobiotischen Veränderungen unterworfen. Ein Teil von ihnen geht in Plasmazellen über, die oftmals auch innerhalb der Sinus gelegen sind. Die großen Lymphocyten bilden Elemente des myeloiden Gewebes, unter welchen man öfter neutrophile Myelocyten antrifft, seltener Megakaryocyten. Hämoglobin enthaltende Zellen wurden nur in 2 Fällen in vereinzelt Exemplaren gefunden. Die retikulären Zellen sind vergrößert, hypertrophiert, phagocytieren und finden sich hauptsächlich in den Sinus vor.

Zusammenfassung der erhaltenen Ergebnisse.

Überblicken wir nun die morphologischen Veränderungen in dem Zellbestande des ganzen blutbildenden Apparates, indem wir zu dem Zwecke den Zellbestand in 3 Gruppen teilen: in kleine und große Lymphocyten, in Zellen des reticulo-endothelialen Apparates und in Zellen des myeloiden Gewebes.

Die kleinen Lymphocyten werden zweierlei Veränderungen unterworfen: ein Teil geht unter nekrobiotischen Veränderungen zugrunde, wobei letztere am stärksten in den Lymphknoten und der Thymusdrüse ausgeprägt sind. Schwächer ist dieser Prozeß in der Milz entwickelt und die letzte Stelle nimmt in dieser Hinsicht das Knochenmark ein, wo die kleinen Lymphocyten überhaupt selten angetroffen werden. Ein anderer Teil dieser Zellen entwickelt sich zu Plasmazellen, wobei dieser Prozeß hauptsächlich in den Lymphknoten und der Milz stattfindet. Im Knochenmark und dem Thymus finden sie sich sehr selten, vereinzelt. In den späteren Stadien der Dysenterie, d. h. in der 3. bis 4. Woche werden die plasmatischen Zellen ebenfalls degenerativen Veränderungen unterworfen und an Zahl verringert.

Der große Lymphocyt, in welchem Organe er auch vorkommen mag, ist immer widerstandsfähig gegen das wirksame Gift. Die degenerativen Veränderungen, welche den kleinen Lymphocyten eigen sind, werden am großen äußerst selten beobachtet. Er besitzt nicht nur diese Widerstandskraft, nicht nur die Fähigkeit, seine morphologischen Eigenschaften in unveränderter Form zu bewahren, sondern

differenziert sich durch die Toxinwirkung in verschiedene Elemente des myeloiden Gewebes.

Diese Entwicklung ist natürlich am deutlichsten im Knochenmark ausgeprägt, wo unter den Zellformen des myeloiden Gewebes der große Lymphocyt überwiegt, und äußert sich hauptsächlich als Granulopoese und nicht als Erythropoese, die immer nur in geringem Grade ausgeprägt ist. Den zweiten Platz in der Granulopoese (sowohl der neutrophilen, eosinophilen, als zum Teil auch der basophilen) muß man von den übrigen Organen des blutbildenden Apparates dem Thymus einräumen. In ihm entwickelt sich dieser Prozeß nicht nur extra-, sondern auch intravasculär, parallel mit seiner pathologischen Rückbildung, d. h. je älter letztere ist, desto stärker ist auch die Granulopoese ausgeprägt. In der Milz ist dieser Prozeß weniger stark entwickelt, jedoch stärker als in den Lymphknoten. Diese nehmen folglich, was die Granulopoese anbetrifft, die letzte Stelle ein.

Die Entwicklung von Zellen der Hämoglobinreihe äußert sich in allen Organen nur durch die Anwesenheit spärlicher, vereinzelter Formen. Das bezieht sich besonders auf die Thymusdrüse und die Lymphknoten. Etwas häufiger werden sie in der Milz beobachtet. Im Knochenmark, wo sie meistens in Form kleiner Haufen gelagert sind, ist ihre Anzahl, besonders im akuten Stadium, etwas vermehrt.

Die Differenzierung der Mutterzellen in Megakaryocyten habe ich in dem Thymus kein einziges Mal beobachtet, in den Lymphknoten in 5 von 12 Fällen und regelmäßig im Knochenmark und in der Milz.

Die stärkste Entwicklung fand immer in den Frühstadien der Dysenterie statt, in den späteren bemerkt man im Knochenmark hauptsächlich degenerative Formen. Ihre allmähliche Abnahme mit der Entwicklung der Dysenterie beobachtet man auch in der Milz.

Der reticulo-endotheliale Apparat aller blutbildenden Organe reagiert immer mit einer allgemeinen Mobilisation, wie Vermehrung der Zellen, Hypertrophie, Loslösung, Bildung vielkerniger Zellen und Phagocytose. Alle diese Veränderungen sind besonders stark ausgeprägt in dem Thymus und den Lymphknoten. Schwächer ist diese Reaktion in der Milz und dem Knochenmark angedeutet.

Nach der Reaktion auf das Toxin kann man alle 3 Hauptarten von Zellformen des blutbildenden Apparates in 2 Gruppen einteilen, wovon eine die kleinen Lymphocyten bilden, deren größter Teil durch das Toxin schnell zerstört wird, und die zweite — die Zellen des myeloiden Gewebes und des reticulo-endothelialen Apparates, welche durch dasselbe Toxin eine größere Aktivität erhalten, eine besondere Widerstandskraft und Fähigkeit zu weiterer progressiver Entwicklung.

Auf Grund der morphologischen Tatsachen werden wir deshalb auch den Zellen des reticulo-endothelialen Apparates die Hauptrolle

im Kampfe mit dem Toxin zuschreiben müssen. Zweifellos spielen in dieser Hinsicht auch eine gewisse Rolle die Granulocyten mit ihrer Endform — den polymorphkernigen Leukocyten. Dafür spricht ihre morphologische Widerstandskraft und die zu beobachtende Granulopoese, doch besitzen diese Zellformen nur eine untergeordnete Bedeutung.

Die morphologische Zusammensetzung des Blutes im Lichte der morphologischen Veränderungen des blutbildenden Apparates.

Wenn wir in den Hauptzügen die Veränderungen des Zellbestandes des blutbildenden Apparates kennen, von dem ja die morphologische Zusammensetzung des kreisenden Blutes völlig abhängig ist, und wenn wir bedenken, daß es keine eigenen Zellen des zirkulierenden Blutes gibt, sondern nur Zellen des blutbildenden Apparates, die ins Blut gelangen, so wird es uns nicht schwer fallen, auf einige Fragen der klinischen Hämatologie zu antworten, so auf die Frage, warum bei der Dysenterie die Morphologie des Blutes verändert wird, und von der Veränderung welchen Organes des blutbildenden Apparates die quantitative und qualitative Veränderung des Blutes bedingt wird.

Diese Fragen wurden von mir schon in meiner Arbeit über die Veränderungen der Lymphknoten bei der Dysenterie aufgeworfen. Die Antwort hierauf konnte jedoch natürlich ohne eingehende Untersuchung auch der anderen Organe des blutbildenden Apparates keinen Anspruch auf genügende Begründung erheben.

Bei genauer Kenntnis des blutbildenden Apparates wird uns nun verständlich die unbedeutende Verringerung der Lymphocyten, welche im akuten Stadium der Dysenterie beobachtet wird. Der blutbildende Apparat, d. h. die Lymphknoten, die Milz, der Thymus, der follikuläre Apparat des Darmes kann natürlich nicht den Prozentgehalt der Lymphocyten erhöhen, kann ihn auch nicht in der Norm erhalten, da ein Teil dieser Zellen unter Nekrobiose zugrunde geht, ein anderer sich differenziert und Plasmazellen bildet. Dieser Lymphocytenverlust kann nicht genügend ersetzt werden, da der Prozeß ihrer Vermehrung durch das Toxin aufgehalten wird. Uns wird ferner verständlich das Auftauchen im kreisenden Blute von „Türckschen Zellen“, das nach *Waldmann*¹⁾ 7% erreicht, denn die Türcksche Zelle ist nichts anderes als Plasmazelle, und wir werden nicht in jenen unfreiwilligen Fehler mancher Kliniker verfallen, welche das Erscheinen dieser Zellen mit erhöhter, angestrenzter Tätigkeit des Knochenmarkes in Zusammenhang stellen. Das Knochenmark kann in dieser Hinsicht keine große Rolle spielen, da diese Zellen sich nicht im Knochenmark,

¹⁾ Festschrift Prof. A. Netschajeff gewidmet 1921 (Russisch): Zur Morphologie des Blutes.

sondern hauptsächlich in der Milz und den Lymphknoten und zum Teil im follikulären Apparat des erkrankten Darmes bilden.

Aus unserer Kenntnis des blutbildenden Apparates wird es uns auch ein leichtes sein, das Auftreten im Blute von Monocyten zu erklären, nach genanntem Autor in einem Prozentsatz von 20—25%, denn der Monocyt ist der Hauptsache nach eine isolierte Zelle des reticulo-endothelialen Apparates. Dieser Apparat reagiert in jedem Organe, hauptsächlich aber ist die Isolierung von retikulären Zellen in den Lymphknoten, der Milz und der Thymus ausgeprägt.

Es erklärt sich völlig die prozentuale Vermehrung der eosinophilen Zellen, die nach *Waldmann* bis zu 16% in der Genesungsperiode geht, da diese Periode, d. h. das Ende der 2., 3. bis 4. Woche die größte Anzahl dieser Zellformen in allen Organen des blutbildenden Apparates gibt.

Wir werden somit, wenn wir den blutbildenden Apparat kennen, uns strenger zu der blutbildenden Funktion des Knochenmarkes verhalten und ihm nur für die Granulocyten und hämoglobinenthaltenden Zellen einen maßgebenden Einfluß auf das kreisende Blut zugestehen.

Schluß.

Nachdem wir auf Grund der von mir konstatierten Veränderungen im blutbildenden Apparate den Zellbestand des kreisenden Blutes beleuchtet haben, wobei wir die strenge Abhängigkeit des letzteren vom ersten betonten, will ich meine Ausführungen auf die Frage beschließen, ob es möglich ist ohne detaillierte Untersuchung des blutbildenden Apparates bei anderen Toxämien und Toxobakteriämien (Diphtherie, Scharlach, Typhus), jene grundlegenden Thesen, welche bei der Dysenterie nur als die der Wahrheit entsprechendsten erschienen, auch auf obengenannte Prozesse und auf die cytologischen Verhältnisse bei ihnen zwischen dem blutbildenden Apparate und dem kreisenden Blute zu übertragen.

Auf diese Frage antworte ich bejahend auf Grund folgender Erwägungen. Der blutbildende Apparat ist in den Hauptarten der Zellformen immer konstant; immer konstant ist die Reaktion jeder seiner Zellen auf dieses oder jenes wirksame Toxin, was uns durch die bekannten Tatsachen in der Morphologie des Blutes bei diesen Krankheiten bestätigt wird. Diese morphologische Zusammensetzung unterscheidet sich in qualitativer Hinsicht durch nichts von derjenigen bei der Dysenterie. Der Unterschied kann nur ein quantitativer sein, von der Stärke des Toxins und der Dauer seiner Wirkung abhängig.

Dieses Toxin kann natürlich eine Hyperfunktion der Zellformen verursachen und in erster Linie eine Hyperfunktion jenes Apparates, welcher anscheinend die Hauptrolle im Kampfe mit dem Toxin spielt,

nämlich des retikulo-endothelialen. Eine Veränderung der Funktion dieser Zellen ist immer von Veränderungen ihres morphologischen Äußeren begleitet. Diese Zellen sind bei der Hypofunktion und Hyperfunktion so verschieden voneinander in ihren morphologischen Eigenschaften, daß sie einzeln, und ohne die sie verbindenden Übergangsformen genommen, leicht für 2 völlig selbständige, voneinander unabhängige Zellformen gehalten werden können. Eine solche Hyperfunktion beobachten wir immer, unter anderem, in der Milz und dem Knochenmarke beim Rückfallfieber. Die Zellen dieses Apparates funktionieren intensiv, hyperplasieren und können nach Erreichung riesiger Dimensionen ins Blut gelangen, wobei sie mitunter in ihrem Protoplasma verschluckte, abgelebte, degenerierte Zellen, besonders Erythrocyten enthalten. Über solche Zellen berichtete *Wyschegorodkowa*¹⁾ in ihrem Vortrage über die morphologische Zusammensetzung des Blutes beim Rückfallfieber. Solche Zellen sah ich im Blutaussstrich bei dieser Krankheit in den Präparaten von *Kartaschowa* und in meinen histologischen Präparaten der Milz und des Knochenmarkes bei genannter Krankheit. Doch dürfen wir nicht diese Zelle für irgendeine neue Zellform halten, die anderen Toxämien nicht eigen ist. Es ist das dieselbe retikuläre Zelle, nur im Zustande der Hyperfunktion. Es ist somit im Prinzip sowohl die Reaktion des blutbildenden Apparates auf dieses oder jenes Toxin, als auch diejenige des kreisenden Blutes in seinem Zellbestande immer die gleiche.

Wenn wir diesen Grundsatz annehmen, wenn wir die Möglichkeit, die Zusammensetzung des kreisenden Blutes auf Grund der Veränderungen des blutbildenden Apparates zu erklären, anerkennen, so erhalten wir im Prinzip eine Möglichkeit, von sichtbaren Veränderungen des Blutes auf die am Lebenden nicht sichtbaren Veränderungen zu schließen, d. h. auf die Veränderungen im Knochenmark, in der Milz, der Thymusdrüse und den Lymphknoten, denn — wir wiederholen es — jedes dieser Organe ist in seiner Reaktion auf das Toxin ebenso beständig wie der blutbildende Apparat als ganzes genommen.

Natürlich befreit uns diese grundsätzliche Möglichkeit durchaus nicht vom histologischen Studium des blutbildenden Apparates bei anderen Toxämien und Toxobakteriämien, da dieser noch lange nicht in seinen sämtlichen Einzelheiten bei diesen Prozessen erforscht ist.

Diese prinzipielle Möglichkeit muß den Kliniker zwingen, sich nicht nur mit der Erforschung des kreisenden Blutes zu begnügen, sondern immer parallel damit auch alle Organe des blutbildenden Apparates zu studieren. Nur durch solche kombinierte, parallele Untersuchungen werden wir die Morphologie des Blutes bei den verschiedenen pathologischen Prozessen besser verstehen lernen.

¹⁾ Vorgetragen in der Therapeutischen Gesellschaft 1921, St. Petersburg.