

(Aus der Pathol.-anat. Abteilung des Staatl. Institutes für ärztliche Fortbildung
in Leningrad. — Vorstand: Prof. Dr. Th. Tschistowitsch.)

Über die Veränderung einiger blutbildender Organe bei **Typhus recurrens.**

Von

Dr. Olga Bykowa,

I. Assistentin.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. November 1925.)

Seit *Griesinger* (1850) waren die Veränderungen der hämatopoetischen Organe bei *Typhus recurrens* (TR.) der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die meisten Forscher beschäftigten sich aber hauptsächlich mit der Milz, deren Veränderungen sich einerseits in einer diffusen Hyperämie, Blutergüssen, Wucherung der lymphoiden Bestandteile und Quellung des Endothels, andererseits in der Bildung von Infarkten und eigenartiger miliärer Herde kundgetan. Die letzteren treten entweder als nekrotische Abschnitte (*Nikiforoff*) oder als Anhäufungen karyorhektisch veränderter Zellen (*Rabinowitsch*) oder auch als eitrige Follikulitiden (*Bystrow*) auf, wobei sie von Fibringerinnsel und Erythrocyten umgeben werden.

Erst vor kurzer Zeit wiesen einige Forscher (*Kritsch*, *Sidorow*) auch auf die Entwicklung jugendlicher Formen des myeloischen Gewebes hin. Die Mehrzahl der Untersucher konnte außerdem die Anwesenheit der Spirochäten *Obermeyers* in der Milz, und zwar hauptsächlich im Bereich der miliären Herde, feststellen, wobei die Spirochäten meistens in Mikrophagen eingeschlossen erscheinen. Seitens des Knochenmarkes werden ebenfalls Hyperämie, Blutergüsse, Anhäufungen lymphoider Bestandteile und nekrotische Herde vermerkt. In den Berichten über progressive resp. regressive Veränderungen, die bei TR. in der Milz und im Knochenmark auftreten, finden sich nur spärliche Angaben über das Verhalten blutbildender Tätigkeit und celluläre Zusammensetzung dieser Organe. Diese letztere bildet eben den Hauptgegenstand meiner Untersuchungen. Es sind Knochenmark der Femurdiaphyse, Milz, Lymphknoten und Nebennieren von insgesamt 10 Leichen an TR. gestorbenener untersucht worden. Der Tod erfolgte teils auf der Höhe der

Temperatursteigerung, teils während der Apyrexie. Krankheitsdauer schwankte zwischen 2 und 40 Tagen.

Zum Fixieren brauchte ich 10 proz. Formalin und Zencker-Formol. Färbung: Hämatoxylineosin nach *v. Gieson* Azureosin nach *Nocht*, Sudan III, nach *Weigert* für Fibrin und *Unna-Pappenheim* für Plasmazellen.

Außerdem wurde die Reaktion auf Eisen nach *Perls-Nishimura* geprüft und Organstücke nach *Levaditi* (Nachfärbung mit Giemsa-lösung) bearbeitet.

Das Knochenmark.

Das Knochenmark der Femurdiaphyse sah makroskopisch gelblich oder grau-rötlich aus; mikroskopisch zeichnete es sich durch Erweiterung der Sinusoide und ihre Überfüllung mit Erythrocyten, was besonders deutlich in den rasch tödlich verlaufenden Fällen ausgeprägt worden war. Außerdem sah ich ab und zu Blutaustritte mit Fibrinausflockung, Ödem und verstreute nekrotische Herde (2 Fälle), welche letztere aus einer feinkörnigen, strukturlosen Masse bestanden und sich mit Eosin rosa färbten. In der Umgebung dieser Herde konnte ich keine Gewebsreaktion nachweisen.

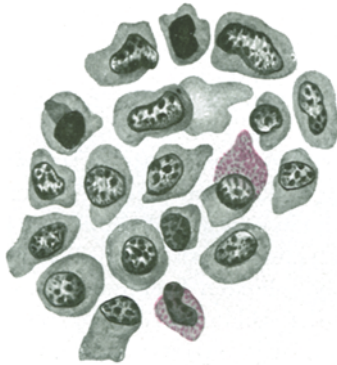


Abb. 1. Febris recurr. Knochenmark. Fall von kurzem Krankheitsverlauf. Vorherrschende Elemente sind Mutterzellen. Färbung Azur-Eosin. Vergrößerung: Reichert Ok. 4, Obj. Imm.

Jedesmal war dabei besonders auffallend die Anwesenheit einer großen Menge verschiedenartiger Zellformen, die bald zwischen den Fettzellen unregelmäßig geformte Stränge bildeten, bald aber als größere kompakte Zellmassen fast das ganze Fettgewebe des Knochenmarks verdrängten. Das genauere Studium dieser Zellen überzeugte mich, daß morphologische Einheit hier eine Mutterzelle ist, deren Größe ungefähr den großen Lymphocyten

oder Hämozytoblasten entspricht, mit einem runden oder ovalen Kern mit 1—2 Nucleolen und zartem Chromatingerüst. Das Protoplasma ist ausgesprochen basophil. Diese Zellen vermehrten sich sehr stark, was aus zahlreichen Mitosen zu sehen ist. Besonders auffallend war aber ihr Vorherrschen in den Fällen, wo der Tod verhältnismäßig früh erfolgte (im 1. bzw. 2. Anfall [Abb. 1]). In meinen Präparaten habe ich alle Übergangsformen zwischen Mutterzellen und polymorphkernigen Leukocyten sehen können, d. h. Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten mit neutro-, eosino- und basophiler Körnung. In der Regel sah ich desto mehr Eosinophile, je länger die Krankheit dauerte (Abb. 2). Was nun die erythrocytären Elemente anbelangt, so sah ich außer Normocyten auch basophile polychromatische Erythro- und Normoblasten; die letzteren oft zu mehreren gruppiert, über andere Zellformen überwiegen. Auch waren Mitosen und (hauptsächlich in Normoblasten) Pyknose und Karyorrhexis zu sehen. Sowohl Granulo- als auch Erythropoese waren besonders stark in den Fällen mit längerer Krankheitsdauer (Tod im 3. Anfall resp. 3. Apyrexie [Abb. 3]). Unter obenerwähnten Zellen fanden sich auch Megakaryocyten, Plasmazellen und eine geringe Anzahl kleiner Lymphocyten, wobei in vorgerückten Krankheitsstadien bedeutend mehr degenerative Formen der Megakaryocyten

hervortraten. Außerdem sah ich Zellen mit allen Zeichen der Nekrose und Nekrobiose. Einige nahmen den Farbstoff (Azur) überhaupt nicht auf und erschienen als „Schatten“, wieder andere zeigten deutliche Bilder der Karyolyse und Kernzerfalls in kleine Bruchstücke. Das myeloische Gewebe verteilte sich hauptsächlich in den Maschen des retikulären Stromas. Unter erwähnten myeloischen Elementen fanden sich auch zahlreiche Zellen des retikulären Knochenmarkstromas, die etwa 3—4 mal größer als große Lymphocyten waren und in ihrem blaßrosa gefärbten Protoplasma bald ganze Erythrocyten und Normoblasten, bald nur deren Kerne oder Kernbröckel enthielten. Eben solche Makrophagen fanden sich auch in den Lichtungen erweiterter Sinusoide, deren Endothel hypertrophisch war. Nicht selten konnte ich das Vorhandensein eines eisenhaltigen Pigmentes nachweisen. In den nach *Levaditi* imprägnierten Präparaten waren gut erhaltene, scharf gewundene Spiroch. Oberm. zu sehen, die meistens frei zwischen Knochenmarkzellen und Fibringerinnenseln lagen, seltener auch intracellulär, dann aber stark verändert waren.

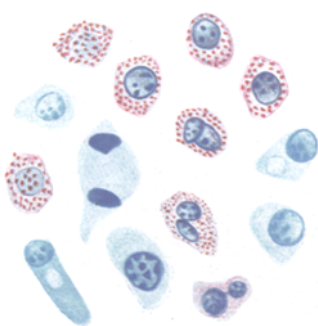


Abb. 2. Febris recurr. Knochenmark. Fall von protrahiertem Krankheitsverlauf. Große Anzahl eosinophiler Granulocyten. Färbung Azur Eosin. Vergrößerung: R. Ok. 4, Obj. Imm.

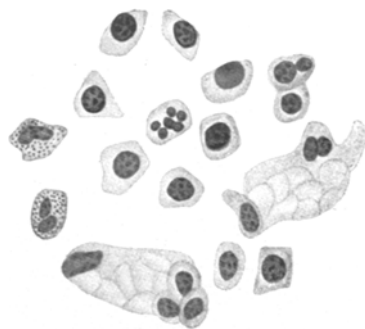


Abb. 3. Febris recurr. Knochenmark. Fall von protrahiertem Krankheitsverlauf. Große Anzahl Hämoglobin enthaltender Zellen. Zahlreiche Makrophagen. Färbung Azur-Eosin. Vergrößerung: R. Ok. 4, Obj. Imm.

Seitens des *Knochenmarkes* haben wir also folgendes zu verzeichnen: Hyperämie, Blutaustritte mit Fibrinausflockung, Bildung kleiner nekrotischer Herde, Auftreten einer bedeutenden Anzahl von Mutterzellen (Hämocytyblasten) und ihre Differenzierung sowohl in granuliert wie auch hämoglobinhaltige Zellformen, bei gleichzeitiger Mobilisierung der Elemente des reticulo-endothelialen Apparates, Auftreten von Makrophagen und schließlich die Anwesenheit der Spiroch. Oberm.

Die Milz.

Die *Milz* war in allen Fällen vergrößert, und in der leicht zerreißlichen resp. zerfließenden dunkelroten Pulpa sah man vereinzelte oder mehrfache Infarkte oder auch kleine nekrotische Herde. Die mikroskopische Untersuchung zeigte eine bedeutende Erweiterung der venösen Sinus und Venen, ihre Überfüllung mit Erythrocyten, zahlreiche Blutergüsse mit Fibrinausflockung, Thrombenbildung und hyaline Degeneration arterieller Wände mit Fettablagerung darin. Von einer Differenzierung in rote und weiße Pulpa war meistens nichts zu merken. In einem Teil der Fälle hatten wir lauter Nekrosen oder nekrotische Abscesse, deren Inhalt

feinkörnige, strukturlöse Masse darstellte, mit Beimischung von polymorphkernigen Leukozyten, umgeben von Erythrocyten und Fibringerinnseln. In anderen Fällen trat zutage fast das völlige Verschwinden Malpighischer Körperchen und Vorherrschen der roten Pulpa. Gut erhaltene Follikel bestanden wesentlich aus kleinen Lymphocyten, die öfters Pyknose und Karyorrhexis aufwiesen. An der Peripherie der Follikel traf man Zellen des retikulären Stromas verschieden stark hypertrophiert, oft in Makrophagen umgewandelt. Außer vereinzelt oder gruppenweise liegenden Erythrocyten sah ich in der roten Milzpulpa sowohl kleine wie auch große Lymphocyten, Plasmazellen, Granulocyten mit verschiedener Körnung und hämoglobinhaltige Zellen — hauptsächlich Normoblasten. Im allgemeinen kann ich sagen, daß je länger die Krankheit dauerte, desto größer die Menge dieser Gebilde war. Ziemlich selten dagegen sieht man Megakaryocyten oder nur deren Kerne. Einige Zellen, vor allem Lymphocyten, wiesen die Zeichen der Nekrobiose der Kerne oder vollständige Nekrose des ganzen Zellkörpers auf. Vergrößerte Zellen des retikuloendothelialen Apparates traf man sowohl in der Pulpa selbst,

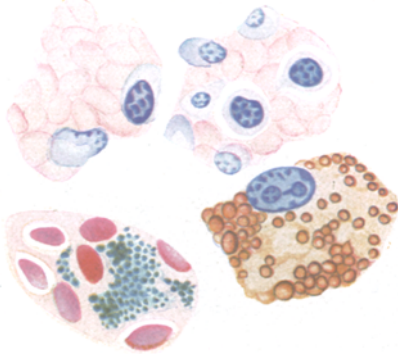


Abb. 4. Febris recurrens. Milz. Reticulo-endoth. Zellen mit zelligen Einschlüssen, großer Menge Fetttröpfchen und eisenhaltigem Pigment. Färbung 1. Azur-Eosin; 2. Sudan III. 3. Nach Perls-Nishimura.

wie auch in den Lumina der Sinus, wo sie gelegentlich den ganzen Raum ausfüllten. Stellenweise sieht man alle Übergangsformen zwischen Endothel und typischen Makrophagen. In einigen Fällen bildeten die retikuloendothelialen Zellen große Komplexe, die dann das mikroskopische Bild beherrschten, wobei sie oft voll von zelligen Einschlüssen, darunter auch Erythrocyten, waren und große Mengen Fetttröpfchen und eisenhaltigen Pigmentes enthielten (Abb. 4). Hauptsächlich in der Nähe von nekrotischen Abscessen sah ich Spiroch. Oberm., die meistens Involutionsformen darstellten.

Was also die Milz anbetrifft, so weist sie bei TR. folgende Veränderungen auf: starke Hyperämie, Blutergüsse, ausgedehnte Nekrosen und nekrotische Abscesse, Mobilisierung des reticulo-endothelialen Apparates mit seiner äußerst lebhaften phagocytären Tätigkeit, mäßige Granulo- und Erythropoëse, Bildung von Plasmazellen und schließlich das Eindringen der Spiroch. Oberm.

Die Lymphknoten.

Sechsmal unter 10 meiner Fälle fand ich vergrößerte mesenteriale und retroperitoneale Lymphknoten, deren mikroskopische Untersuchung beträchtliche Störung der normalen Scheidung in Rinderschicht und Mark zeigte, so daß diese ziemlich regellos strangartig durcheinander zogen. In besonders akuten Fällen waren die Lymphknoten stark hyperämisch, ödematös, mit kleinen nekrotischen Abschnitten und erweiterten lymphatischen Sinus, welche voll von hypertrophischen, phagocytierenden Endothelzellen waren. Auch Lymphocyten und Erythrocyten fanden sich drin. Außerdem sah ich in den Lymphknoten noch Plasmazellen, Granulocyten (Myelocyten mit neutrophiler Körnung) und große Mengen von Makrophagen. Man sah auch Zellen, die so stark degeneriert waren, daß ihre Identifizierung nicht mehr möglich war.

Als wesentlichste Veränderungen der Lymphknoten bei TR. sind also die Mobilisierung der Elemente des reticulo-endothelialen Apparates, ausgedehnte Zellnekrosen und mäßige Granulopoese zu nennen.

Die Nebennieren.

In den Nebennieren, außer ziemlich starker Hyperämie beider Schichten, war besonders die Entwicklung des myeloischen Gewebes auffallend, das in Form von verschieden großen Herden die ganze Drüse, hauptsächlich aber die Marksubstanz, speziell in der Nähe der Rindenschicht, durchsetzten. Dieses Gewebe, das vorzüglich sich im Inneren der Capillaren ansammelt, besteht aus Hämocytoblasten, Granulocyten in verschiedenen Stadien der Entwicklung, lymphocytenähnlichen und Plasmazellen. Außerdem sah ich homogene, kugelförmige Gebilde, die sich mit Eosin rosa färbten. Die Mobilisierung der reticulo-endothelialen Zellen trat auch hier scharf hervor. Spiroch. Oberm. fanden sich ebenfalls, und zwar mehr in der Marksubstanz. In den Nebennieren bei TR. haben wir also die Entwicklung des myeloischen Gewebes und Mobilisierung des reticulo-endothelialen Apparates vor uns.

Fassen wir nun die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen, so können wir sagen, daß bei TR. sowohl im Knochenmark wie auch in der Milz, Lymphknoten und Nebennieren außer Hyperämie und Blutaustritten sich noch regressive und progressiven Prozesse entwickeln.

Regressive Veränderungen bestehen entweder in den Befallensein einzelner Zellen in Form von Nekrobiose der Kerne (Karyolyse, Karyorrhexis, Pyknose) und vollständiger Zellnekrose, oder in mehrfachen herdförmigen Veränderungen (nekrotische Herde) ohne Reaktion (Knochenmark, Lymphknoten) resp. solcher mit deutlicher Reaktion (Milz) seitens des umgebenden Gewebes (Fibrinausfällung und Ansammlung von Erythrocyten). Nekrotische Herde sind besonders zahlreich in der Milz, wo sie, öfters mit ebenfalls nekrotischen Abscessen zusammen, bloß durch dünne Schichten der roten Pulpa voneinander getrennt, das ganze Organ durchsetzen.

Was nun die Veränderungen progressiven Charakters anbelangt, so bestehen sie in der Entwicklung des myeloischen Gewebes, die besonders energisch im Knochenmark vor sich geht. Die Mutterzellen (Hämocytoblasten) vermehren sich ganz beträchtlich und beteiligen sich dann in der Granulo- und Erythropoese. Dabei sind die Veränderungen je nach der Krankheitsdauer verschieden, und zwar: in rasch tödlich verlaufenden Fällen herrschen unreife, einkernige, vom Typus der Hämocytoblasten, Zellformen vor. Sonst, d. h. wenn der Tod erst nach mehreren Anfällen erfolgt, sind die Mutterzellen schon so weit entwickelt, daß wir reifere Stadien sehen.

Die Milz reagiert ebenfalls mit erhöhter Granulo- und Erythropoese. Trotzdem daß ausgedehnte Nekrosen oft das mikroskopische Bild nicht unbedeutend entstellen, konnte man in der Entwicklung verschiedener Zellformen in der Milz und Knochenmark doch eine gewisse Übereinstimmung wahrnehmen.

Was die Lymphknoten anbetrifft, so äußerte sich hier die myeloische Reaktion in der Entwicklung einer geringen Anzahl von Granulocyten. In den Nebennieren wird unsere Aufmerksamkeit vor allem auf das myeloische Gewebe gelenkt, das normalerweise, wie bekannt, hier überhaupt nicht vorkommt. Diese Gewebeart wird hauptsächlich durch Hämocytoblasten und verschiedene Entwicklungsstadien von Granulocyten vertreten.

Was nun die Herkunft des myeloischen Gewebes anbelangt, so gibt es gewisse Anhaltspunkte, die für genetischen Zusammenhang mit dem Endothel der Haargefäße der Nebennieren sprechen. An verschiedenen Stellen der Nebennieren, besonders aber dort, wo sich das myeloische Gewebe entwickelt, vergrößern sich die Endothelzellen, ihr Leib wird ausgesprochen basophil, der Kern blaß, die ganze Zelle rundet sich ab und gewinnt dadurch volle morphologische Ähnlichkeit mit den, ebenfalls hier vorkommenden, großen Lymphocyten oder Hämocytoblasten. Eben diese letzteren stellen das Ausgangsmaterial dar, das auf dem Wege weiterer Entwicklung das myeloische Gewebe bildet. Die experimentelle Stütze dieser Auffassung ist bereits von *Ssyssojew* in seiner Abhandlung über isolierte Hämatopoese in den Nebennieren bei deren aseptischen Entzündung geschaffen worden.

Außer einer lokalen Entstehung der myeloischen Bestandteile ist auch ihre Einwanderung aus anderen Organen des blutbildenden Apparates durchaus nicht ausgeschlossen.

Weiter müssen noch erwähnt werden die bedeutenden Veränderungen im reticulo-endothelialen Apparate, welche hauptsächlich in der Hypertrophie der Zellen und Bildung von Makrophagen bestehen. Wir sehen also, daß im Kampfe des Organismus gegen Infektion der ganze Zellbestand der von mir untersuchten Organe in zwei Richtungen reagiert. Erstens werden durch die Infektion einige Zellarten, besonders kleine Lymphocyten und zum Teil auch Erythrocyten, zugrunde gerichtet. Zweitens, als Antwort auf die Infektion, sehen wir starke Vermehrung und gesteigerte Tätigkeit anderer Zellformen, zu denen in erster Linie die reticulo-endothelialen Zellen gerechnet werden müssen. Diese Zellen funktionieren, wenn sie einmal aus dem physiologischen Gleichgewicht gebracht sind, einerseits als Makrophagen sehr stark, andererseits stellen sie, zu vielgestaltigkernigen Leukocyten differenziert, zusammen mit den Makrophagen die Hauptabwehrstätten des Körpers im Kampfe gegen die Krankheitserreger und deren Gifte dar.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Ponjick*, Anatomische Studien über *T. recurrens*. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **60**. 1874. — ²⁾ *Lubimoff, N.*, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Typhus biliosus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.

98. 1884. — ³⁾ *Puschkareff*, Zur pathologischen Anatomie des Febris recurrens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **113.** 1888. — ⁴⁾ *Nikiforoff*, Zur pathologischen Histologie der Milz bei Recurrens. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **12.** 1893. — ⁵⁾ *Rabinowitsch*, Zur pathologischen Anatomie der Febris recurrens. Münch. med. Wochenschr. 1908. — ⁶⁾ *Rabinowitsch*, Über die Spirochaeta pallida und Spirillen Oberm., ihre intracelluläre Lagerung und deren Bedeutung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **198.** 1909. — ⁷⁾ *Bystrow*, Zur Morphologie der Milz bei T. recurrens. Ber. d. russ. pathol.-anat. Kongresses 1924. (Russisch.) — ⁸⁾ *Kritsch* und *Sidoroff*, Zur Histologie der Milz bei akuten Infektionen. Ebenda. — ⁹⁾ *Ssyssojew*, Blutbildende Funktion der Nebennieren. Neu. chir. Arch. 1924, Nr. 22/23. (Russisch.) — ¹⁰⁾ *Lambin*, L'état actuel de l'hématologie morphologique.
