

(Aus der II. chirurgischen Abteilung [dirigierender Arzt Prof. Dr. *M. Katzenstein*] und der Bakteriologischen Abteilung [Abteilungsleiter Privatdozent Dr. *Schiff*] des Krankenhauses am Friedrichshain zu Berlin.)

Zur Biologie des Knochenmarkes. I.

Experimentelle Untersuchungen an jungem und altem Knochenmark unter besonderer Berücksichtigung der Infektionen durch Staphylokokken.

Von

Walter F. Katzenstein.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juni 1925.)

Auf Veranlassung von *M. Katzenstein* beschäftigten wir uns mit der merkwürdigen Tatsache, daß die Osteomyelitis eine fast nur bei jugendlichen Individuen auftretende Erkrankung ist. In Verfolg seiner Theorien über Gewebsimmunität stellte *M. Katzenstein*¹⁾ folgende Überlegung an. Wenn nach Allgemeininfektion durch Staphylokokken der Erwachsene an Sepsis stirbt, hingegen beim Jugendlichen eine Osteomyelitis acuta entsteht, so haben wir es bei letzterer wohl mit einer Abwehrfunktion des Knochenmarkes Jugendlicher zu tun, d. h. mit einer Fähigkeit, die offenbar das Mark des ausgewachsenen Organismus verloren hat.

Bisherige Untersuchungen.

Wir stellten zunächst fest, welche Unterlagen über das Verhalten des Knochenmarkes gegen Infektion durch bakterielle Erreger, insbesondere Staphylokokken, bisher in der Literatur vorlagen. Wir teilen diese hier mit unter Weglassung all der Angaben, die nicht auf obige Fragestellung Bezug haben.

Längst bevor man erkannte, daß zum Zustandekommen einer Osteomyelitis ein vorhergehendes Trauma nicht notwendig sei, gelang es *Rodet*²⁾, ohne irgendeine Vorbehandlung seiner Tiere, lediglich durch intravenöse Einspritzung von *Staphylococcus pyog. aur.*, Eiterungen in den Knochen und Organen von Kaninchen zu erzeugen. Nunmehr verwandte er generationsweise durch Hitze abgeschwächte Kulturen und bekam nur sehr wenig Eiterherde in den Eingeweiden und fast ausschließlich solche in den Metaphysen der Röhrenknochen.

¹⁾ *M. Katzenstein*, Med. Klinik 1925.

²⁾ *Rodet*, Rev. de chir. 1885. — *Rodet* und *Courmont*, Cpt. rend. et mém. de la soc. d. biol. 1890; Cpt. rend. de l'acad. des sciences 1884.

Im Gegensatz zu dieser Versuchsanordnung zur künstlichen Erzeugung einer Osteomyelitis gelang es anderen Autoren nur durch vorhergehende Schaffung eines Locus minoris resistantiae eine Knochenmarkseiterung zu erreichen. Die einen benutzten dazu subcutane Frakturen [*Becker*¹⁾, *F. Krause*²⁾, *Rosenbach*³⁾], die anderen legten zeitweise Unterbindungen oder erreichten durch starken Blutverlust Kreislaufstörungen [*Ullmann*⁴⁾]. *Kocher*⁵⁾ endlich benutzte Chemikalien, um den später gewünschten Ort der Eiterung vorher zu schädigen. Die in dieser Weise vorbehandelten Tiere wurden nunmehr intraarteriell oder intravenös mit Reinkulturen von Bakterien gespritzt oder erhielten diese auch mit der Nahrung. Wurde jedoch kein infektiöses Material verwandt [*W. Koch*⁶⁾, *Basch*⁷⁾, *Ollier*⁸⁾], oder lediglich Chemikalien angewendet (*Kocher*), so wurde keinerlei Eiterung erreicht. Auch das percutane Vorgehen von *Rosenbach* war ohne Erfolg.

Alle diese Untersuchungen konnten aber nicht befriedigen, da man wußte, daß klinisch zum Zustandekommen einer Osteomyelitis ein vorhergehendes Trauma nicht erforderlich sei, und da andererseits die Versuche *Rodeis* nicht genügend beachtet wurden.

*Colzi*⁹⁾ spritzte Kaninchen Kulturen von Typhusbazillen intravenös ein und erhielt ebenfalls wie bei den oben geschilderten Versuchen mit Staphylokokken nur nach Herstellung einer subcutanen Fraktur Reaktionen. *Ullmann*, der an jungen Kaninchen und Hunden arbeitete, sah, wenn er $\frac{1}{2}$ Tag nach subcutaner Fraktur intravenös spritzte, nach 9—10 Tagen eine eitrige Einschmelzung am Knochen und Tod. An der Bruchstelle der von ihm so behandelten alten Tiere erhielt er jedoch keine Reaktion.

*K. Müller*¹⁰⁾ glaubte, daß das Knochenmark junger Individuen ein Gewebe sei, welches nur sehr wenig zum Kampf gegen die Entzündungserreger geeignet sei, daher fänden die in das Blut gelangten Bakterien hier den Ort zur Wucherung, während sie an anderen Stellen unschädlich gemacht würden. An diesen Anschaunungen, welche die Entzündung noch für einen dem Organismus nachteiligen Vorgang halten, erscheint uns jedoch bemerkenswert, daß der Verf. jedenfalls an eine Disposition des Gewebes glaubt, wenn er auch diese Eigenschaft beim jugendlichen Knochenmark als schädlich für das Individuum hält.

Die auch damals angeschnittene Frage, ob die Osteomyelitis einen spezifischen Erreger habe, löste *Garré*¹¹⁾, der Osteomyelitiseiter auf seine eigene Haut überimpfte, hierbei Furunkel und Panaritien erhielt und so die Gleichartigkeit der Erreger aller dieser Infektionen nachwies.

*Arnold*¹²⁾, *Hirschfeld*¹³⁾ und *Pappenheim*¹⁴⁾ beschäftigten sich mit den einzelnen

1) *Becker*, Dtsch. med. Wochenschr. 1883.

2) *F. Krause*, Fortschr. d. Med. 1884.

3) *Rosenbach*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1878; Die Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten 1884.

4) *Ullmann*, Beitr. z. Lehre d. Osteomyelitis 1891.

5) *Kocher*, Arch. f. klin. Chir. 1879; Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1879.

6) *W. Koch*, Arch. f. klin. Chir. 1878.

7) *Basch*, ebenda.

8) *Ollier*, Enc. int. d. chir. 1885; Traité exp. et clin. de la génération des os et d. l. prod. du tissu osseaux. 1867.

9) *Colzi*, Los sperimenti. 1889.

10) *K. Müller*, Münch. med. Wochenschr. 1893.

11) *Garré*, Fortschr. d. Med. 1885.

12) *Arnold*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1895.

13) *Hirschfeld*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1897.

14) *Pappenheim*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1899.

Zellarten des Knochenmarkes, ohne jedoch Unterscheidungen in bezug auf das Alter der Individuen zu machen. *Enderlen*¹⁾, der nur an jungen Tieren experimentierte und diese direkt in das Mark infizierte, fand nach 24 Stunden Riesenzellen.

*Jordan*²⁾ meinte, daß beim Jugendlichen die Wachstumszone des Knochens besonders geeignet zum Haftenbleiben der Bakterien sei, während beim Erwachsenen dies in den anderen Organen eher zustande käme. Durch Umbiegen der Capillaren sowie Verlangsamung des Blutstromes an der epiphysären Schicht des Knorpels würde das Haftenbleiben der Mikroben begünstigt.

Systematisch mit der Ursache der Osteomyelitis und ihrer Bevorzugung des noch wachsenden Organismus beschäftigte sich *E. Lexer*³⁾. In zahlreichen Arbeiten bestätigte er die Angaben *Rodets*, der Osteomyelitis ohne vorhergehendes Trauma erzeugte. Er machte Versuche mit Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, doch erwiesen sich letztere als zu virulent für die als Versuchstiere benutzten Kaninchen. Nachdem er unter mehrfacher Abänderung seiner Versuchsanordnung bei den jungen Tieren ebenfalls vorzugsweise Knocheneiterung, bei den älteren teilweise mehr Eiterungen in anderen Organen bekommen hatte, suchte er nunmehr nach den Ursachen dieser Bevorzugung jugendlichen Markes. Durch Injektion der Gefäße des Knochens mit nachfolgenden Röntgenaufnahmen zeigte er, daß beim jungen wachsenden Knochen die Gefäße viel zahlreicher vorhanden sind und an den Epiphysenlinien schlingenförmig scharf umbiegen, Eigenschaften, die der Knochen Ausgewachsener nicht mehr oder wenigstens nicht in diesem Maße besitzt. Er glaubt, daß sich die Osteomyelitis nicht auf Grund der baktericiden Eigenschaften des Knochenmarkes erklären lasse, sondern daß vor allem die eben geschilderten Unterschiede in der Gefäßversorgung eine Rolle spielen. Seine Vorstellungen gehen zusammenfassend dahin, daß, durch die mechanischen Verhältnisse der Gefäße bedingt, bei den Jugendlichen die in der Blutbahn befindlichen Staphylokokken dort hängen bleiben, weiter wuchern und so zur Eiterung Anlaß geben; die Staphylokokken könnten dies besonders leicht durch ihre biologische Eigentümlichkeit, traubenförmig zu wachsen. In zweiter Linie kämen dann erst, wenn überhaupt, die besonderen histologischen Verhältnisse des jugendlichen Markes in Betracht.

Diese Anschauungen wurden scheinbar auch von *Dumont*⁴⁾ bestätigt, der auf hämatogenem Wege Osteomyelitis bei Kaninchen erzeugte; das von ihm hervorgerufene Krankheitsbild entsprach der menschlichen Osteomyelitis, doch glaubte er, daß die betreffenden Staphylokokken für das Blut der betreffenden Tiere hämolytisch sein müssen. Er meint, daß *Lexers* Versuche gelungen seien, eben weil dieser zufällig für seine Tiere hämolytisch wirkende Kokken benutzt habe. Aus seinen histologischen Schnitten, die Eiterungen im Knochenmark, besonders auch an den Umbiegungsstellen der Gefäße an den Epiphysen zeigten, glaubt er den Schluß ziehen zu dürfen, daß die Anschauungen *Lexers* über das Zustandekommen der Osteomyelitis durch die anatomische Beschaffenheit der Knochengefäße einerseits und das biologisch traubenförmige Wachstum der Staphylokokken andererseits hinreichend bestätigt seien.

In neuester Zeit hat *Nußbaum*⁵⁾ den Nachweis geführt, daß die anatomische Begründung der *Lexerschen* Theorie für die Entstehung der Osteomyelitis nicht zutrifft. Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang auch die Untersuchungen

¹⁾ *Enderlen*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1899.

²⁾ *Jordan*, Beitr. z. klin. Chir. 1893, 1896.

³⁾ *Lexer*, Naturforsch.-Vers. in Cassel 1903; 23. Kongr. d. dtsch. Ges. f. Chir.; Arch. f. klin. Chir. 1894, 1896, 1903; Lehrb. d. allg. Chir. I. 1920.

⁴⁾ *Dumont*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1913.

⁵⁾ *Nußbaum*, Zentralbl. f. Chir. 1922.

*J. Koch*¹⁾, der jungen Kaninchen intravenös verschiedene Bakterienarten einspritzte. An der Stelle der Knochen, wo die Capillaren an den wachsenden Knorpel stoßen, fand er den Hauptzitz seiner eingespritzten Pneumokokken und Milzbrandbakterien. *Koch* macht besonders darauf aufmerksam, daß die Milzbrandbakterien große Haufen bilden, eine Eigenschaft, die *Lexer* und *Dumont* für die Staphylokokken im Knochenmark in Anspruch nehmen und auf deren traubenförmiges Wachstum zurückführen.

Ähnlich wie *Lexer* in rein mechanischem Sinne erklärt *Anschütz*²⁾ die Bevorzugung der Jugendlichen bei der Erkrankung an Osteomyelitis. Er meint, daß je älter der Knochen sei, um so weniger wachse er, um so weniger Gefäße habe er auch, und um so weniger komme eine Infektion auf hämatogenem Wege in Frage. Diese Anschauung stimmt auch bis zu einem gewissen Grade zweifellos mit den Untersuchungen *Hallers*³⁾ überein, der statistisch feststellte, daß es 3 Hauptzeiten der Erkrankung gäbe: während des 1. und um das 10. und 15. Lebensjahr herum. Auffallend erscheint, daß diese Angaben mit der Zeit des stärksten Längenwachstums des Menschen übereinstimmen. An einem sehr großen Material stellte auch *Trendel*⁴⁾ fest, daß 91% der Osteomyelitis in den ersten 20 Lebensjahren vorkommt; davon der größte Teil 39% zwischen dem 13. und 17. Lebensjahr.

*Hildebrand*⁵⁾ nimmt an, daß das Knochenmark selbst beim Zustandekommen der Osteomyelitis eine gewisse Rolle spielt, daneben auch die Gefäßversorgung der Knochen; aber auch er meint, daß die *Lexerschen* Vorstellungen von der Eigenschaft der Staphylokokken, Klümpchen zu bilden und so mechanisch eine Eiterung hervorzurufen, zum mindesten hypothetisch seien.

*Joseph*⁶⁾ sagt, daß trotz der Untersuchungen von *Rodet*, *Jordan*, und *Lexer* die Bevorzugung der Jugendlichen bei der Erkrankung noch keineswegs geklärt sei. Vielmehr glaubt er an die Abhängigkeit von der baktericiden Kraft der Knochenmarksleukocyten. Er sagt, ausdrücklich hinzufügend, daß seine Auffassung rein hypothetisch sei, daß das Mark der Erwachsenen seine beste Waffe, die Leukocyten, verloren habe und der Körper, an dem für ihn ungünstigen durch Fett- und Bindegewebe angefüllten Orte den Kampf mit den Bakterien nicht aufnehme. Bei den Jugendlichen hingegen sei im Marke der Ort des Kampfes zwischen Bakterien und Leukocyten. Auf diese Weise lasse sich das Zustandekommen der Osteomyelitis erklären. Man findet hier also Gedanken, die lange Zeit nicht anerkannt, heute, wo man sich vom rein mechanischen immer mehr abwendet, wieder in den Brennpunkt der Diskussion treten.

In ganz anderer Richtung bewegen sich die Untersuchungen von *Klemm*⁷⁾, *Gonser*⁸⁾, *Fraenkel*⁹⁾ und *Kubo*¹⁰⁾, die das Knochenmark bei anderen Infektionskrankheiten, insbesondere auch beim Typhus untersuchten, und auch das Bild gegen die echte Osteomyelitis, d. h. gegen die durch Staphylokokken hervorgerufene Erkrankung hin abgrenzen. Insbesondere beschreibt *Kubo* ausführlich die Bilder des Knochenmarks nach Infektion von Kaninchen.

¹⁾ *J. Koch*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1911.

²⁾ *Anschütz*, in Wullstein-Wilms Lehrb. d. Chir. 1920.

³⁾ *Haller*, Gaz. des hôp. 1912.

⁴⁾ *Trendel*, Beitr. z. klin. Chir. 1904.

⁵⁾ *Hildebrand*, Allg. Chir. 1905.

⁶⁾ *Joseph*, Beitr. z. klin. Chir. 1902.

⁷⁾ *Klemm*, Arch. f. klin. Chir. 1893.

⁸⁾ *Gonser*, Jahrbuch f. Kinderheilk. 1902.

⁹⁾ *Fraenkel*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 11. 1903; 12. 1903.

¹⁰⁾ *Kubo*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1912.

In neuerer Zeit hat *E. F. Müller*¹⁾ über die Zusammenhänge von blutbildendem Mark und Infektionskrankheiten ausführliche Untersuchungen angestellt. Zunächst bestätigt er die Angaben *Fraenkels*, der in 90% der Fälle bei Infektionskrankheit die Erreger im Mark der Wirbel fand. *Müller* untersuchte nun die Röhrenknochen und stellte fest, daß der Bakteriengehalt von rotem und gelbem Mark vollständig gleich war. Er betonte ausdrücklich, daß gefäßarmes Mark nicht weniger befallen war als gefäßreiches. Er glaubt, daß reiche Gefäßhaltigkeit und Anwesenheit von Keimen nicht zusammenhängen. Er betont, daß, wenn die Keime das Wirbelmark befallen und das Mark der Röhrenknochen frei sei, letzteres eben eine viel höhere bactericide Kraft besitze.

Ziel unserer Versuche.

Wir wollten die Verschiedenheit des Verhaltens des Knochenmarkes jugendlicher und ausgewachsener Tiere bei der direkten Infektion durch Staphylokokken untersuchen. Insbesondere interessierte uns das klinische Verhalten, die bactericide Fähigkeit und die histologischen Veränderungen des Knochenmarkes unserer Versuchstiere. Bei allen unseren Versuchen benutzten wir vergleichsweise junge und alte Tiere, um evtl. Unterschiede in ihrem Verhalten gegen die Infektion zu erforschen und auf diesem Wege Aufschlüsse über die Ursachen der Osteomyelitis zu erhalten.

Eigene Untersuchungen.

I. Vorversuche über Hämolyse.

Da *Dumont* (l. c.) angab, daß das Entstehen der Osteomyelitis ohne vorheriges Trauma wahrscheinlich abhängig sei von der Fähigkeit des betreffenden Bakterienstammes, das Blut des Tieres zu hämolsieren, und er auch annahm, daß *Lexer* zufälligerweise bei seinen Versuchen einen solchen Stamm verwandt habe, so beschäftigten wir uns in Vorversuchen zunächst mit der Frage des hämolytischen Verhaltens verschiedenster Staphylokokkenstämme gegen Blut (siehe Tabelle 1).

Auf Tabelle Nr. 1 bezeichnen wir in der ersten senkrechten Spalte die verschiedensten Bakterienstämme, deren hämolytisches Verhalten gegen Kaninchenblut wir prüfen wollten, mit fortlaufenden Nummern. Es handelt sich stets um Reinkultur von *Staphylococcus pyogenes aur.* oder *alb.* In den weiteren senkrechten Spalten wird die Ablesung der Hämolyse an den einzelnen Tagen angegeben, wobei der Versuch am 7. VII. mit vollständiger Hämolyse = +++ bezeichnet wurde. Wir setzen den Versuch bis zur Bildung von Abbauprodukten des Blutfarbstoffes fort. *Technisch* wurde so vorgegangen, daß in jedes Röhrchen zu 4 ccm steriler Bouillon 0,5 ccm defibriniertes keimfrei entnommenes Kaninchenblut zugesetzt und nunmehr das Röhrchen mit den Bakterien beimpft wurde. Die Zahl der in diesem Versuch in jedem Röhrchen jeweils verwandten Bakterienmenge findet sich in Bruchteilen von Normalösön auf Spalte 2 angegeben. Nach der Beimpfung wurden die Röhrchen jeweils in den Brutschrank gesetzt und nur zur Beobachtung herausgenommen.

Nach 24 Stunden (3. VII.) zeigte sich noch in keinem Röhrchen mit Bestimmtheit Hämolyse; aber schon nach 48 Stunden war in den meisten Röhrchen Hämolyse eingetreten, in vielen ziemlich stark und

¹⁾ *E. F. Müller*, Verhandl. d. Ges. f. inn. Med. 1921.

Tabelle 1. *Hämolyseversuch I vom 2. VII. 1924 gegen Kaninchenblut.*

Bezeichnung des Bakterien- stammes	Menge ¹⁾)	3. VII.	4. VII.	5. VII.	7. VII.	10. VII.
1	$\frac{1}{1}$	—	++	++	+++	Bildung von Abbau- produkten des Blut- farbstoffes.
2	$\frac{1}{4}$	—	+	++	+++	
3	$\frac{1}{1}$	—	+	++	+++	
4	$\frac{1}{1}$	—	++	+++	+++	
5	$\frac{1}{4}$	—	+	++	+++	
6	$\frac{1}{4}$	—	(+)	++	+++	
7	$\frac{1}{2}$	—	++	++	+++	
8	$\frac{1}{1}$	(+)	++	+++	+++	
9	$\frac{1}{1}$	—	++	+++	+++	
10	$\frac{1}{1}$	(+)	+++	+++	+++	
11	$\frac{1}{1}$	(+)	+	++	+++	
12	$\frac{1}{1}$	—	—	++	+++	
13	$\frac{1}{1}$	—	(+)	++	+++	
14	$\frac{1}{1}$	—	—	—	+++	
Kontrolle ohne Bakterien	—	—	—	—	++	

In jedem Röhrchen 4 ccm Bouillon + 0,25 defibriniertes Blut.

Tabelle 2. *Hämolyseversuch II um 23. IX. 1924 gegen Menschenblut.*

Bezeichnung des Bakterien- stammes	23. IX. nach 6 Stunden	24. IX.	25. IX.	27. IX.	1. X.	3. X.
I ^a	—	—	+	+	+++	+++
III ^μ	—	—	+	+	++	+++
IV ^μ	—	+	+++	+++	+++	+++
VI ^μ	—	—	(+)	++	+++	+++
1772	—	+	++	+++	+++	+++
708	—	—	(+)	+	+++	+++
787	—	(+)	++	++	++	+++
813	—	—	(+)	+	++	+++
X	—	—	(+)	+	++	+++
II ^a	—	—	—	+	+	+++
V ^a	—	+	+++	+++	+++	+++
R R ₂	—	(+)	++	+++	+++	+++
R ₁ III	—	—	(+)	+	++	+++
$\frac{4}{5}$	—	—	++	+	++	++
Kontrollen ohne Bak- terien	—	—	—	(+)	+	++

In jedem Röhrchen 4,0 ccm Bouillon + 0,5 defibriniertes Blut.
Mit Ausnahme der Vergleichsröhrchen außerdem in jedem Röhrchen $\frac{1}{2}$ Öse
des betreffenden Stammes.¹⁾ Anzahl der gegebenen Bakterienmenge in Bruchteilen von Normalösen.

in Röhrchen 10 sogar vollständig. Diese Erscheinung nahm im Laufe der nächsten 24 Stunden und auch weiterhin zu, bis nach 5 Tagen auch im letzten Röhrchen vollständige Hämolyse eintrat und die Kontrolle von Bouillon mit Blut ohne Bakterienzusatz ebenfalls hämolytische Erscheinungen zeigte.

Es wurde nun festgestellt, ob ein ähnliches Verhalten der Staphylokokken gegenüber Menschenblut stattfände.

Es wurde zu 4 ccm steriler Bouillon 0,4 cm defibriniertes menschliches Blut zugesetzt und hierauf die Röhrchen mit je einer halben Öse von verschiedenen Bakterienstämmen beimpft. Wie wir der Tabelle 2 entnehmen können, zeigt sich nach 10 Tagen vollständige Hämolyse in allen Röhrchen erreicht, nachdem bereits nach 4 Tagen überall Hämolyse eingetreten war und diese auch in den Kontrollen begonnen hatte.

Wenn man die Spalten der Tabelle 1 und 2 nach 24 Stunden vergleicht, so muß man zu der Ansicht gelangen, daß das hämolytische Verhalten der Bakterien gegenüber dem Kaninchen- und Menschenblut ein fast gleichmäßiges zu nennen ist.

Ergebnis der Vorversuche.

Wir können nach diesen Untersuchungen nicht die Ansicht *Dumonts* teilen, daß nur bestimmte Staphylokokkenstämme für bestimmtes Blut hämolytisch wirken. Höchstens können wir Unterschiede in bezug auf die Schnelligkeit der eintretenden Hämolyse machen, so z. B. bei Stamm 10 unseres ersten Hämolyseversuches. Es erscheint aber wenig wahrscheinlich, daß diese zeitlichen Unterschiede, die an sich nur geringer Natur sind, eine so überragende Rolle beim Zustandekommen der Osteomyelitis spielen, wie es *Dumont* annimmt. Seine Vorstellung, daß *Rodet* und *Lexer* deshalb Osteomyelitis ohne vorhergehende Setzung eines Traumas erzeugen konnten, weil die von ihnen verwandten Stämme für das Blut der Versuchstiere hämolytisch wirkten, erscheint demnach unhaltbar.

Vielmehr glauben wir, daß beide Forscher ihre Ergebnisse erzielten, einmal weil sie junge Tiere verwandten, und zweitens, weil die Virulenz ihrer Bakterien im geeigneten Verhältnis zur Reaktionskraft des betreffenden Knochenmarkes stand. *Lexer* schwächte z. B. bei einem sehr virulenten Stamm die Bakterien durch Hitze.

II. Versuche über die Reaktion des Knochenmarkes gegen die Infektion.

In den folgenden Untersuchungen wollen wir feststellen, ob und in welcher Weise eine Reaktion des Knochenmarkes bei der Infektion stattfindet, und ferner, ob sich bei ihr Unterschiede zwischen jungen und alten Tieren zeigen.

Im Gegensatz zum Vorgehen der bisherigen Bearbeiter dieser Frage, mit Ausnahme *Enderlens*, haben wir unsere Bakterien unmittelbar in das

Knochenmark gebracht. Mit dieser Versuchsanordnung bezweckten wir folgendes: Einmal wollten wir die Bakterien in das Knochenmark unter Ausschaltung des hämatogenen Weges bringen und untersuchen, ob sich Unterschiede zeigten gegenüber Bakterien, die auf dem Wege der Blutbahn dorthin gelangt seien. Zweitens suchten wir festzustellen, ob die Bakterien im jungen Mark etwa im Sinne eines Filters festgehalten wurden, und ob dies beim alten Mark nicht der Fall sei.

Technik.

Zu diesem Zweck wurde an der medialen Seite der Tibia im oberen Drittel die Haut gespalten, nach Verziehung des Schnittes das Periost zur Seite geschoben und der Knochen bis ins Mark mit einem feinen Drillbohrer angebohrt. Danach ging man mittels einer Spritze mit gebogener Kanüle durch das Loch in das Knochenmark ein und spritzte unter Drehung der Spritze sowohl in den kranialen wie in den caudalen Teil des Knochenmarkes je die Hälfte der verabreichten Bakterienmenge. Bei dieser Art des Vorgehens gelang der Eingriff bis auf wenige Fälle fast ohne jeglichen Blutverlust.

Es wurden stets Staphylokokkenstämme verwandt, die 24 Stunden vorher auf eine Agarkultur überimpft waren. Zur Vermeidung der wechselnden Virulenz unseres Stammes wurden die betreffenden Bakterien stets frisch von demselben Röhrchen überimpft. Hierdurch vermieden wir es nach Möglichkeit, daß durch häufige Überimpfung von einer Agarkultur zur anderen eine Abschwächung der Bakterien eintrat. Ebenso schalteten wir eine Änderung der Virulenz des Bakterienstammes durch Tierpassagen aus, da nur schwer abgegrenzt werden kann, in welchem Grade die Virulenz hierdurch gesteigert oder abgeschwächt wird. Die Bakterien selbst werden mittels Öse in steriles Kochsalz fein verrieben und diese Mischung sofort frisch eingespritzt. Um sicher alte und junge Tiere zu unterscheiden, wurden als alte nur Häsinnen verwandt, die bereits geworfen hatten, oder Zuchtböcke im Gewicht von über 3000 g; als junge Tiere wurden nur solche von einem Gewicht von 700–1100 g verwendet. Bei dieser Technik erwies es sich als überflüssig, den Tieren einen Verband anzulegen, da die Wunde gut gedeckt war. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen beobachtet, in denen ihre Bewegungsfreiheit nicht beschränkt war.

Ergebnisse.

Als erstes erschien auffällig, daß die jungen Tiere nach 24 Stunden das operierte Bein nicht zum Auftreten benutztten und, ins Freie gesetzt, zwar lebhaft herumsprangen, jedoch unter ängstlicher Vermeidung der Benutzung des operierten Beines. Dagegen zeigten die alten Tiere bis auf eins ein anderes Verhalten. Sie liefen auf allen vier Beinen und zeigten erst nach 48 Stunden teilweises Hinken, d. h. sie zogen das operierte Bein nach, aber benutzten es mit als Stütze.

Wir prüften nunmehr genau, nach welcher Zeit und in welcher Weise dieses Nichtbenutzen des operierten Beines bei den jugendlichen Tieren auftrat. Als Beispiel diene folgendes Protokoll:

Tier Nr. 45 A. Gewicht 1030 g:

25. IX. 10 Uhr 10 Min.: $\frac{1}{2}$ Öse = $\frac{1}{10}$ -NaCl-Bakterienmischung in die linke Tibia.

- 10 Uhr 15 Min.: Läuft normal auf allen 4 Beinen.
11 Uhr 15 Min.: Dasselbe.
12 Uhr 15 Min.: Dasselbe.
1 Uhr 30 Min.: Läuft auf allen 4 Beinen, jedoch das operierte teilweise nicht mehr benutzend.
2 Uhr 55 Min.: Tritt meistens mit dem operierten Bein nicht mehr auf und hält es an den Körper angezogen.
4 Uhr: Läuft nur noch auf 3 Beinen, das operierte an den Körper angezogen hältend.

Diesem Protokoll können wir entnehmen, daß schon nach $3\frac{1}{2}$ Stunden die Bewegungen des gespritzten Beines beim jungen Tiere beeinflußt werden und nach 6 Stunden eine völlige Ausschaltung des operierten Beines erfolgt.

Ein Parallelversuch mit einem alten Tier verlief ohne Auftreten einer äußerlich erkennbaren Reaktion beim Laufen. Diese Beobachtung, daß junge und alte Tiere sich in den ersten 6 Stunden klinisch in der oben geschilderten Weise verhalten, haben wir 7 mal je bei alten und jungen Tieren gemacht.

Nunmehr prüften wir, ob dieses klinische Verhalten lediglich durch das Trauma der Operation oder das durch die Bakterieneinspritzung gezeigte Ödem am Knochenmark usw. bedingt war. Auf diese Weise wäre dann durch eine verschiedene Empfindlichkeit von jungen und alten Tieren eine Erklärung des verschiedenen klinischen Verhaltens gegeben. Zu diesem Zweck wurde ein junges und ein altes Tier (Nr. 97A, Nr. 98A) auf die gleiche Weise wie sonst operiert, jedoch statt der Bakterienmischung eine reine Kochsalzlösung in die Tibia gespritzt. Bei beiden Tieren zeigte sich jedoch überhaupt kein Unterschied gegen das normale Laufen. Dieser Versuch spricht also dafür, daß der Unterschied des klinischen Verhaltens der alten und jungen mit Bakterien gespritzten Tiere in der einen oder anderen Weise durch die Infektion bedingt sein muß (siehe Tab. 3 und 4).

Klinischer Vergleich zwischen alten und jungen Tieren.

Auf Tab. 3 und 4 bringen wir eine Zusammenstellung des klinischen Verhaltens aller unserer diesbezüglichen Versuchstiere in bezug auf das Laufen, getrennt nach alten und jungen Tieren. Wir bezeichnen mit n das normale Laufen der Tiere, das sich durch nichts unterscheidet von dem Laufen nichtoperierter Tiere. Wir nennen t die völlige Schonung des operierten Beines und daher Laufen auf 3 Beinen. Mit h endlich kennzeichnen wir die partielle Schonung des Beines, d. i. Nachschleppen, aber Benutzen desselben zum Auftreten. Bei den ersten 14 Tieren, je 7 alten und 7 jungen Tieren, waren 6 Stunden nach dem direkten Einbringen der Staphylokokken in das Knochenmark folgende Erscheinungen vorhanden: Die jungen Tiere liefen nur auf 3 Beinen und benutzten das operierte Bein niemals zum Auftreten. Die alten Tiere,

*Klinisches Verhalten der Tiere.*Tabelle 3. *Junge Tiere.*

Nr. des Tieres	28A	45A	10A	49A	48A	65A	50A	36A	3A	6A	11A	48A	41A	9A	8A	7A	4A	38A	51A	5A	96A	95A	Ko.-Tier 98A
6—7 Std.	t	t	t	t	t	h-t	t	h	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
24 Std.	·	·	·	·	·	t	t	h-n	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
2 Tage	·	·	·	·	·	·	·	h	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
3 Tage	·	·	·	·	·	·	·	n	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
4 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
6—7 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
10 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
12 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	
13 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n	

Tabelle 4. *Alte Tiere.*

Nr. des Tieres	2A	40A	46A	61A	62A	63A	64A	38A	31A	66A	12A	—	13A	27A	28A	1A	26A	32A	54A	35A	93A	53A	Ko.-Tier 94A
6—7 Std.	n	n	t	n	h-n	n	n	·	n	n	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n
24 Std.	·	·	·	n	n	n	n	·	n	n	·	·	·	·	·	·	n	·	n	·	·	·	n
2 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	h	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n
3 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n
4 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n
6—7 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n
10 Tage	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	·	n

n = normales Laufen.

h = Laufen auch auf dem operierten Bein, aber dabei hinkend. t = Laufen nur auf 3 Beinen, das operierte Bein an den Körper angezogen. Ko.-Tiere = mit Na Cl. ohne Bakt. gespritzt.

mit einer Ausnahme, liefen genau wie sonst herum und waren hierin nicht von einem normalen Tier zu unterscheiden. Bei der Zusammenstellung der Tiere auf Tab. 3 und 4 ist dieses gegensätzliche Verhalten von jungen und alten Tieren in den ersten sieben senkrechten Spalten sofort zu ersehen.

Erst nach 48 Stunden verwischte sich dieser Unterschied. Einzelne, allerdings nur wenige der alten Tiere begannen zu hinken, während bei den jungen Tieren die Erscheinungen bereits im Rückgang waren und sie das operierte Bein teilweise schon wieder zum Auftreten benutzten. Diese Beobachtung vom 2. bis 10. Tage nach der Infektion und die folgende Zeit wurde an weiteren 32 Kaninchen gemacht, und zwar wiederum an je 16 alten und jungen Tieren. Besonders auffällig erschien dabei, daß nur wenige der alten Tiere überhaupt eine Reaktion zeigten und diese in so schwachem Maße. Auch dieses Verhalten, insbesondere das langsame Verschwinden der klinischen Erscheinungen bei den jungen Tieren und das dauernd keine Laufstörung zeigende Verhalten einer Anzahl alter Tiere ist auf den Tab. 3 und 4 in den senkrechten Spalten von Tier Nr. 36A bzw. Nr. 38A ab gut zu vergleichen.

Zu einer Serie, die gleichzeitig mit der gleichen Bakterienmenge gespritzt wurde, gehörten immer junge und alte Tiere. Die jeweilige Bakterienmenge war unter den Serien verschieden, aber Unterschiede im klinischen Verhalten wurden nur zwischen jungen und alten Tieren festgestellt. Nicht aber unterschieden sich etwa die jungen Tiere aller Serien untereinander durch die Stärke der verabreichten Dosis (desgleichen die alten Tiere). Somit erübrigts es sich, Versuche mit Serien von jungen und alten Tieren anzustellen, bei denen die Menge der einzuspritzenden Bakterien jeweils auf das Gewicht des betreffenden Tieres reduziert war.

III. Bakteriologische Untersuchungen.

Wie schon oben angeführt, bezweckten wir mit dem Einbringen der Bakterien in das Knochenmark fernerhin zu untersuchen, ob eine Filterwirkung der eingebrachten Bakterien durch das Knochenmark stattfände, und ob sich hierbei Unterschiede im Verhalten des jungen und alten Markes zeigten.

Technik.

Es wurden nach der Sektion von Lunge, Leber, Milz, Niere sowie von dem Knochenmark vom Femur links, Tibia rechts, manchmal auch Femur rechts und meistens auch von Tibia links mittels Öse unter den üblichen Vorsichtsmaßregeln Agarplatten beimpft. Außerdem wurde Herzblut des Tieres in Bouillon überimpft. Die Platten bzw. Bouillonröhren wurden nach 24 Stunden untersucht, auf Wachstum geprüft und festgestellt, daß die gewachsenen Bakterien auch Staphylokokken waren. Bei Keimfreiheit der Platten oder bei nicht getrübter Bouillon wurde weitere 24 Stunden im Ofen gebrütet. Wir haben den Nachweis lebensfähiger Bakterien auf bakteriologischem Wege auf den Tabellen 5 und 6 zusammengestellt (siehe Tabelle 5 und 6).

Bakterielles Abimpfungsergebnis aus Milz und Knochenmark.

Tabelle 5. Alte Tiere.

Nr. des Tieres	40A	2A	61A	46A	31A	14A	68A	27A	1A	38A	26A	54A
Tibia l.	++○	++○	○	++○	○	++○	++○	++○	++○	++○	++○	++○
Tibia r.	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
Femur l.	-	+	-	++	++	-	+	+	+	-	-	-
Femur r.	-	+	++	++	++	-	+	+	+	-	-	-
Milz	-	+++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-	-
Lebensdauer nach der Infektion	Nach 6½ Std. getötet	Nach 7 Std. getötet	Nach 7 Std. 7 Std. getötet	Nach 24 Std. gestorben	Nach 3 Tagen gestorben	Nach 3 Tagen gestorben	Nach 5 Tagen gestorben	Nach 7 Tagen gestorben	Nach 20 Tagen gestorben			

Tabelle 6. Junge Tiere.

Nr. des Tieres	49A	10A	28A	46A	34A	9A	15A	48A	32A	11A	4A	33A
Tibia l.	○	++○	++○	++○	++○	+	++○	++○	++○	++○	++○	++○
Tibia r.	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
Femur l.	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Femur r.	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Kokken-	+
Milz	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	(Stäbchen+)	Nach 11 Tagen getötet
Lebensdauer nach der Infektion	Nach 3½ Std. getötet	Nach 7½ Std. getötet	Nach 7½ Std. 7½ Std. getötet	Nach 24 Std. gestorben	Nach 2 Tagen gestorben	Nach 3 Tagen gestorben	Nach 4 Tagen gestorben	Nach 10 Tagen gestorben	Nach 11 Tagen gestorben			

○ = Ort der Infektion.

In den senkrechten Reihen sind die einzelnen Tiere verzeichnet, und zwar in der Tab. 5 die alten und in Tab. 6 die jungen Tiere. Gleichzeitig sind die Tiere in bezug auf die Zeit von der Infektion bis zur Sektion geordnet. Fernerhin ist die Todesart vermerkt, d. h. ob gestorben oder getötet. In den wagrechten Spalten sind die Knochen vermerkt aus deren Mark abgeimpft wurde, sowie die Resultate von der Abimpfung der Milz des betreffenden Tieres. Durch ein Zeichen ⊖ ist das Mark der linken Tibia, in das die Bakterien direkt gespritzt wurden, besonders gekennzeichnet worden. Durch die Anzahl der Kreuze ist jeweils die Menge der auf der Agarplatte gewachsenen Staphylokokkenkolonien verzeichnet. — bedeutet Sterilität des betreffenden Organes.

Ergebnisse.

Es zeigte sich nun, daß der Übergang der Bakterien in das metastatisch infizierte Mark zwischen der 6. und der 7. Stunde erfolgt. Nach 7 Stunden bestand eine Allgemeininfektion und es war kein Unterschied zwischen jungen und alten Tieren nachzuweisen. Allerdings müssen wir, wie schon oben angedeutet, bemerken, daß wir außerordentlich hohe Dosen von Bakterien nahmen — $\frac{1}{4}$ —1 Öse —, und daß eine etwaige filterähnliche Wirkung des Knochenmarkes durch das bei der Einspritzung der Bakterienmischung entstehende Ödem sehr gestört wurde.

Auffallend erscheint vor allem das gleiche bakteriologische Verhalten von Milz und Knochenmark der nicht unmittelbar infizierten Knochen. In dieser Hinsicht sind die Ergebnisse bis auf Tier Nr. 33A vollständig gleich. Es ist dies ein weiterer Beweis dafür, daß Knochenmark und Milz ein System darstellen. Dagegen zeigt es sich, daß das direkt infizierte Mark stets mehr Bakterien und sie längere Zeit beherbergt als das metastatisch infizierte Mark der übrigen Knochen sowie die Milz.

Nach 7 Tagen wiederum hat das Knochenmark, welches auf hämatogenem Wege infiziert wurde, die Infektion bereits überwunden. Zum mindesten sind zu diesem Zeitpunkt keine lebensfähigen Bakterien in ihm vorhanden. Interessant erscheint auch, daß bei dem Tier, das am Anfang unserer Versuche noch mit einer größeren Flüssigkeitsmenge gespritzt wurde (Tier Nr. 54A), daher eine besonders starke Schädigung des direkt infizierten Markes erfuhr, noch nach 20 Tagen in diesem Mark lebensfähige Bakterien vorhanden waren.

Einen Unterschied aber zwischen dem Verhalten der alten und jungen Tiere konnten wir in bakteriologischer Hinsicht nicht feststellen, sei es, daß ein solcher wirklich nicht besteht, oder daß unsere Bakterienmenge zu groß war.

IV. Histologische Untersuchungen.

Technik.

Wir spritzten eine Serie junger und alter Tiere mit je $\frac{1}{2}$ Öse Bakterien, so daß wir die Zahl der jeweils zur Infektion verwandten Keime, wie in allen unseren Untersuchungen, nicht auf das Alter, bzw. Gewicht reduzierten. Bei diesen Versuchs-

tieren entnahmen wir dann nach der üblichen Sektion und bakteriellen Abimpfung die operierte und nichtoperierte Tibia sowie einen Oberschenkel den Tieren im Ganzen, zersplitterten vorsichtig den Knochen und behandelten die Präparate 24 Stunden mit Formalin bzw. Sublimat-Eisessig. Nach dieser Zeit gelang es dann ohne Schwierigkeiten das Knochenmark als eine gallertige fest zusammenhängende Masse zu entnehmen und weiter durch die Alkoholreihe in Paraffin zu bringen.

Die dann hergestellten Schnitte wurden nach den verschiedenen Färbemethoden gefärbt: Es gelang jedoch mit den Färbungen Hämatoxylin-Eosin, Delafield-Hämalaun-Eosin, Triacid und Gram nicht, hinreichend schöne und klare Bilder zu erhalten. Erst durch die Färbungen mit Panchrom (Methylenblau-Azur II-Eosin) und vor allem nach Giemsa erhielten wir einwandfreie und deutliche Bilder; wir gaben vor allem den Panchromfärbungen den Vorzug, weil auf ihnen Knochenmarkszellen wie Bakterien gleich gut zur Darstellung gelangten.

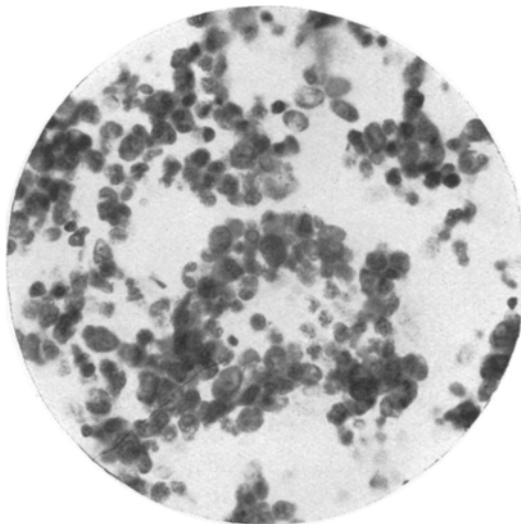


Abb. 1. Junges normales Knochenmark des Kaninchens. Ok. Periplan. 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach.

Normales, junges und altes Mark.

Zunächst stellten wir Bilder von normalem, jungem und altem Knochenmark (Abb. 1 und 2) her. Bei dem jungen Knochenmark (Abb. 1) sieht man ein stark zellhaltiges Mark mit wenig Fett; fast nirgends sind Riesenzellen oder Retikuloendothelien sichtbar. Die Parenchymzellen des Knochenmarks liegen unregelmäßig in kleinen Häufchen, jedoch hat man nicht den Eindruck einer Zusammenballung. Beim alten Knochenmark (Abb. 2) finden wir weniger Zellen. Hierdurch ist das Retikuloendothel besser sichtbar. Die einzelnen Zellhaufen liegen viel weiter auseinander und zwischen ihnen sind mächtige mit Fett gefüllte Räume, die in unseren Präparaten, welche mit Alkohol behandelt wurden, als leer erscheinen. Durch die größere Raumfreiheit

für die einzelne Zelle liegen diese nicht so dicht wie im jugendlichen Mark und sind daher durch ihre feinere Struktur besser erkennbar.

Es sei hier bemerkt, daß den im menschlichen Organismus vorhandenen neutrophilen Leukocyten beim Kaninchen die Pseudoeosinophilen entsprechen, d. h. die beim Menschen echten Neutrophilen färben sich beim Kaninchen mit sauren Farbstoffen, insbesondere mit Eosin. Um ihre Unterscheidung von den echten Eosinophilen, d. h. den α -granulierten *Ehrlichs* zu ermöglichen, wurden unsere Präparate nach den Angaben von *Schmorl*¹⁾ mit wäßriger Orange-G-Lösung, ferner mit Indulin-Glycerin, Eosin-Glycerin und Eosin-Indulin-Aurantia-Glycerin gefärbt. Nach diesen Methoden sollen sich Pseudoeosinophile und α -granulierte Zellen der Tiere leicht unterscheiden lassen. Wir konnten dies nicht feststellen, insbesondere ergaben die Färbungen, in denen Indulin enthalten war, sehr

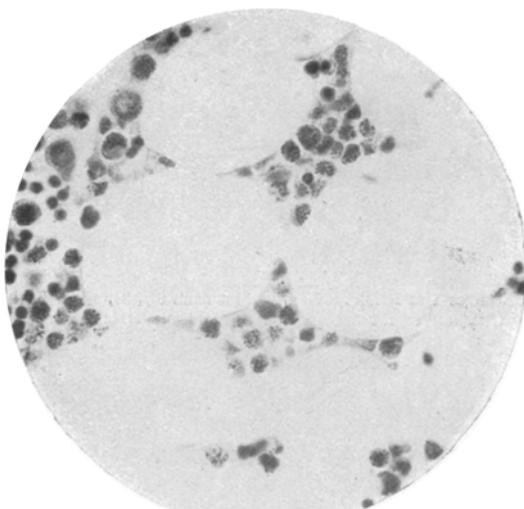


Abb. 2. Altes normales Knochenmark des Kaninchens. Gleiche Vergrößerung.

schlechte Bilder. Auch die Färbung nach *Loeles*²⁾ mit Glycerin- α -Naphthol und Methylenblau-Eosin konnte nicht befriedigen. Wir waren daher zur Unterscheidung von pseudoeosinophilen und eosinophilen Zellen lediglich auf die Größenverhältnisse und stärkere Färbarkeit der Granula angewiesen.

$6\frac{1}{2}$ Stunden nach der Infektion.

Abb. 3 und 4 entstammen einem *jungen* Kaninchen, das $6\frac{1}{4}$ Stunden nach der Einspritzung in die linke Tibia getötet wurde. Auf Abb. 3, linke Tibia, sieht man ein starkes Ödem, wohl hervorgerufen durch die direkte Einspritzung der Bakterien-Kochsalzmischung in das Knochenmark, und ferner ganz wenig Knochenmarkparenchym. Es erscheint fraglich, ob die Knochenmarkszellen, wie wir sie vergleichsweise auf

¹⁾ *Schmorl*, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden 1921.

²⁾ *Loeles*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1921.

Abb. 1 sehen, durch das Ödem verdrängt oder aus sonstigen Gründen tatsächlich nicht mehr im Knochenmark vorhanden sind. Auf Abb. 4,

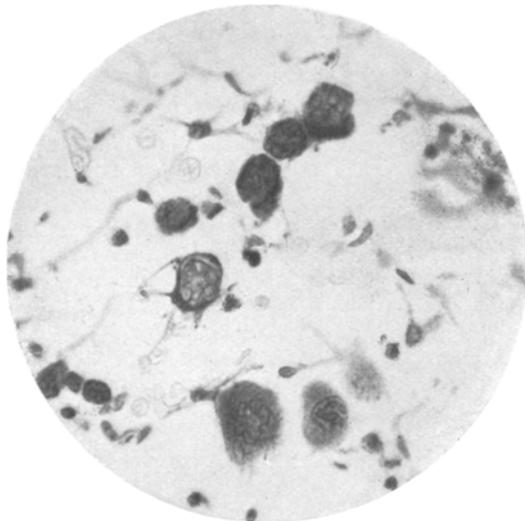


Abb. 3. Junges Tier Nr. 49. 820 g, getötet nach $6\frac{1}{4}$ Stunden. Tibia links.
Gleiche Vergrößerung, Ort der Infektion: Tibia links.

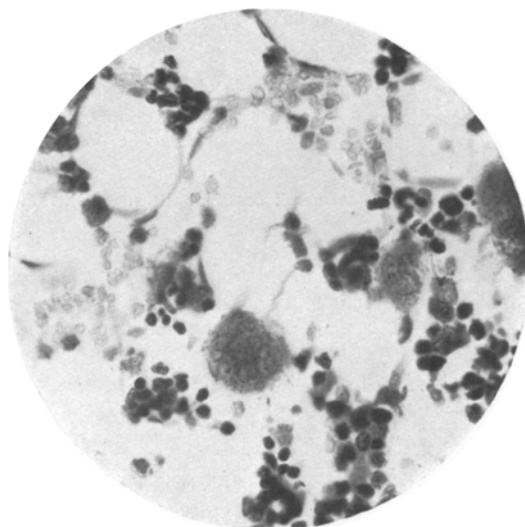


Abb. 4. Tier Nr. 49. Tibia rechts. Gleiche Vergrößerung.

rechte Tibia desselben Tieres, sieht man aber sofort, daß das Knochenmarkparenchym jedenfalls nicht mechanisch aus dem Knochenmark

verdrängt ist. Denn an diesem Knochenmark, in dem kein künstliches Ödem vorhanden ist — es wurde in die linke Tibia gespritzt —, ist ebenfalls das Parenchym sehr verringert. Ferner sieht man auf beiden Abbildungen, insbesondere auf dem Bild der linken Tibia, sehr große Zellen, die an Größe die Leukocyten gewaltig übertreffen. Ihr Kern ist teils hufeisenförmig, teils großblasig; wir erkennen sie als typische Knochenmarksriesenzellen.

Anders verhielt sich das infizierte Mark *alter* Tiere. Bei einem etwa zum gleichen Zeitpunkt, nach 7 Stunden, getöteten Kaninchen sieht man in der linken Tibia (Abb. 6) wiederum starkes Ödem, hervorgerufen durch die Bakterieneinspritzung. Ferner sieht man wenig Leukocyten, die an

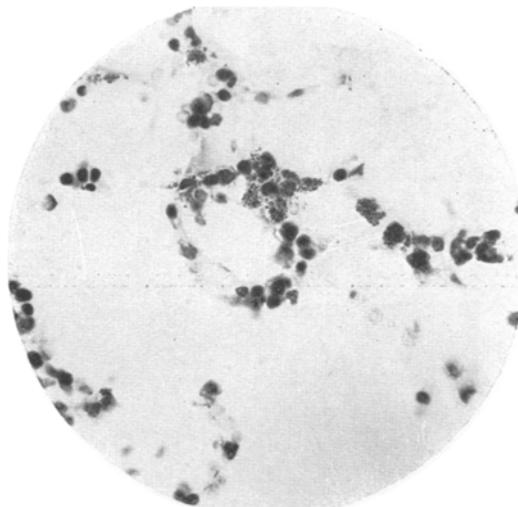


Abb. 6. Altes Tier Nr. 61, 3550 g, getötet nach 7 Stunden. Tibia links.
Ok. Periplan. 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach. Ort der Infektion: Tibia links.

Zahl etwa denen des normalen Markes entsprechen mögen. Sie ballen sich um die extracellulär liegenden Bakterien und phagocytieren sie. Nirgends aber konnten Riesenzellen gefunden werden.

In der rechten Tibia desselben Tieres, wo die Zellen nicht durch das künstliche Ödem gegeneinander verschoben sind, bekommt man deutlich einen Einblick in die Art der Neubildung der Knochenmarkzellen, die als Reaktion auf die Infektion hier einsetzt. Man sieht bei schwächerer Vergrößerung auf Abb. 8 am Rande etwa das normale Verhalten des Parenchyms, in der Mitte dagegen ist eine dichte Anhäufung der Leukocyten, welche dort scheinbar inselförmig gebildet werden. Betrachtet man im Gegensatz dazu das entsprechende Bild des jungen Tieres (Abb. 5), so erkennen wir, daß hier die Bildung der Leukocyten nicht insel-

förmig, sondern gleichmäßig im ganzen Mark erfolgt. Deutlich ist das Verhalten der Riesenzellen zu den Leukocyten erkennbar. Bei der geringen Vergrößerung des Präparats sieht man Riesenzellen nur ver-

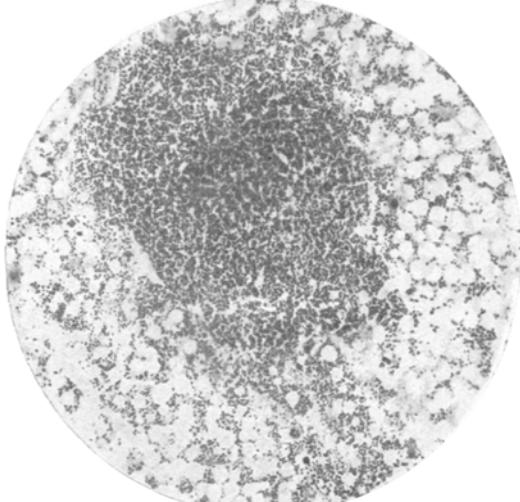


Abb. 8. Tier Nr. 61. Ok. 2; Obj. 3. 72fach. Tibia rechts.

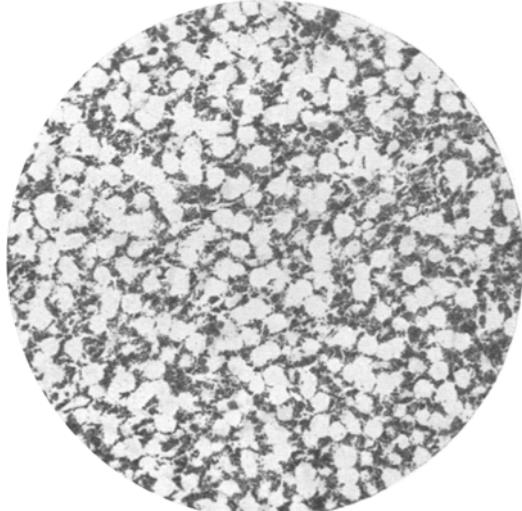


Abb. 5. Nr. 49. Ok. 2; Obj. 3. 72fach. Tibia rechts.

einzel, die im Verhältnis der Masse der Leukocyten an Zahl fast verschwinden. Betrachtet man die Randteile einer solchen Leukocyteninsel mit stärkerer Vergrößerung (Abb. 7), so sieht man die scharfe Abgrenzung der neuen Lagerstätte der Leukocyten gegen das übrige Mark.

Wir möchten einfügen, daß mit Absicht eine Stelle abgebildet wurde, auf der eine der wenigen Riesenzellen des Präparats zu sehen ist. Im Gegensatz dazu fanden wir bei unserem jugendlichen Mark in jedem Gesichtsfeld etwa die gleiche Zahl der abgebildeten Riesenzellen, während wir bei den Bildern des alten Markes suchen mußten, um Stellen mit Riesenzellen zu finden.

Wie sehen aber außerdem auf Abb. 7 noch Zellen mit länglichen spitzen Ausläufern und mächtigem Kern, die an Größe die Leukocyten um ein beträchtliches überragen, ohne jedoch an den riesenhaften

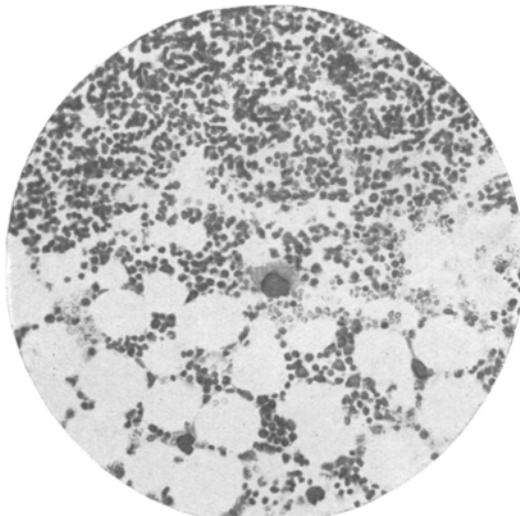


Abb. 7. Tier Nr. 61. Ok. 1; Obj. 6. 250fach. Tibia rechts.

plumpen Zelleib der Megakaryocyten heranzureichen. Diese Zellen — es handelt sich um Reticuloendothelien — scheinen ebenfalls im Sinne der Phagocytose der Bakterien eine Rolle zu spielen. Wir werden demnächst noch eingehend auf ihr Verhalten zurückkommen.

24 Stunden nach der Infektion.

Töten wir die Tiere erst nach einem Tage, so zeigt sich histologisch ein ganz anderes Bild. Bei einem nach $28\frac{1}{2}$ Stunden getöteten *jungen* Tier, also zu einem Zeitpunkt, wo der klinische Unterschied bei jungen und alten Tieren noch deutlich vorhanden ist, findet man in der linken Tibia ein starkes Zurückgehen des Ödems (Abb. 9). Ferner sieht man bereits wieder zahlreiche Leukocyten und viele Riesenzellen, wenn auch nicht so viele wie 7 Stunden nach der Infektion. Genau das gleiche Verhalten zeigt die rechte Tibia des jungen Tieres (Abb. 10); besonders schön sieht man hier auch die geringe Zahl der Leukocyten im Mark.

Bei einem nach 29 Stunden getöteten *alten* Tiere sieht man in der linken Tibia (Abb. 11) wie beim jungen Tiere das Ödem im Zurückgehen.

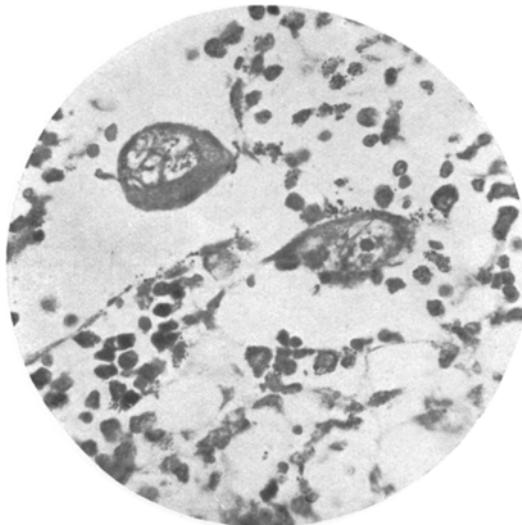


Abb. 9. Junges Tier Nr. 65. 1100 g, getötet nach 28 $\frac{1}{2}$ Stunden. Tibia links.
Ok. Periplan 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach. Ort der Infektion: Tibia links.

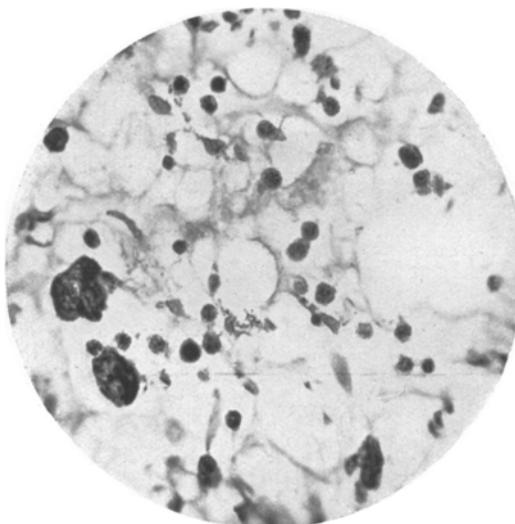


Abb. 10. Tier Nr. 65. Ok. Periplan 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach. Tibia rechts.

Es sind wieder viele Leukocyten sichtbar, deren Zahl jedoch in der linken Tibia (Abb. 11) gegenüber der rechten (Abb. 12) etwas vermehrt

erscheint, also etwa dieselben Verhältnisse wie beim jungen Mark (Abb. 9 und 10). Jedoch sind hier nirgends Riesenzenellen zu sehen.

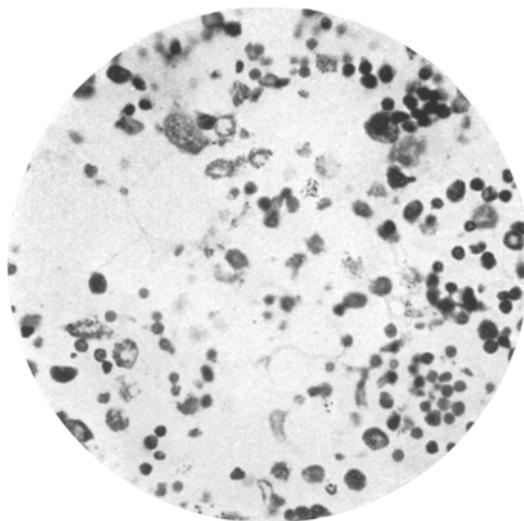


Abb. 11. Altes Tier Nr. 64. 3460 g, getötet nach 20 Stunden. Tibia links.
Ok. Periplan 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach. Ort der Infektion: Tibia links.

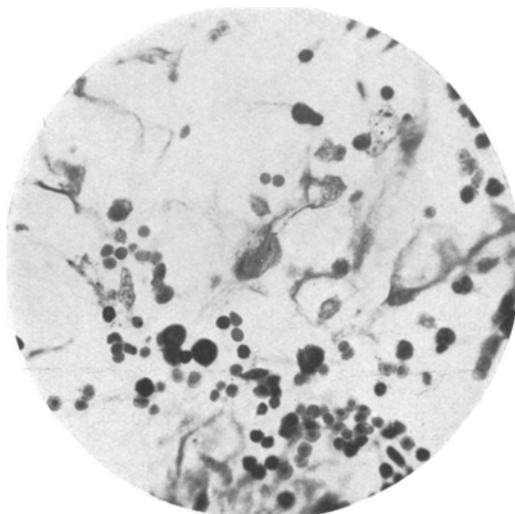


Abb. 12. Tier Nr. 64. Ok. Periplan 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach. Tibia rechts.

Ganz anders verhält sich das Mark eines *alten* Tieres, das 24 Stunden nach der Infektion gestorben war. Das mit der gleichen Dosis gespritzte

junge Tier war am Leben geblieben, während das alte Tier der Infektion akut erlag. Bei diesem alten Tier sieht man (linke Tibia: Abb. 13) neben

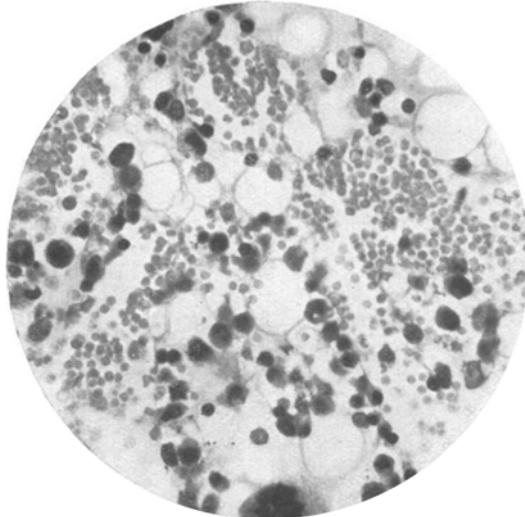


Abb. 13. Altes Tier Nr. 62. 3400 g nach 24 Stunden gestorben. Tibia links. Ok. Periplan. 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach. Ort der Infektion: Tibia links.

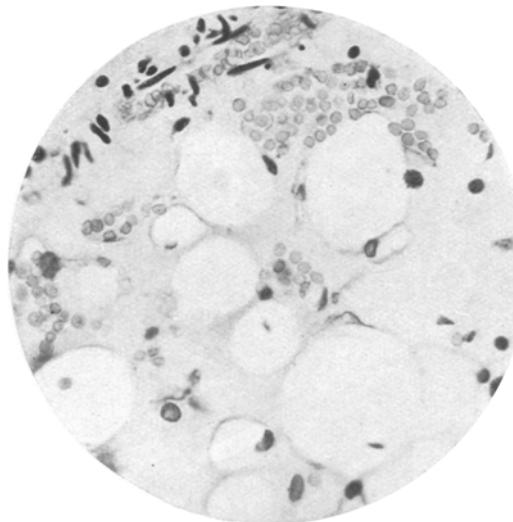


Abb. 14. Tier Nr. 62. Ok. Periplan 5; Obj. Imm, 2 mm. 520fach. Tibia rechts.

einer starken Blutung und wiederum Ödem vereinzelte Leukocyten; wir haben sogar eine Stelle eingestellt, auf der eine Riesenzelle am Rande

zu sehen ist, ein Befund, den wir beim alten Mark, wenn überhaupt, so nur auf jedem 5. und 6. Gesichtsfeld finden können. In der rechten Tibia (Abb. 14) ist überhaupt keine Reaktion auf die Infektion etwa in Form von Neubildungen von Leukocyten nachweisbar. Oben auf Abb. 14 ist ein tangential angeschnittenes Blutgefäß, in der Mitte ein von Leukozyten fast völlig entblößtes Gewebe mit septischer Blutung zu sehen; nirgends ist der Beginn einer Reaktion nachweisbar. Dieses alte Tier ist also an einer Allgemeininfektion akut zugrunde gegangen. Sein Knochenmark ist durch die Schwere der Infektion nicht mehr zu einer Reaktion gekommen. Wahrscheinlich ist es durch die toxischen Einflüsse zu sehr geschädigt worden. Dafür spricht auch die Blutung in das Mark des nicht direkt infizierten Knochens.

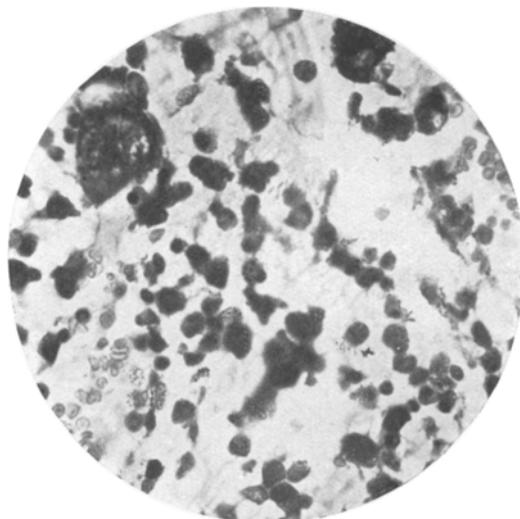


Abb. 15. Junges Tier Nr. 50. 800 g, getötet nach 48 Stunden. Tibia links. Ok. 5;
Obj. Imm, 2 mm 520fach. Ort der Infektion: Tibia links.

48 Stunden nach der Infektion.

Ganz anders sieht das *jugendliche* Mark nach 48 Stunden aus. Die leeren Knochenmarksräume haben sich wieder mit Leukocyten gefüllt. In der linken (direkt injizierten) Tibia ist das Ödem völlig zurückgegangen (Abb. 15). Ähnlich verläuft die Reaktion im nicht direkt infizierten Mark der rechten Tibia (Abb. 16). Man sieht hier deutlich, daß in der rechten Tibia die Leukocyten nicht so zahlreich vorhanden sind wie in der linken Tibia, eine Erscheinung, die wir, nur nicht so deutlich ausgeprägt, auch schon auf den Bildern der früheren Tage beobachteten. Man kann dies, insbesondere wenn wir unsere bakteriologischen Ergebnisse in Betracht ziehen, wohl so deuten, daß am meisten von den

Bakterien am Orte der Infektion, eben in der linken Tibia, liegen bleiben. Auch wird das Mark bei der direkten Infektion durch das Ödem unzweifelhaft geschädigt und kann so erst später auf die Infektion stark reagieren und dann besonders kräftig. Was die Riesenzellen betrifft, so sind sie noch immer vorhanden, wenn auch nicht mehr so zahlreich wie kurze Zeit nach der Infektion. Die Bilder des *alten* Markes fanden wir zu diesem Zeitpunkt den eben beschriebenen weitgehendst genähert.

Verhalten der Riesenzellen.

Während wir im normalen, jungen wie alten Mark kaum einen Megakaryocyten fanden, sehen wir einige Stunden nach der Infektion

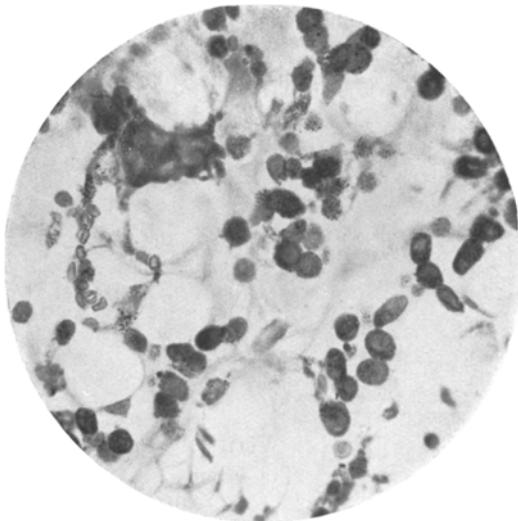


Abb. 16. Tier Nr. 50. Ok. 5; Obj. Imm. 2 mm. 520fach, Tibia rechts.

beim jungen Mark in jedem Gesichtsfeld mehrere dieser Zellen, zu einem Zeitpunkt, wo man im alten Mark noch keine Vermehrung findet. Diese Unterschiede beginnen sich 24 Stunden nach der Infektion auszugleichen, d. h. noch immer überwiegt beim jungen Mark die Zahl der Riesenzellen, aber bei denjenigen alten Tieren, welche nicht akut an der Infektion zugrunde gegangen sind, erscheinen nun ebenfalls solche, wenn auch nicht so zahlreich wie beim jungen Mark. Es läuft dieses Verhalten parallel mit der Beobachtung, daß das Auftreten von Riesenzellen klinisch günstig zu beurteilen sei, da sie uns anzeigen, daß der Organismus noch zur Abwehr fähig ist. Es stimmt dies nicht nur mit unseren klinischen Tierbefunden überein, sondern auch mit unserer Beobachtung,

daß die eine Funktion dieser Zellart eine außerordentlich starke Phagocytose ist¹⁾.

Verhalten der Zahl der Zellen.

Ein weiterer auffälliger Befund war das Verhalten des Knochenparenchyms, das sich am besten aus den Bildern des Knochenmarks erkennen läßt, welche nicht durch das bei der Infektion direkt hervorgerufene künstliche Ödem beeinflußt sind. Wenige Stunden nach der Infektion finden wir beim jungen Mark eine beträchtliche Verminderung der Zahl der Zellen, eine direkte Ausschwemmung der Leukocyten. Beim alten Mark, wo von vornherein keine große Zahl von Leukocyten vorhanden ist, findet man zu diesem Zeitpunkt ebenfalls nur sehr wenig Parenchym, andererseits ist hier aber bereits stärkere herdförmige Bildung von Leukocyten. 24 Stunden nach der Infektion hat, was die Zahl der Leukocyten und Riesenzellen anlangt, eine Annäherung der Verhältnisse des jugendlichen und alten Markes stattgefunden.

Das Fehlen des Knochenmarkparenchyms wenige Stunden nach der Infektion hat Ähnlichkeit mit den Schockversuchen *Oellers*²⁾ und *Schillings*³⁾, die das Verhalten der Leukocyten im Knochenmark, ihre Ausströmung in die Blutbahn und ihre Ansammlung in anderen Organen, insbesondere den Lungen bei Shock untersuchten. Auch wir glauben, daß die im normalen Mark vorhandenen Leukocyten, die wir einige Stunden nach der Infektion nicht mehr auf unseren Bildern fanden, in die Blutbahn ausgeschwemmt worden sind.

Verhalten des Knochenmarks als System.

Vor allem aber schien uns das Verhalten des nicht direkt infizierten Knochenmarks bemerkenswert, das, abgesehen von dem künstlich bei der Infektion hervorgerufenen Ödem, vollständig übereinstimmte mit dem direkt infizierten Knochenmark. Wir finden also hier eine Reaktion des ganzen Systems und sehen darin einen Beweis, daß das Knochenmark aller Röhrenknochen gleichmäßig und zusammenhängend wie ein einheitliches Organ reagiert. Wir möchten hier einfügen, daß wir bei der Untersuchung des Knochenmarkes von Femur links und Femur rechts stets das gleiche Bild bekamen, wie bei den von uns geschilderten Bildern von Tibia rechts. Im gleichen Sinne sprechen unsere bakteriellen Ergebnisse, bei denen wir auch eine Einheitlichkeit des Befundes an Bakterien im Knochenmark der verschiedensten Knochen — wir in-

¹⁾ Diese Feststellung werden wir in einer demnächst erscheinenden Arbeit gesondert behandeln.

²⁾ *Oeller*, M. med. W. 1924.

³⁾ *Schilling*, Ver. f. inn. Med. 1924. — *Derselbe*, Dtsch. med. Wochenschr. 1925.

fizierten immer linke Tibia und untersuchten linke und rechte Tibia, linken und rechten Femur — fanden. So sehen wir die Bakterien im Knochenmark noch vorhanden und bakteriell nachweisbar zu einem Zeitpunkt, wo keine Sepsis, d. h. das Vorhandensein von pathogenen Bakterien im Blut, mehr besteht. Besonders interessant erscheint auch das Verhalten der Milz, die, wie wir schon oben erwähnten, bakteriell vollständig sich dem Verhalten des Knochenmarks anschließt.

Riesenzellen und Leukocyten.

Wir erhielten in histologischer Beziehung zwei Ergebnisse, die zunächst entgegengesetzt zu sein schienen. Dies ist einmal das Auftreten der Knochenmarksriesenzellen, andererseits das Austreten und die Neubildung der Leukocyten im Mark.

Die herdförmige Bildung der Leukocyten im alten Mark erscheint uns nicht so besonders stark gegenüber dem jungen Knochenmark, wenn wir bedenken, daß das junge Mark physiologischerweise an allen Stellen befähigt ist, Leukocyten zu bilden. Hingegen geschieht diese Neubildung von Leukocyten beim alten Mark zuerst nur herdförmig und vielleicht an diesen Stellen in verstärktem Umfange; denn 24 Stunden nach der Infektion erscheint der Prozeß der Leukocytenbildung so weit fortgeschritten, daß die sich nunmehr über das ganze Knochenmark aus ihren Bildungsstätten verteilenden Leukocyten das alte Mark in dieser Beziehung nicht mehr vom jungen Mark unterscheiden lassen. Daß die Zahl dieser Leukocyten in unseren Bildern der linken Tibia nach 24 Stunden und weiterhin vermehrt ist gegenüber der Zahl in der rechten Tibia, ist durchaus erklärlich, wenn wir bedenken, daß die größte Zahl der infizierten Bakterien wahrscheinlich am Orte der Infektion bleibt, während nur ein Teil davon sich ins Blut begibt und dann in dem Knochenmark der anderen Röhrenknochen festgehalten wird.

Auffällig erschienen auch die Wechselbeziehungen zwischen Leukozyten und Riesenzellen. Beim jugendlichen Mark ist die stärkste Zahl an Riesenzellen zu einem Zeitpunkt sichtbar, wo alle Leukocyten ausgeschwemmt sind, beim alten Mark setzt die Bildung von Riesenzellen gleichzeitig mit der Bildung von Leukocyten ein. Nach 24 Stunden ist die Zahl der Leukocyten des alten Markes trotz ihrer aus herdförmiger Bildung der Zahl der Leukocyten des jungen Markes weitgehendst genähert, aber die Bildung der Riesenzellen bleibt beim alten Mark weiter zurück gegen diejenige des jungen Marks. Im weiteren Verlauf sinkt im jungen wie alten Mark überhaupt die Zahl der Riesenzellen rasch ab. So kommt man unwillkürlich zu dem Schluß, daß Leukocyten und Riesenzellen in Wechselbeziehung zueinander stehen. Setzt eine genügend starke Bildung von Leukocyten ein, so hört das Vorhanden-

sein der Megakariocyten auf. Sind umgekehrt am Anfang der Infektion alle Leukocyten in das Blut ausgeschwemmt, so sieht man am meisten Riesenzellen. Daß im alten Mark bald nach der Infektion keine Riesenzellen vorhanden sind, hängt wohl damit zusammen, daß dieses Mark überhaupt erst die Eigenschaft zur erhöhten Zellbildung zurückgewinnen muß, was nach unseren Bildern ja auch eintrifft.

Folgerungen.

Es war kein Unterschied festzustellen, ob wir bei dem metastatisch, also auf dem Blutwege infizierten Knochenmark unsere Abimpfungen bzw. unsere Schnitte in der Metaphyse oder Epi- und Diaphyse ausführten. Wir können auch aus diesem Grunde nicht annehmen, daß das Haften der Bakterien im Knochenmark mechanisch bedingt ist, da dann die Bakterien nur an den Umbiegungsstellen der Gefäße gelagert sein müßten. Es ist auch nicht einzusehen, warum vorwiegend im Knochenmark die Bakterien mechanisch stecken bleiben sollen und beispielsweise nicht so häufig in den Endarterien des Gehirns oder sonstiger Organe, aus denen wir abimpften.

Wir fanden im Knochenmark und in der Milz auf metastatischem Wege hingelangte Bakterien zu einer Zeit, wo die übrigen Organe und das Blut frei von ihnen waren, wenn wir von den auf mechanischem Wege in den Nieren vorhandenen Bakterien absehen.

So nehmen wir an, daß dieses Verhalten des Knochenmarks auf die Infektion von Bakterien hin so zu erklären ist, daß das Knochenmark eine besondere biologische Reaktionskraft zu dem im Blute kreisenden Bakterien hat, und diese besondere Reaktionsfähigkeit der Knochenmarkszellen in unmittelbarer Abhängigkeit von dem Alter der Tiere steht. Wir können nicht annehmen, daß ein System wie das Knochenmark der Röhrenknochen, das an den verschiedensten Stellen des Körpers gelagert ist und auf die Infektion hin stets gleichmäßig reagiert, unabhängig davon, ob es die Keime hämatogen empfangen oder sie direkt von uns in das Knochenmark gebracht worden sind, in rein mechanischem Sinn auf die Infektion hin anspricht. Daher lehnen wir es ab, die akute Osteomyelitis als unerwünschten Folgezustand eines mechanischen Steckenbleibens von Staphylokokken in den Gefäßen des Knochenmarkes anzusehen.

Daß die Keime überhaupt nicht mechanisch abgelagert werden, erscheint auch wahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß das Knochenmark, welches, wie *Schilling* (l. c.) zeigt, auf die Schockwirkung hin innerhalb weniger Minuten sein Aussehen vollständig verändert, auch befähigt ist, auf die Infektion lebender Bakterien hin sehr stark zu reagieren, und zwar stets so stark, wie es sein biologisches Verhalten zuläßt. Daß dieses biologische Vermögen direkt abhängig ist vom Alter

des betreffenden Organismus, konnten wir in obigen Untersuchungen darlegen.

Mithin scheint es auch gerechtfertigt, die Ätiologie der Osteomyelitis, d. h. der durch Staphylokokken hervorgerufenen Knochenmarkseiterungen unter diesem Gesichtspunkte zu betrachten. Somit kommen wir zu dem Schluß, daß die Vorstellungen von *M. Katzenstein* gerechtfertigt sind, der annimmt, daß das Zustandekommen der akuten Osteomyelitis ein Abwehrvorgang des Organismus auf die Sepsis hin darstellt, ein Abwehrvorgang, zu dem das Knochenmark des Erwachsenen nicht mehr befähigt erscheint. Daher scheinen Versuche am Platze, ob wir die Beeinflussung des Knochenmarks der Erwachsenen in der Richtung vornehmen können, eine schnellere und kräftigere Reaktionsfähigkeit hervorzubringen und somit bei Sepsis künstlich eine akute Osteomyelitis zu erzeugen, die dann anzeigen würde, daß das Knochenmark befähigt ist, eine lokale Entzündung im Sinne der Vernichtung der kreisenden Bakterien hervorzurufen.

Zusammenfassung.

1. Der Zweck der Versuche war festzustellen, ob bei dem Vergleich zwischen jungen und alten Tieren bei Infektion durch Staphylokokken sich Anhaltspunkte gewinnen lassen, die das verschiedene Verhalten alter und junger Individuen bei Allgemeininfektion und auf diesem Wege das Entstehen der akuten Osteomyelitis Jugendlicher erklärt.

2. Technisch wurde so vorgegangen, daß gleichzeitig alten und jungen Kaninchen direkt in das Knochenmark der linken Tibia Staphylokokken gespritzt wurden. Danach wurde das klinische Verhalten der Tiere beobachtet, ferner nach der Sektion die Anwesenheit und Zahl der vorhandenen Keime in den Organen und im Knochenmark der einzelnen Röhrenknochen festgestellt. Außerdem wurde das Knochenmark der einzelnen Röhrenknochen histologisch untersucht.

3. Vorversuch: Das hämolytische Verhalten verschiedenster Stämme von *Staphyloc. pyog. aur.* und *albus* gegen Menschen- und Kaninchenblut ist gleich. Aus diesem Grunde können wir aus unseren Kaninchenversuchen nach dieser Richtung hin Schlüsse auf die menschliche Pathologie ziehen. Unterschiede der einzelnen Stämme untereinander in bezug auf die Schnelligkeit und Stärke der Hämolysen sind ganz geringer Natur.

Mithin sind die Anschauungen *Dumonts* unrichtig, daß die experimentelle Erzeugung von Osteomyelitis ohne vorherige Schaffung eines Loc. min. rest. abhängig sei von einem besonderen hämolytischen Verhalten des Staphylokokkenstammes gegen das Blut des betreffenden Tieres.

4. Bei der Einbringung großer Bakterienmengen direkt in das Knochenmark von Kaninchen können *bakteriologisch* Unterschiede

zwischen jungen und erwachsenen Versuchstieren nicht gefunden werden.

5. Bei der Einbringung großer Bakterienmengen in das Knochenmark eines Röhrenknochens sind in den anderen Röhrenknochen die auf hämatogenem Wege verschleppten Kokken erst nach 7 Stunden nachweisbar. Im Laufe einiger Tage ist der bakteriologische Nachweis lebensfähiger Bakterien in dem auf hämatogenem Wege infizierten Mark nicht mehr zu erbringen. Dabei ist besonders auffällig, daß lebensfähige Kokken zu gleicher Zeit in allen hämatogen infizierten Knochen verschwinden. Länger als im hämatogen infizierten Mark bleiben die Staphylokokken im direkt infizierten Mark lebensfähig. Wir sehen die Ursache dafür darin, daß das direkt infizierte Mark durch das bei der Infektion entstehende Ödem stark geschädigt wird; dazu kommt, daß von vornherein das direkt injizierte Mark eine größere Zahl von Bakterien erhält als das auf hämatogenem Wege sekundär infizierte Knochenmark.

6. Bakteriologisch verhält sich die Milz genau so wie das hämatogen infizierte Knochenmark.

7. *Klinisch* ist das Verhalten der jungen und alten Tiere vollkommen verschieden. Die jungen Tiere laufen 6 Stunden nach der Infektion nicht mehr auf dem operierten Bein und halten dieses vollkommen ruhig an den Körper angezogen. Diese Erscheinungen sind nach 24 Stunden bereits im Zurückgehen, die Tiere beginnen, wenn auch hinkend, das operierte Bein zu benutzen, und langsam stellt sich wieder normales Laufen ein. Hingegen zeigen die alten Tiere bis auf eins in den ersten 24 Stunden überhaupt keine Abweichungen ihres Laufens vom Normalen. Erst nach 48 Stunden hinkten sie vereinzelt, ohne daß es jedoch zur vollständigen Ausschaltung des operierten Beines gekommen wäre. So müssen wir das verschiedene Verhalten unserer jungen und alten Versuchstiere in dem verschiedenen Reagieren des jungen und alten Knochenmarkes gegen die Infektion suchen.

8. Diese verschiedenartige Reaktion des jungen und alten Marks ist *histologisch* genau erkennbar. 6 Stunden nach der Infektion sind junges wie altes Mark noch fast frei von Leukocyten. Im Vergleich mit dem normalen Mark des entsprechenden Alters ist das jugendliche Mark beinahe von seinem gesamten Parenchym entblößt, während die Zahl der Leukocyten des alten Markes nur wenig vermindert erscheint. Die jetzt einsetzende Neubildung der Leukocyten erfolgt beim jungen Tier gleichmäßig in allen Teilen aller Röhrenknochen. Das alte Tier bildet seine Leukocyten jedoch herdförmig nur an einzelnen Stellen seines Markes, aber wiederum in allen Röhrenknochen. Nach 24 Stunden gleichen sich die Unterschiede in der Lokalisation der Leukocyten zwischen altem und jungem Mark aus. Die Leukocyten verteilen sich

über das ganze Mark und phagozytieren die Bakterien. Weiterhin wird die Zahl der Leukocyten stark vermehrt.

9. 6 Stunden nach der Infektion finden sich im Mark der jungen Tiere zahlreiche Riesenzellen, während solche im Mark der alten Tiere zu diesem Zeitpunkt nicht zu finden sind. Nach 24 Stunden und weiterhin ist die Zahl der Riesenzellen im jungen Mark im Abnehmen, während jetzt auch im alten Mark wenig Riesenzellen zu finden sind. Doch bleibt ihre Zahl hinter der des jungen Markes wesentlich zurück.

10. In allen unseren Bildern bestand ein Unterschied zwischen dem direkt infizierten Knochenmark und dem auf hämatogenem Wege infizierten Mark nur insofern, als sich bei dem direkt infizierten neben allen Veränderungen, die auch im hämatogenen infizierten vorgingen, noch Ödem fand. Mithin reagiert auch in histologischer Beziehung das gesamte Mark aller Röhrenknochen einheitlich als Organ.

11. Es fanden sich auf allen unseren Schnitten Reticulumzellen in lebhafter Phagocytose.