

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln.
Direktor: Prof. Dr. A. Dietrich.)

Die reaktiven Veränderungen des Knochenmarkes bei septischen Erkrankungen.

Von

Dr. Karl I. Anselmino.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Juni 1926.)

Die experimentellen Untersuchungen der letzten Jahre über die parenteralen Verdauungsvorgänge und über die damit in engster Beziehung stehenden mesenchymalen Resorptions- und Abwehrleistungen, Untersuchungen, die, ausgehend von den Studien *Goldmanns* über die Vitalfärbung und der Zusammenfassung des retikulo-endothelialen Stoffwechselapparates durch *Aschoff* und seine Mitarbeiter, sich besonders an die Namen von *Kuczynski*, *Siegmund* und *Oeller* knüpfen, haben uns zu neuen Gesichtspunkten für die Deutung der Organveränderungen bei den Infektionskrankheiten geführt.

Die septischen Erkrankungen im weitesten Sinne, die uns hier in erster Linie interessieren, hat Dietrich dann in einem Referate auf dem Internisten-Kongreß 1925 einer zusammenfassenden Besprechung unterzogen und dargelegt, wie diese neuen Anschauungen nicht nur für die pathologische Anatomie, sondern auch für die klinische Beurteilung der Krankheitserscheinungen Verständnis zu erschließen geeignet seien.

Während wir früher in dem rein mechanischen Moment des in den Kreislauf Gelangens und Verschleppptwerdens der Erreger und ihrer Art, Menge und Virulenz die Hauptmomente der Krankheitsentstehung und des Krankheitsablaufs zu sehen gewohnt waren, haben uns die oben angeführten Untersuchungen gelehrt, daß ein nicht weniger wichtiger Faktor die Reaktionsmöglichkeit des betroffenen Organismus ist, und zwar ist dafür in erster Linie maßgebend der Zustand des „aktiven mesenchymalen Gewebes“ (*Siegmund*), unter dem wieder besondere Beachtung der eigentliche retikulo-endotheliale Apparat verdient. *Siegmund* konnte im Experiment nachweisen, wie sich unter dem Einfluß der aktiven und passiven Immunisierung erhebliche Leistungssteigerungen der Gefäßwandzellen erzwingen lassen, die sich nicht nur in einer viel

rascheren Aufnahme und Verarbeitung der eingebrachten Keime zu erkennen geben, sondern auch in einer räumlichen Ausdehnung des resorptiv tätigen Zellapparates ihren Ausdruck finden, indem nun Endothelien in Gefäßprovinzen an den Aufsaugungsprozessen teilnehmen, die sonst resorptiv nicht tätig sind (Lunge, Haut, Endokard, Venen). Weiter zeigten er und *Oeller*, daß mit diesen cellulären Leistungssteigerungen auch Vorgänge in den Flüssigkeiten Hand in Hand gehen, die zu Agglutination und Bakteriolyse führen und damit zu Überschwemmung des Körpers mit resorptionsbedürftigen Zerfallstoffen, deren Aufsaugung ebenfalls durch die Gefäßwandzellen erfolgt und zu erheblichen Zellneubildungen des adventitiellen und endothelialen Gewebes führt, die sich an Orten gesteigerter resorptiver Leistungen finden.

Aber diese Reaktion ist nicht immer da. Sie ist kein von selbst eintretender Vorgang, wie *Oeller* ausführt, der jedem Reize folgt. Vielmehr setzt sie besondere Reaktionsfähigkeit des Organismus voraus. Sie kann überhaupt fehlen bei einer vorhergegangenen Schädigung des resorptiven Apparates, sei es durch Krankheiten, Hunger, Vergiftung (im Versuch bei Benzol-, Thorium-X-Vergiftung), Bestrahlung oder Blockierung. *Siegmund* weist ferner auf die enge Abhängigkeit der Aufsaugungsleistung vom Gesamtstoffwechsel hin und ihre Beeinflussung in Schwangerschaft, Säuglings- und Greisenalter und bei Stoffwechselkrankheiten. Auch die konstitutionelle Beschaffenheit der Gefäßwandzellen spielt hier eine Rolle.

Auf Grund dieser Untersuchungen versuchte dann *Dietrich*, eine Stufenfolge der morphologischen Ausdrucksform der jeweiligen Reaktionslage aufzustellen, wobei sich die Reaktionslage zusammensetzt aus der Wirksamkeit des Erregers, der Empfindlichkeit des cellulären Apparates und dem zeitlichen Stande der Verarbeitung.

Die anergische Reaktionslage ist nach ihm gekennzeichnet durch das Fehlen oder die Geringfügigkeit aller anatomischen Veränderungen — reaktionsloser Gewebsuntergang ist die Folge.

Die Veränderungen bei normaler oder erhöhter Widerstandsfähigkeit bestehen zunächst in einer leukocyitären Reaktion, die zu Leukocytenanhäufungen (Leukocyten im Sinne von Granulierten) in Leber- und Milzgefäßen, zu Vergrößerung und Ablösung von Gefäßendothelien führt. Auch die Milzpulpa beteiligt sich an diesen Vorgängen.

Bei höherer „Immunisierung“ geht diese leukocytäre Reaktion über in eine vorwiegend monocytäre. Unter Zurücktreten der Granulocyten in Blut- und Geweben kommt es zu lymphoiden und plasmacellulären Wucherungen, vor allem aber zur Ausdehnung der cellulären Reaktion auf Gefäßgebiete und Gewebe, die am unvorbereiteten Organismus nicht beteiligt sind, zu dadurch bedingten Reaktionsformen und Lokalisationen, ein Vorgang, wie wir ihn im Versuch nur am hoch-

immunisierten Organismus sehen, und als deren Prototyp in der menschlichen Pathologie wir nach den Untersuchungen von *Kuczynski* und *Wolff*, sowie *Siegmund* die Sepsis lenta betrachten. Für Einzelheiten muß ich hier auf die Ausführungen von *Dietrich* verweisen.

Während aber Leber, Milz, Lunge und Nieren, Gehirn und Hautgefäße in dieser Richtung eingehend untersucht wurden, blieb das Knochenmark weniger bei all diesen Untersuchungen beachtet, ob schon seine Stellung im Rahmen des retikulo-endothelialen Apparates seine Beteiligung wichtig erscheinen läßt. Der Hauptgrund dafür liegt wohl in der Schwierigkeit der technischen Behandlung und der Beurteilung von Knochenmarksbildern nach rein morphologischen Gesichtspunkten, die es ja überhaupt verhindert hat, daß in der Pathologie diesem Organe die ihm gebührende Beachtung geschenkt wurde. Mängel dieser Art haften naturgemäß auch dieser Arbeit an.

Von Arbeiten über die Beteiligung des Knochenmarks an Infektionen erwähne ich hier nur die von *E. Fränkel* und seinem Schüler *Hartwich*. Die Arbeiten von *Fränkel* haben uns grundlegende Erkenntnisse für die Beteiligung des Knochenmarks bei allen Infektionen vermittelt; es tut ihrer Bedeutung keinen Abbruch, daß sie unter der ihre Zeit beherrschenden Idee der mechanischen, hauptsächlich embolischen Keimverschleppung stehen, die es dem blinden Zufall überläßt, wo ein solcher Embolus resp. Keim hingerät, und welche Veränderungen er setzt. Unter diesem Gesichtspunkt erklärte man sich die Bildung von Typhusknötchen, von Abscessen, Zellinfiltraten, Nekrosen usw. wie in anderen Organen so auch im Knochenmark. Die Untersuchungen, die ich eingangs anführte, aber lehren uns die Entstehung dieser Veränderungen auf Grund aktiver Beteiligung des Gewebes durch gesteigerte resorptive Tätigkeit, die erfolgreich oder auch erfolglos ist. Danach richtet sich dann auch der morphologische Ausdruck: ob es überhaupt zu Veränderungen kommt und ob sie wuchernder, exsudativer oder nekrotisierender Art sind.

Natürlich wird auch das Verhalten des Blutes von diesen Vorgängen wesentlich beeinflusst. Ihr bekanntester Ausdruck ist die Veränderung des peripheren Blutbildes. Die hämatologische Literatur ist ja reich an solchen Arbeiten, besonders auch seit der Entdeckung der neutrophilen Kernverschiebung durch *Arneth*, neben dessen Arbeiten ich die von *Schilling* anführe, der noch letzthin eine ausgezeichnete Zusammenfassung unserer Kenntnisse hierüber gegeben hat.

Es mußte daher von besonderer Bedeutung sein, das morphologische Verhalten dieses so wichtigen Organes nach den eingangs geschilderten Gesichtspunkten zu untersuchen.

Die Untersuchungen erfolgten an Präparaten von ca. 35 menschlichen Leichen aller Lebensalter, die an akuten und chronischen Infektionen, insbesondere sep-

tischen Erkrankungen gestorben waren. Daneben verdankte ich Herrn Prof. *Dietrich* die Möglichkeit, das Knochenmark von ca. 40 Kaninchen zu untersuchen, die Herr Prof. *Dietrich* im Laufe seiner Untersuchungen über Thrombose und Endokarditis unter die mannigfaltigsten Infektionsbedingungen brachte und die daher für diese Arbeit zur Untersuchung sehr geeignet waren.

Präparate wurden angefertigt von Leber, Milz und Wirbelmark resp. bei den Tieren vom Femurmark. An Milz und Leber wurden die Veränderungen an 15 μ dicken Gefrierschnitten studiert, die mit Hämatoxylin-Eosin und nach *Giemsa* gefärbt waren und bei denen die Oxydasereaktion angestellt worden war. Vom Knochenmark wurden nach Entkalkung 5 μ dicke Paraffinschnitte nach *Giemsa*, nach *Pappenheim* und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Tupfpräparate (nach *Schilling*) und Ausstriche erwiesen sich als ungeeignet, da es auf die Übersicht des ganzen Gewebsaufbaues, nicht auf die einzelnen Zellformen ankam. Unter der Voraussetzung genügend frischer Fixierung und schonender Entkalkung, wozu ich die Heidenhainsche Susalösung benutzte, gelang es, einwandfreie Schnittpräparate zu erhalten.

In der Einteilung der verschiedenen Gewebsveränderungen in solche bei verminderter, erhöhter und erschöpfter Reaktionsfähigkeit folge ich dem Bericht von *Dietrich*; diese Einteilung macht es leicht, die anfangs so ungeheuer vielgestaltigen und verwirrenden Bilder zwanglos einzuordnen. Dabei erwies es sich als nötig, die Veränderungen bei erhöhter Reaktionsfähigkeit wieder zu teilen in solche bei vorwiegend leukocy-tärer und bei vorwiegend monocytärer Reaktionsart.



Abb. 1. Normales Knochenmark. Obd. 57/26. Komp. Ok. 4. Imm. $\frac{1}{7}$.

I. Veränderungen bei verminderter Reaktionsfähigkeit.

Als Kennzeichen dieser Gruppe beschreibt *Dietrich* das Fehlen oder die Geringfügigkeit aller reaktiven Veränderungen in einem primär oder sekundär herabgesetzt reaktionsfähigen Organismus. Reaktionsloser Gewebsuntergang kennzeichnet sowohl die Eingangspforte der Infektion als auch die Lokalisation der Erreger in den Organen. Es entsteht das Bild der Sepsis in seiner ursprünglichsten Bedeutung.

Fälle schrankenloser, akutester Sepsis bei vorher gesunden Personen, wie sie nach Verletzungen oder im Wochenbett vorkommen, standen mir nicht zur Verfügung. Die Fälle, die ich untersuchen konnte, betrafen vielmehr aplastische Veränderungen des Knochenmarks auf dem Boden

unbekannter Störungen. Eine durch die mangelhafte Abwehrbereitschaft erst möglich gewordene Infektion hatte in schnellem Verfall zum Tode geführt. Besonders ausgeprägt war dieses Bild bei einem 5½-jährigen Mädchen, das klinisch und anatomisch die Erscheinungen einer gangräneszierenden Tonsillitis mit ausgedehnten Blutungen an Haut, Schleimhäuten und serösen Häuten geboten hatte, ohne daß von einer vorangegangenen Erkrankung etwas bekannt war. Die Leber zeigt schwere toxische Schädigungen: Lockerung der Zellbalken und schlechte Färbbarkeit im Gebiete der Zentralvene; die Kupfferschen Sternzellen

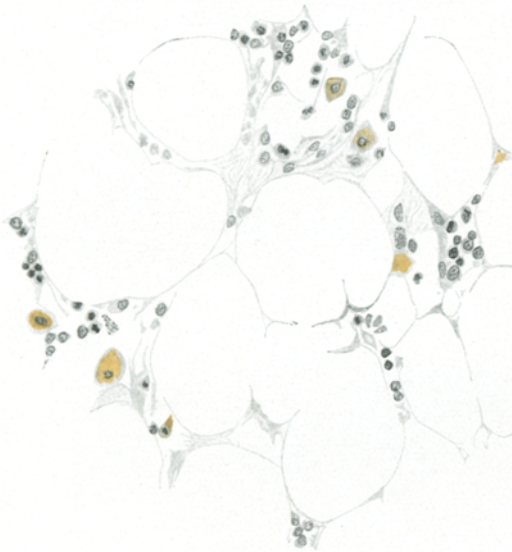


Abb. 2. Reaktionsloses aplastisches Knochenmark. Gangränöse Tonsillitis. 812/25. Komp. Ok. 4. Imm. 1/7.

sind nicht merklich vermehrt oder vergrößert, dagegen beweist reichlicher Kernuntergang in ihnen ihr Unterliegen bei der Erfüllung ihrer resorptiven Aufgabe. Nur vereinzelt ist Phagocytose von Zellen durch sie zu sehen. In den Gefäßen befinden sich nur spärliche polynucleäre Zellen, dagegen häufiger mononucleäre, oxydase-negative. Die Milz, die makroskopisch geschwollen erschien, bietet mikroskopisch nur geringfügige Veränderungen. Sie ist im ganzen mäßig zellreich. Die

wenigen vorhandenen Follikel sind nur kümmerlich entwickelt, in ihrem Zentrum finden sich vereinzelte Nekrosen, wie wir sie besonders bei toxischer Schädigung zu sehen gewohnt sind (Diphtherie). Auch zahlreiche Pulpazellen zeigen Kernuntergang, andere bieten das Bild reichlicher Hämosiderinablagerung, obschon von einer Phagocytose von roten Blutzellen, aber auch von farblosen nichts zu sehen ist. Der Blutuntergang scheint also hauptsächlich intravasal erfolgt zu sein. In den Sinus zeigen sich reichlich poly- und mononucleäre Zellen.

Das Knochenmark bietet demgegenüber die stärksten Veränderungen (Abb. 2): Ein äußerst zellarmes Mark mit weitmaschigem Reticulum, in dessen Knoten kleine kümmerliche Zellen, vorwiegend neutrophile, liegen, an denen sich massenhafte regressive Kernveränderungen zeigen (Klumpungen, Kernverdichtung ohne Segmentierung, aber auch neutro-

phile Zellen mit mehreren kleinen, kompakten Kernen, die offenbar durch Einreißen der fädigen Segmentverbindung entstanden sind oder Karyorrhesis darstellen). Die Erythropoëse ist außerordentlich gering: Also ältere Aplasie und frische regressive Veränderungen.

Megakaryocyten habe ich nicht gefunden. Nachdem sich inzwischen die Wrigthsche Theorie der Thrombocytenbildung aus abgeschnürtem Megakaryocytenprotoplasma fast allgemeine Anerkennung verschafft hat, muß dem Verhalten der Riesenzellen bei den verschiedenen Formen der hämorrhagischen Diathese, wie *Frank* sie aufgestellt hat, Bedeutung zuerkannt werden. Insofern ist es bemerkenswert, daß sich in diesem Falle, der mit starken Blutungen an Haut, Schleimhäuten und serösen Häuten einherging, keine Riesenzellen im Knochenmark finden ließen. Der Grund für den Blutplättchenmangel ist also, in Fällen der bösartigen, symptomatischen Thrombopenie (*Frank*), in einem Verschwinden der Riesenzellen zu suchen, was auch *Frank* auf Grund klinischer Blutuntersuchungen schon angenommen hatte. Auf Grund dieser Betrachtung erscheint aber auch die bösartige, symptomatische Thrombopenie in einem besonderen Verhältnis zur auslösenden Erkrankung: sie ist der Ausdruck einer anergischen Reaktionsweise. Damit erhält die alte klinische Erfahrung eine Erklärung, wonach das Auftreten von Haut- und Schleimhautblutungen als prognostisch ungünstiges Zeichen zu deuten ist.

Daß der Knochenmarksschwund nicht erst im Gefolge der letzten Erkrankung entstanden ist, sondern schon älter war, ergibt sich aus der enormen Pigmentablagerung, die teils an das Reticulum erfolgte, teils auch intracellulär gespeichert wurde, ein Ausdruck für den gesteigerten Blutuntergang, dem die Verarbeitung des freigewordenen Hämosiderins nicht zu folgen vermochte. Die Endothelien der Knochenmarkscapillaren und die Reticulumzellen scheinen stellenweise etwas vergrößert, meist sind aber auch sie ganz klein mit dichtem Kern.

Knochenmarksveränderungen in dieser Hochgradigkeit habe ich sonst nicht mehr gefunden. Dieser Fall betraf ein Individuum, bei dem irgendwelche toxischen Einflüsse, gleich ob infolge äußerer Einwirkungen oder innerer Stoffwechselstörungen, das Knochenmark zum Schwund gebracht haben, so daß es der nachfolgenden Infektion (Tonsillitis) keine Reaktion entgegenstellen konnte. Ähnliches sahen wir im Tierversuch bei Benzol- oder Thorium X-Vergiftung. Solche Veränderungen sind auch von *Isaak* und *Möckel* beschrieben bei experimenteller Saponinvergiftung, wobei sie das Mark völlig zellos und verödet fanden; ähnliche Befunde hatte *Hirschfeld* nach Behandlung mit Typhustoxin.

II. Veränderungen bei erhöhter Reaktionsfähigkeit.

Mit ganz anderen Veränderungen reagiert ein widerstandsfähiger Organismus, der von einer septischen Erkrankung ergriffen wird.

Unter diese Kategorie fallen die meisten meiner Fälle. Wie schon angeführt, erwies sich hier eine Einteilung in vorwiegend leukocytaire und vorwiegend monocytäre Reaktionsweise als zweckmäßig.

a) *Leukocytaire Reaktion des Knochenmarks.*

Bei der leukocytaeren Reaktion kommt es in Leber und Milz zu typischen Veränderungen. Starke Leukocytenanhäufungen in Lebercapillaren und Milzsinus, klinisch mitunter als Leukopenie imponierend (vgl. die Gräffsche Verteilungsleukocytose), verbinden sich mit lebhafter Wucherung und Vergrößerung der Retikulo-Endothelien, womit *Siegmund* im Versuch Granulocytenbildung über hämatoblastische Stamm-

formen wahrscheinlich machte. Daneben bieten aber auch häufig die Milzpulpazellen insbesondere in der Lymphknötchenrandzone Zeichen von granulocytaerer Umwandlung.

Das Knochenmark ist in solchen Fällen zellreich und engmaschig (Abb. 3). Hyperämie der Capillaren und stellenweise Blutaustritte sind häufig. Dem Leukocytenbefund in den inneren Organen entspricht hier ein ausgesprochen neutrophiles Myelocytenmark, mit den Anzeichen lebhafter Tätigkeit, wobei sich auch zahlreiche Eosinophile finden. Auf die kindlichen

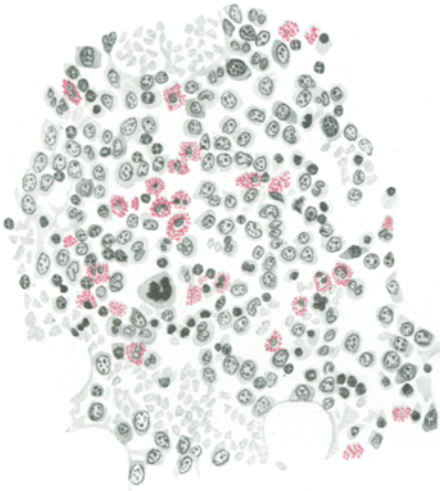


Abb. 3. Leukocytaire Reaktion. Pneumokokken-Meningitis 770/25. Komp. Ok. 4. Imm. $\frac{1}{7}$.

Fälle werde ich wegen ihres oft abweichenden Verhaltens später zu sprechen kommen. Recht zahlreich sind Mitosen in Myelocyten und Übergänge von Myelocyten in Segmentierte anzutreffen, wobei die Jugendformen vorherrschen.

Myeloblasten sind meist spärlich, doch in Fällen schwerer Infektion oft vermehrt bei gleichzeitiger Verminderung der Myelocyten und Segmentierten. Die Erythropoëse ist meist lebhaft. Die Megakaryocyten sind vermehrt, mitunter sogar recht beträchtlich. Manchmal findet man in ihnen Aufnahme von Leukocyten, jedoch längst nicht in dem Ausmaße, wie man sie bei Kaninchen antrifft, oft aber fällt auch die Protoplasmaarmut der Riesenzellen auf; dann ist der Kern stets sehr dicht. Das Verhalten der Retikulo-Endothelien und der Reticulumzellen im Knochenmark geht Hand in Hand mit dem in Leber und

Milz; ihr Zelleib ist häufig vergrößert, die Kerne sind hell, groß und haben Neigung zur Abrundung; auch in ihnen ist mitunter Phagocytose von Blutzellen, aber auch von Keimen zu beobachten.

Nicht selten findet man kleine Abscesse oder Zellinfiltrate. Sie entstehen gewöhnlich im Zusammenhang mit der Gefäßwand und entsprechen häufig ähnlichen Prozessen in anderen Organen. Wir fassen sie auf als versagende Resorptionsleistung der Gefäßwandzellen gegenüber den Erregern, die eine Leukocytenansammlung zu ihrer Bewältigung notwendig machen.

Diese Befunde erhielt ich stets bei frischen Infektionskrankheiten, bei denen die Infektion im Gegensatz zur anergischen Gruppe einen gut reagierenden Körper traf, teils solchen, die mehr den Charakter örtlicher Erkrankung mit vielleicht toxischer Allgemeinwirkung zeigten, z. B.: Appendicitis mit Peritonitis, Otitis med. mit Meningitis, ascendierender Pyelonephritis bei Prostatikern, Pneumonie mit Empyem usw., teils solchen, die eine Keimaussaat in den Körper erkennen ließen, z. B.: Puerperalsepsis und Staphylo- und Streptokokkeninfektionen.

Die Fälle von Sepsis und ähnlichen Infektionen bei Kindern verhalten sich insofern anders, als das Knochenmarksbild meist eine stärkere Verschiebung nach links aufweist bis zu ausgesprochenem Myeloblastenmark, wobei aber gleichzeitig eine entsprechende Abnahme der reiferen Bestandteile auftritt, und zwar ist diese Verschiebung um so augenscheinlicher, je jünger das Kind ist, je mehr es sich also dem Embryonalstadium nähert. Solche Befunde sind ja übereinstimmend von allen Untersuchern beschrieben worden (*Lossen* und andere). Zwar sieht man auch bei Erwachsenen manchmal eine Vermehrung der Promyelocyten und der Myeloblasten, aber doch selten in diesem Ausmaße; sie ist dann meist ein Kennzeichen stärkerer Aufbietung cellularer Leistung oder beginnender Erschöpfung.

b) *Monocytäre Reaktion des Knochenmarkes.*

In anderen Fällen tritt die septische Erkrankung in ein chronisches Stadium; dann geht mit zunehmender Immunisierung die anfänglich leukocytäre Reaktion in eine vorwiegend monocytäre über. Die Leukocyten in den Capillaren besonders von Leber und Milz verschwinden zwar nicht völlig, aber sie treten doch weitgehend zurück; die Mehrzahl der Zellen, besonders in den venösen Gefäßen besteht jetzt aus monocytären Zellen, deren Beziehungen zur Gefäßwand recht deutlich sind. Da sie meist in der Lunge zurückgehalten werden und zugrunde gehen, erscheinen sie nur spärlich in den peripheren Gefäßen. Dementsprechend ändert sich auch der histologische Organbefund.

Die Leber bietet keine übermäßig starken Veränderungen. Abgesehen von unregelmäßig auftretenden Leberzellveränderungen zeigen

nur die Sternzellen Schwellung, häufig auch Bildung von Resorptionsvakuolen, Vermehrung und Neigung zu Ablösung und Übergang ins Blut, wo sie als Monocyten erscheinen. Dagegen ist die Milz im hohen Maße verändert. Schon äußerlich fällt die mitunter ungeheure Schwellung auf. Mikroskopisch ist die Pulpa erfüllt von großen, lymphoiden Zellen mit basophilem Protoplasma, die *Siegmund* mit den Türkschen Reizformen vergleicht. Die Sinusendothelien sind groß und zeigen ebenso wie in der Leber die Sternzellen starke Neigung zu Ablösung und Übergang ins Blut, wo sie als Monocyten erscheinen, ein Vorgang, den schon *Dominici*, *Downey*, *Weidenreich* und besonders *Schilling* nachgewiesen haben.

Die Lymphknötchen sind zwar klein, aber nicht scharf umgrenzt und erheblich vermehrt. Diese Veränderungen sind als typisch besonders für die Sepsis lenta beschrieben, die wir heute als den Prototyp einer Sepsis in einem widerstandsfähigen Körper betrachten. Daneben findet sich dann noch eine räumliche Ausdehnung der Endothelreaktion (*Siegmund*) über das Gebiet des Retikulo-Endothels im engeren Sinne nach *Aschoff* auf die Endothelien der peripheren Gefäße (*Heß* und *Siegmund*), die Endothelien der Nieren (*Kuczynski*) und des Herzens (*Siegmund*, *Dietrich*).

Hand in Hand mit diesen lebhaften, reaktiven Prozessen gehen auch die Veränderungen im Knochenmark. Das Fettmark der Röhrenknochen wird wieder durch rotes Zellmark ersetzt, wobei man das Fortschreiten vom proximalen zum distalen Ende, wie es zuerst *Neumann* beschrieb, sehr schön verfolgen kann. Gleichzeitig erfährt das Mark eine ungeheuerere Verdichtung. Zelle drängt sich eng an Zelle, besonders auch in den Röhrenknochen, und im Gesamtbild herrscht der Eindruck einer starken Reaktion. Auch im feineren histologischen Bau treten dabei charakteristische Veränderungen auf, wie sie sonst nie vorkommen, so daß es dem geübten Beobachter möglich ist, aus der Markbeschaffenheit die Diagnose einer chronischen Sepsis zu stellen. Das Knochenmarksbild wird beherrscht von einer basophilen, indifferenten Zellform, die mit dem *Naegelischen* Myeloblasten große Ähnlichkeit aufweist. Da aber in der Bezeichnung Myeloblast bereits eine Festlegung im Sinne einer myeloischen Entwicklungsrichtung liegt, so möchte ich diesen Ausdruck hier vermeiden und lieber von einer indifferenten, nach jeder Richtung hin entwicklungsfähigen Stammzelle sprechen. Denn die Weiterdifferenzierung dieser Zelle in myeloisches Gewebe im weiteren Sinne erfolgt nur in geringem Maße, wohl weil der granulopoetische Reiz zurücktritt, und statt dessen kommt es vorwiegend zur Bildung monocytärer Zellrassen, ähnlich wie in der Milz.

Dementsprechend sind Myelocyten und segmentierte verhältnismäßig spärlich anzutreffen; die Megakaryocyten sind spärlich und klein. Auch die

Erythropoëse ist stärker gehemmt, insbesondere die Normoblastenbildung. Statt dessen ist überall die indifferente Stammzelle anzutreffen (Abb. 4), deren häufige Lagerung in Reihen dicht neben den Gefäßen ihre wenigstens teilweise Entstehung aus adventitiellen Zellen wahrscheinlich macht, ähnlich wie es *Borst* für die regenerative Myeloblastenbildung aus der Adventitia der Knochenmarksgefäße beschrieben hat. *Naegeli* erwähnt das häufige Vorkommen von Myeloblastenmark nach Blutungen und bei Typhus. Aber dieses unterscheidet sich nach seiner Beschreibung von unseren Bildern durch die Erhaltung des lockeren Baues, wobei nur an Stelle granulierter Zellen ungranulierte auftreten. Mir fehlen solche Beobachtungen. Immerhin ist es wahrscheinlich,

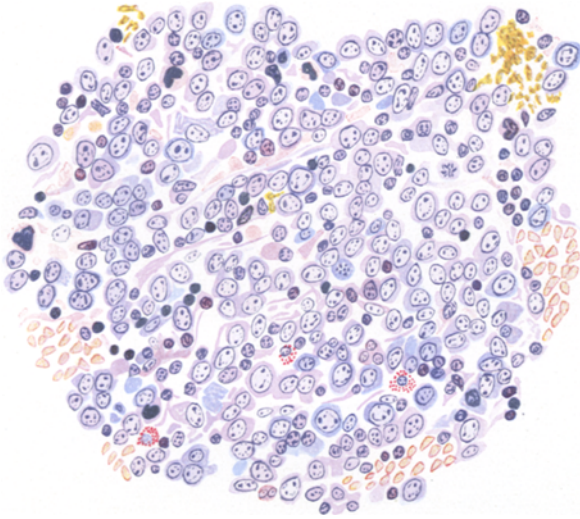


Abb. 4. Monocytaire Reaktion. Viridans-Sepsis 739/25. Komp. Ok. 4, Imm. $\frac{1}{7}$.

daß dieses Myeloblastenmark *Naegelis* eine weniger ausgeprägte Stufe zu meinen Befunden darstellt, wobei allerdings zu berücksichtigen bleibt, daß das Typhusmark lediglich auf einer toxischen Insuffizienz beruht, während es in unseren Fällen daneben auch als Zeichen der Reaktion zu ausgedehnten Zellwucherungen gekommen ist. Man könnte vielleicht die Annahme von *Weidenreich*, die er zur Erklärung der Exsudatzellbildung machte, hier anwenden, daß nämlich bei fortgesetztem resp. bestimmtem Reiz die Reaktion der Blutzellen erlischt resp. stark zurücktritt und dafür monocytäre Zellen gebildet werden.

In dieser reinen Form ist die Markveränderung aber nur anzutreffen bei Fehlen interkurrenter Krankheiten; bei Hinzutritt etwa einer Pneumonie wird die Granulopoëse wieder reichlicher und kann dann das typische Bild verwischen.

Auch die Reticuloendothelien der Knochenmarkscapillaren sind vergrößert, basophil, zeigen Resorptionsvakuolen und Neigung zur Ablösung und Übergang ins Blut, wo sie ebenfalls als Monocyten in Erscheinung treten.

c) Erschöpfung der Reaktionsfähigkeit.

Oft geht eine anfänglich gute Reaktion in Erschöpfung über. Ich sah dieses nach vorangegangenen leukocytären Stadium und will hier die Verhältnisse beschreiben, die ich an 2 Fällen beobachtete.

Zunächst ein 19jähriges Mädchen, das wegen einer Myelitis im Halsmark in klinischer Behandlung stand, und bei der ein ausgedehnter Decubitus an Gesäß, Rücken und Fersen Ausgangspunkt für ein Erysipel mit anschließender Sepsis wurde. Zwar finden sich in Milz und Leber reichliche Leukocytenanhäufungen in den Gefäßen und auch Mononucleäre; das periportale Gewebe der Leber ist vermehrt und dringt von der Peripherie in die Läppchen ein. Die Kupfferschen Sternzellen sind zahlreicher und größer, und es findet sich Phagocytose von Zellen und Kokken in Leber- und Milzendothelien. Aber neben diesen Wucherungserscheinungen finden sich auch zahlreiche regressive: Nekrosen und Lockerung des Zellgefüges besonders der Leber, Zellarmut der Milz mit Lockerung des Reticulums und Knochenmarksveränderungen. Die feineren Milzgefäße enthalten zahlreiche Gefäßthromben, die unter Umständen auch als Zeichen versagender Abwehrleistung aufzufassen sind.

Den eigenartigsten Befund bietet wieder das Knochenmark. Im ganzen macht es einen, ich möchte sagen ausgekämmten Eindruck: ein Mark mit verdichtetem Reticulum, in dem aber die zelligen Bestandteile recht spärlich vertreten sind, so daß zwischen den einzelnen Zellen große Lücken klaffen, von denen man den unbedingten Eindruck hat, daß sie einmal mit Zellen ausgefüllt waren. *Yamamoto* hat bereits auf die agonale Ausschwemmung von Knochenmarkszellen hingewiesen und ihr eine erhebliche Bedeutung in allen Fällen beigelegt. Ich glaube aber nicht, daß mit dieser Erklärung im vorliegenden Falle auszukommen ist oder etwa mit der trophischen Störung durch die Myelitis; vielmehr müssen hier besondere Verhältnisse vorgelegen haben. Ich möchte in diesem Falle vielmehr einen ähnlichen Prozeß verantwortlich machen, wie ihn *Dietrich* an der Milz als Lockerung des Reticulums mit Verminderung des Zellgehaltes beschrieben hat, die auch dieser Fall aufweist. Auch *Holler* hat schon für die pathologischen Leukocytosen eine Lockerung der die Zellen verbindenden Kittsubstanz durch proteolytische Vorgänge angenommen.

Ein solches Mark muß natürlich schon im Leben mit einer gesteigerten Ausschwemmung seiner zelligen Bestandteile reagiert haben, während gleichzeitig die Neubildung insbesondere reifer Zellformen durch

die bestehende Schädigung gehemmt ist. So findet sich auch in diesem Falle im ganzen ein promyelocytärer bis myeloblastischer Typus. Bemerkenswert sind zahlreiche Nekrosen mit zentralen Bakterienhaufen; diese Haufen verdanken zwar postmortaler Vermehrung ihre Entstehung; aber immerhin beweist ihre Anwesenheit doch, worauf schon *Dietrich* und *Siegmund* hinweisen, daß ungeschädigte Keime hier weilten, ein Zeichen für die erschöpfte Abwehrfähigkeit des Organismus, der schon nicht mehr mit Leukocytenansammlungen und Absceßbildung reagierte, sondern uns im Stadium der Septicämie entgegentritt. Die Riesenzellen sind zahlreich, aber klein und protoplasmaarm und lassen selten Phagocytose erkennen.

Auch die Erythropoëse ist mäßig. In den Reticuloendothelien, die weder vergrößert noch vermehrt sind, entdeckt man häufig Phagocytose von Kokken und sieht eine recht reichliche Pigmentablagerung, der vielleicht die gesteigerte Phagocytose von Blutkörperchen in der Milz entspricht.

Einen ähnlichen Fall schließe ich hier an: ein 19jähriges Mädchen, das im Anschluß an eine Appendicitis eine abgekapselte Peritonitis mit Durchwanderung in die rechte Pleurahöhle, mit Eiterherd im Os pubis, multiplen Abscessen in Haut- und inneren Organen und mit Endocarditis bekam. Auch hier beherrscht in Milz und Leber die lebhaft Wucherung der Reticuloendothelien das Bild mit Phagocytose von Leukocyten und roten Blutkörperchen. In den Lebergefäßen trifft man allerdings nur wenige Leukocyten, da die Gefäße sehr eng sind; dagegen ist in den Milzsinus eine lebhaft Leukocytose zu beobachten unter gleichzeitiger Vermehrung der monocytären Gebilde, besonders um die Follikel. Gleichzeitig sind die Pulpazellen vermehrt, und auch die Lymphknötchen sind zahlreicher und größer, bilden aber keine Funktionszentren. Die reichliche Blutpigmentablagerung läßt auf starken Erythrocytenuntergang schließen.

Das Knochenmark ähnelt im Gesamteindruck dem eben beschriebenen (Abb. 5). Auch hier besteht wieder eine Lockerung des Reticulums mit weiten Maschen und Zellarmut, die den Eindruck einer überstürzten Ausschwemmung hervorrufen. Doch ist es stellenweise noch etwas dichter, und hinsichtlich der Zellart erstreckt sich die Verschiebung nicht soweit nach links; neben vielen Myelocyten finden sich auch zahlreiche Promyelocyten, während die Myeloblasten zwar vermehrt sind, aber demgegenüber doch zurücktreten. Segmentierte sah ich nicht. Die Riesenzellen, reichlich anzutreffen, haben wieder, wie eben, meist einen ganz schmalen Protoplasmasaum und durchschnittlich dichten Kern. Doch kommen auch große Zellen mit hellerem Kern vor, in denen dann manchmal Phagocytose von Leukocyten anzutreffen ist. Die Erythropoëse ist nur wenig beeinträchtigt. Die Reticuloendo-

thelien sind entsprechend den Reticuloendothelien in Milz und Leber vermehrt mit Neigung zur Abrundung und oft reichlicher Blutpigment-speicherung.

Das Charakteristische dieser beiden Fälle ist die morphologisch erfaßbare Erschöpfung der Abwehrleistung des Organismus. Anfangs besteht eine gute Abwehr gegen die eingedrungene Schädlichkeit, kenntlich an der leukocytären Reaktion, der Wucherung der Reticuloendothelien und der Markverdichtung; aber unter dem Einfluß der vorausgegangenen Schädigung und der Schwere der Infektion kommt es bald zu einer Erschöpfung der reaktiven Leistung; die Erkrankung tritt in ein pyämisches resp. septicämisches Stadium; die Erschöpfung

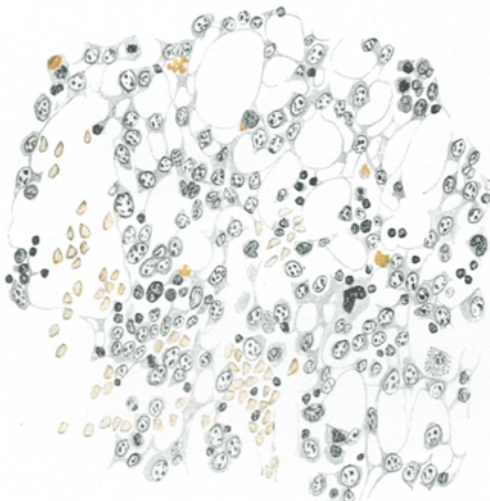


Abb. 5. Erschöpfte Reaktion. Appendicitis-Sepsis 859/25.
Komp. Ok. 4, Imm. $\frac{1}{1}$.

ist am Knochenmark sichtbar an der Lokierung des Reticulums, der vermehrten Zellausschwemmung ohne entsprechende Neubildung, dem Fehlen der gereiften Formen und dem vermehrten Auftreten von Promyelocyten und Myeloblasten und dem Vorkommen von Nekrosen. Die Riesenzellen, zwar vermehrt, zeigen nur geringe Phagocytose, Verkleinerung des Protoplasmas und Verdichtung des Kernes. Auch ihr Verhalten stimmt mit dem der übrigen Bestandteile überein.

Das Knochenmark bildet also auch hier wieder ein feines Barometer. Denn während im 2. Fall z. B. in Leber und Milz noch kaum ein Nachlassen der reaktiven Leistung zu erkennen ist und nur die Absceßbildung darauf hinweist, zeigt das Knochenmark dies schon in deutlicher Weise.

Ähnliche Erschöpfungsbilder nach monocytärer Reaktion zu beobachten, hatte ich keine Gelegenheit. Es besteht aber wohl kein Zweifel, daß auch solche Bilder vorkommen können.

Tierversuche.

Die Knochenmarksbilder, die ich von Kaninchenpräparaten erhielt, entsprechen völlig den menschlichen Bildern bei leukocytärer und monocytärer Reaktionsform und bei Erschöpfung und bestätigen vollständig

die eben dargelegten Untersuchungen. Dabei sind die monocytären Formen verhältnismäßig häufig, da es sich meist um hochimmunisierte Tiere handelte; es ist sehr instruktiv zu beobachten, wie bei geringgradiger Immunisierung stets eine leukocytaire Reaktion vorherrscht, die bei hochgetriebener, (die Tiere erhielten bis zu 25 Bakterieneinspritzungen in größerem Abstand), in eine vorwiegend monocytäre übergeht, bis auch die Hauptmaße der Zellen im stark verdichteten Knochenmark aus basophilen, monocytären Zellen besteht, in völliger Übereinstimmung mit den eben beschriebenen Fällen von menschlicher chronischer Sepsis.

Als besonders eindrucksvolles Beispiel möchte ich hier eine Reihe (Nr. 13) herausgreifen. Von 3 Tieren erhielten das erste und zweite (13a und 13b) je 9 intraperitoneale Einspritzungen einer steigenden Menge (bis zu einer Öse) einer 24stündigen Agarkultur von *Staphyloc. pyog. aureus*, und zwar in Abständen von 4 Tagen. Die Vorbehandlung dauerte bei beiden Tieren ca. 5 Wochen. Dann bekam 13a noch eine Öse subcutan, 13b eine Öse in die Blutadern, während gleichzeitig zu anderweitigen Versuchen die Vena jugul. unterbunden wurde. Nach 3 Tagen wurden beide Tiere getötet; sie boten geringe endokarditische Veränderungen der Mitralis, keine Absceßbildung in den Organen.

Das Knochenmark zeigt in beiden Fällen einen ausgesprochenen leukocyitären Charakter: ein verdichtetes, engmaschiges, pseudoeosinophiles Zellmark, dessen Hauptanteil von segmentierten und Myelocyten geliefert wird. Bei 13b sind die Zellformen im allgemeinen etwas jünger, so daß meist Myelocyten, teils in lebhafter Mitose begriffen, angetroffen werden. Die Riesenzellen sind außerordentlich vermehrt. Auch das Verhalten der inneren Organe (Leber, Milz) entspricht der leukocyitären Reaktionslage.

Das 3. Tier der Serie (13c), mit dessen Behandlung gleichzeitig mit 13a und 13b begonnen wurde, erhielt vor der Unterbindung der Vena jugul. im ganzen 18 Einspritzungen in die Bauchhöhle derselben Agarkultur in 4 tägigen Abstand, sowie nachher noch 3 intravenöse Einspritzungen in 7—8 tägigem Intervall. 2 Tage nach der letzten Injektion wurde das Tier getötet, nachdem seit Beginn des Versuches nicht ganz 4 Monate verflossen waren.

Hier ergibt die Untersuchung des Knochenmarkes einen stark monocytären Einschlag und weiter entsprechende typische Veränderungen an den inneren Organen, darunter eine polypöse Endokarditis der Mitralis. Das sehr dichte Zellmark führt verhältnismäßig wenige pseudoeosinophile Zellen; einen maßgebenden Teil bildet hier, ähnlich wie in den Fällen von menschlicher Sepsis lenta, eine undifferenzierte Stammzelle, die einen monocytären Charakter behält.

Diese Versuche bestätigen vollkommen, wie die Blutzellreaktion unter dem Einfluß steigender Immunisierung und längerer Infektionsdauer in charakteristischer Weise sich ändert.

Für die Erschöpfung der Reaktionsfähigkeit führe ich dann als weiteres Beispiel das Vergleichstier a zu den Serien 13, 15 und 16 an, das unvorbehandelt eine ganze Öse einer Agarkultur von *Staphyloc. pyog. aur.* in die Blutadern erhielt. Dieses Tier wurde nach 5 Tagen in elendem Zustande getötet. Aus dem Herzblut wuchsen reichlich Staphylokokken; die Niere enthielt ausgedehnte Ausscheidungsabscesse. Die Knochenmarkpräparate gleichen auffallend den entsprechenden menschlichen Bildern bei erschöpfter leukocyitärer Reaktionsfähigkeit. Auch hier stellenweise ziemlich erhebliche Abstände zwischen den einzelnen Zellen, entstanden durch vermehrte Ausschwemmung ohne entsprechende Neubildung in einem Marke mit verdichtetem Reticulum.

Auffällig ist auch in all diesen Fällen das Verhalten der Riesenzellen. Ihre Anzahl steigt mit der Zunahme der Zellverdichtung des Markes, besonders der leukocyitären Fälle, meist noch darüber hinaus. Das auffälligste an ihnen ist die oft enorme Phagocytose von Leukocyten, meist segmentierten, so daß sich manchmal 3 und mehr Leukocyten in einer Riesenzelle finden. In einzelnen Riesenzellen lassen die Leukocyten keinen Kern erkennen, nur noch die pseudoeosinophilen Granula in erhaltenem Zelleib, schließlich nur Reste von Granulahäufchen, also die Zeichen des Abbaues der Leukocyten. Ich möchte daher wenigstens unter pathologischen Verhältnissen den Riesenzellen des Kaninchens einen Anteil an dem Abbau der Leukocyten zusprechen. Vielleicht hängt ihre oft sehr starke Neubildung mit dieser Eigenschaft aufs engste zusammen. Neben der Bedeutung der Riesenzellen als Blutplättchenbildner ist dieser Eigenschaft vielleicht noch mehr Beachtung zu schenken, worauf auch *Katzenstein* schon hinwies. Ihre Vermehrung in solchen Fällen scheint weniger durch Mitose zu geschehen als durch Entwicklung aus indifferenten Vorstufen; wenigstens waren Mitosen in ihnen viel spärlicher anzutreffen, als daß ihr oft sehr zahlreiches Auftreten damit hätte erklärt werden können.

Es muß Aufgabe einer Sonderdarstellung sein, das Verhalten und die Bedeutung der Megakaryocyten bei septischen Allgemeinerkrankungen, das noch manche bemerkenswerte Einzelheiten bietet, auch beim Menschen genauer zu erforschen.

Zusammenfassung.

Die jeweilige Reaktionslage des Körpers findet wie in anderen Organen so auch im Knochenmark ihren morphologischen Ausdruck, wobei aber das Knochenmark auf alle Reize weit früher und stärker reagiert.

Bei der anergischen Reaktionslage resp. bei areaktiven Zuständen kommt es zu reaktionslosem Untergang, wobei das Knochenmark zellarm ist und seine Zellen starke regressive Veränderungen aufweisen.

Die leukocytäre Reaktion, die das Anfangsstadium bei erhöhter Reaktionsfähigkeit kennzeichnet, findet ihren morphologischen Ausdruck im Knochenmark in einer lebhaften Tätigkeit des myeloischen Apparates, wobei in typischen Fällen die myelocytären resp. segmentierten Zellen vorherrschen; bei schwereren Fällen und bei kindlicher Sepsis ist der Zelltypus mehr promyelocytär bis myeloblastisch.

Besonders ausgesprochen findet sich dieses Zurückgehen auf unreife Zellen auch bei Erschöpfungszuständen nach frischer Infektion, wo es zu Lockerung des Zellverbandes und verstärkter Ausschwemmung der zelligen Gebilde bei verminderter Neubildung kommt; Keimver-

mehrung und Nekrosen kennzeichnen das Nachlassen der Abwehrleistung.

Bei längerer Dauer der Erkrankung und höherer Immunisierung geht die anfängliche leukocytaire Reaktion in eine vorwiegend monocytäre über, besonders ausgesprochen bei der Sepsis lenta. Das Knochenmark ist hochreaktiv und stark verdichtet und erfährt eine typische Veränderung, indem die undifferenzierte Stammzelle das Bild beherrscht, wobei es vorwiegend zur Bildung monocytärer Zellformen kommt.

Meine Untersuchungen bilden also eine vollkommene Bestätigung und Ergänzung für die von *Dietrich* aufgestellte Stufenfolge der Reaktionsleistungen des Körpers bei septischen Allgemeinerkrankungen. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen ist ja auch *Arneth* auf Grund qualitativer Blutuntersuchungen gelangt.

Die Bedeutung der Riesenzellen liegt zunächst in ihrer Eigenschaft, Blutplättchen zu bilden. Der Blutplättchenmangel bei der bösartigen, symptomatischen Thrombopenie ist in Bestätigung der von *Frank* geäußerten Ansicht auf das Verschwinden der Riesenzellen aus dem Knochenmark zurückzuführen. Daneben sind die Riesenzellen aber auch von Wichtigkeit für den Abbau der granulierten Leukocyten, wenigstens unter pathologischen Verhältnissen, was ihre starke Vermehrung bei septischen Prozessen mit starkem Leukocytenverbrauch vielleicht mit erklärlich macht.

Darüber hinaus aber lehren uns diese Untersuchungen wieder, daß wir im Knochenmark ein Organ vor uns haben, das mit größter Feinheit auf Reize zu reagieren vermag. Dies kommt dann in der zelligen Zusammensetzung des Blutes zum Ausdruck, eine Erkenntnis, die ihre praktische Verwertung in der klinischen Anwendung der *Arneth*-schen Linksverschiebung und ihrer Modifikation durch *Schilling* gefunden hat.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff*, Das reticulo-endotheliale System. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **26**. 1924. — *Arneth*, Die qualitative Blutlehre. Münster 1925. — *Arneth*, Das Knochenmark als Organ. Dtsch. med. Wochenschr. **33**. 1925. — *Borst*, Regeneration in *Aschoff*, Lehrbuch d. Pathologie. — *Dietrich*, Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch-anatomischen Äußerungen. Verhandl. d. 37. Kongr. d. dtsh. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1925. — *Frank, E.*, Die hämorrhagische und pseudohämophile Diathese. Brugsch, Ergebn. d. g. Med. **3**. 1921. — *Fränkel, E.*, Erkrankungen des Knochenmarks bei Typh. abdom. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **11**. 1902. — *Fränkel, E.*, Erkrankungen des Knochenmarks bei akuten Infektionskrankheiten. Mitt. a. d. Genzgeb. d. Med. u. Chir. **12**. 1903. — *Hartwich*, Bakteriologische und histologische Untersuchungen am Fettmark der Röhrenknochen bei akuten Infektionskrankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**. 1921. — *Hartwich*, Bakteriologische und histologische Untersuchungen am Fettmark der Röhrenknochen bei Typhus abdom. Frankfurt.

Zeitschr. f. Pathol. **26**. 1922. — *Katzenstein*, Zur Biologie des Knochenmarks. I. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **258**. 1925. — *Schilling, V.*, Das Knochenmark als Organ. Dtsch. med. Wochenschr. 1925. — *Siegmund*, Zur Pathologie der chronischen Streptokokkensepsis. Münch. med. Wochenschr. **16**. 1925. — *Weidenreich*, Die Leukocyten und verwandten Zellformen. Wiesbaden 1922. — *Wollenberg*, Die historische Entwicklung der Monocytenfrage. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1925. — *Yamamoto*, Die feinere Histologie des Knochenmarks als Ursache der Verschiebung des neutrophilen Blutbildes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1925. — Weitere ausführliche Literaturangaben bei: *Aschoff*, Das reticulo-endotheliale System. — *Dietrich*, Die Reaktionsfähigkeit des Körpers bei septischen Erkrankungen in ihren pathologisch-anatomischen Äußerungen. — *Yamamoto*, Die feinere Histologie des Knochenmarks usw.
