

(Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Staatlichen Institutes für ärztliche Fortbildung in Leningrad. — Vorstand: Professor Dr. *Tschistowitsch*.)

## Über die Veränderungen der blutbildenden Organe unter der Einwirkung einiger Bakterien und Toxine.

(Experimentelle Untersuchungen.)

Von

Dr. Olga Bykowa,

Assistent.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. November 1926.)

Die ersten Erwähnungen über Veränderungen in den blutbildenden Organen bei experimentell hervorgerufener Infektion finden wir bei *van der Stricht* und bei *Dominici*, wobei ersterer Pestbacillen und der zweite eine Bouillonkultur von Eberth'schen Bacillen einspritzte. Bei der Milzuntersuchung fanden sie Hypertrophie und myeloische Veränderungen in der Milzpulpa und in den Milzfollikeln, wo neutrophile und basophile Erythroblasten, Splenocyten und Megakaryocyten vorhanden waren. Die Mehrzahl der späteren Untersucher beschreibt Veränderungen im retikuloendothelialen Apparate der Milz, der Leber, des Knochenmarks und der Lymphknoten (*Dieckmann* nach Einspritzung von H-Form von *Proteus*<sub>19</sub>, *Kuczyński* — von schwachvirulenten Streptokokken und *Jacob* — von virulenten und abgeschwächten Staphylo- und Streptokokkenkulturen). Diese Veränderungen äußerten sich durch eine Mobilisierung des retikuloendothelialen Apparates und durch Bildung von Makrophagen, wobei letztere oft in ihrem Protoplasma Erythrocyten, Leukocyten und einzelne Kerne enthielten. Einige Autoren notierten schon wenige Minuten nach Beginn des Versuchs Wucherung des Endothels und Phagocytose (*Kuczyński*, *Jacob*). *Domagk* konnte nach Einspritzung von lebenden oder abgetöteten Kokken eine auffallende Schwellung des Gefäßendothels der Milz, der Leber und der Lungen feststellen und fand beim Endothel die Fähigkeit, zu phagocytieren und die eingeführten Kokken zu vernichten. Bei länger dauernden Versuchen beschreiben die Untersucher eine Hyperplasie des lymphatischen Apparates der Milz mit Vermehrung der Plasmazellen, eine lymphoide Infiltration der Leber im Bereich der Läppchenperipherie und eine nachfolgende Sklerose der Leber und der Milz (*Kuczyński*).

Anderen Untersuchern gelang es, neben der Hyperplasie des Knochenmarks noch eine myeloische Metaplasie der Milz, der Leber und der Lymphknoten hervorzurufen (*Sternberg* — nach Einspritzung von Streptokokken, *Werzberg* — von Myelotoxin und Pneumotoxin), wobei zuerst die Milz, dann die Lymphknoten und zuletzt die Leber reagierten. Das neugebildete myeloische Gewebe betrachten die Autoren als Abkömmling der lokalen Bestandteile (*Sternberg*, *Werzberg*); dieses Gewebe bestand hauptsächlich aus pseudoeosinophilen Myelocyten und Leukocyten, die Erythropoese war schwach ausgebildet. Außerdem beschreiben einige Untersucher eine Speicherung von Amyloid in der Milz, der Leber und den Nieren, besonders im Bereich des Capillarenendothels (*Domagk*, *Jacob*). Den angeführten Beobachtungen widersprechen die Versuche *Hirschfelds* (Einspritzung von Typhustoxin), der bei seinen Tieren eine stark ausgesprochene Atrophie des Röhrenknochenmarks, begleitet von einer schweren Anämie, beobachtete; die Tiere magerten ab und gingen in 4–5 Wochen zugrunde; seitens der Milz und der Lymphknoten wurde eine Atrophie ohne Veränderung der Zellenverhältnisse festgestellt.

Wir sehen also laut der angeführten Literatur, daß alle Autoren, *Hirschfeld* ausgenommen, trotz der verschiedensten eingeführten Mikroben und Toxine im allgemeinen dasselbe Reaktionsbild seitens der blutbildenden Organe erhielten, nämlich eine Mobilisierung des retikuloendothelialen Apparates und eine extramedulläre Bildung des myeloischen Gewebes.

### Eigene Beobachtungen.

#### Versuche an weißen Mäusen und Kaninchen.

##### *Versuche an weißen Mäusen. Material und Methodik.*

Es wurde im ganzen an 40 Mäusen eine einmalige Einspritzung von defibriniertem, von Scharlachkranken entnommenem Blut in einer Dosis von 0,5–1,0 ccm\*) gemacht, wobei das Blut im Höhepunkt der Krankheit am 5.–6. Tage entnommen wurde. In einer anderen Reihe von Versuchen erhielten die Tiere 0,2–0,5 ccm Scharlachtoxin (1 ccm enthielt 2000 Cutandosen) und endlich in einer letzten Versuchsreihe eine Emulsion von lebendigen Diphtheriebacillen (eine 24 Stunden alte Kultur auf Blutagar). Gegen Diphtherietoxin (aus dem Institut für experimentelle Medizin Nr. 2, seine D. L. M. =  $\frac{1}{150}$ ) waren die Mäuse unempfindlich, so daß diese Versuche aufgegeben werden mußten. Die Einspritzungen wurden in die Bauchhöhle unter streng aseptischen

\*) Um den Einfluß der Blutbestandteile auszuschließen, wurden Versuche mit gesundem Menschenblut in derselben Dosis bei intraabdominaler Einverleibung gemacht; dabei wurden diejenigen Veränderungen, die der Einspritzung von Scharlachblut eigen sind, nicht beobachtet. In allen Fällen wurden die Tiere mit Äther getötet.

Vorsichtsmaßregeln durchgeführt. Das Scharlachblut und die Diphtheriebacillenemulsion wurde von den Mäusen ohne sichtbare unmittelbare Reaktion vertragen, das Scharlachtoxin dagegen rief manchmal Krämpfe hervor. Von den 40 Mäusen gingen 5 von selbst zugrunde, alle übrigen wurden in Zwischenräumen von 5–10 Tagen oder von 2–3 Wochen nach der Einspritzung getötet. Folgende Organe wurden untersucht: Milz, Leber, Lymphknoten, Nebennieren und Nieren.

Das Material wurde in Formalin, Zenker-Formol und in absolutem Alkohol fixiert, die Schnitte nach *Giemsa*, *May-Grünwald-Giemsa*, mit Azur-II-Eosin, Hämatoxylin-Eosin und nach *van Gieson*, das Fett mit Sudan III, die Kollagenfasern nach *Mallory* und die Mikroorganismen nach *Gram-Weigert* und mit Löffler-schem Methylenblau gefärbt; es wurde die Eisenreaktion von *Perls-Nischimura*, die Oxydasereaktion von *Herzog* und von *Gräff* mit Benzidin geprüft.

Bei allen Tieren, die vor dem 10. Tage nach der Einspritzung getötet wurden, waren die Milz und die Leber makroskopisch vergrößert, die Milz manchmal um das 5–6fache der Norm (maximal am 5.–6. Tage); ihre Kapsel war gespannt, fleckig, die Pulpa dunkelrot, saftig. Die mikroskopische Untersuchung dieser Fälle zeigte, außer einer starken Hyperämie, eine scharf ausgesprochene Hyperplasie der weißen und roten Pulpa, eine Vergrößerung der Follikel, deren Grenzen verschwommen waren; sie enthielten hauptsächlich kleine Lymphocyten, wovon einige mit Kernpyknose. Mitten unter den kleinen Lymphocyten sah man große Lymphocyten und hypertrophierte Reticulumzellen, besonders an der Peripherie der Follikel, wo sie sich öfters zu Makrophagen entwickelten. Der Zellbestand der roten Pulpa zeigte, außer großen und kleinen Lymphocyten, in vermehrter Zahl Megakaryocyten und Granulocyten, hauptsächlich Myelocyten mit eosinophiler Körnung; an der Peripherie der Follikel gaben viele Zellen vom Typ der Hämo-cytoblasten eine deutliche Oxydasereaktion; unter den oben beschriebenen Zellen waren Plasmazellen und in Gruppen geordnete Hämoglobin enthaltende Zellen zu finden. Die retikuloendothelialen Zellen wiesen Hyperplasie und Hypertrophie auf; stellenweise füllten sie die Sinus vollständig aus; viele Zellen entwickelten sich zu Makrophagen, deren Protoplasma veränderte Erythrocyten, Leukocyten und einzelne Kernreste enthielt. Die Untersuchung der Leber ergab eine stark ausgesprochene Schwellung des Capillarenendothels, das sich von der Wand ablöste und sich zu Hämo-cytoblasten ausbildete; im interlobulären Gewebe fand man lymphoide Zellen angehäuft, darunter in großer Menge Plasmazellen. In der Nebenniere konnte man nur eine Schwellung der Capillarenendothels feststellen. In den Lymphknoten sah man zwischen großen und kleinen Lymphocyten Plasmazellen und in einer geringen Zahl eosinophile und basophile Myelocyten zerstreut. Der retikuloendotheliale Apparat wies dieselben Veränderungen auf wie in der Milz. In den Nieren war größtenteils eine starke Schwellung des Nieren-

kanälchenepithels hauptsächlich in den gewundenen Kanälchen zu vermerken, manchmal bis zum völligen Verschuß ihres Lumens; das Protoplasma war mit Körnchen durchsetzt, was stellenweise die Kerne verhüllte; im Kanälchenlumen gelegentliche hyaline Zylinder. Das interstitielle Gewebe war manchmal lymphoid durchsetzt und enthielt in geringer Zahl Plasmazellen.

Wenn die Tiere in 1–2 Tagen nach der Einspritzung von selbst zugrunde gingen (ohne Milzvergrößerung), so konnte man neben einer starken fettigen Infiltration scharf ausgesprochene degenerative Veränderungen der Zellen beobachten, hauptsächlich Pyknose und Karyorrhexis der Kerne der kleinen Lymphocyten, was besonders in der Milz auffiel. Man sah hier ein massenhaftes Zugrundegehen der kleinen Lymphocyten, besonders in den Follikeln; dabei waren die phagocytierenden Makrophagen vermehrt; die vielkernigen Riesenzellen enthielten in ihrem Protoplasma eine Masse pyknotisierte Kerne und deren Zerfallsprodukte. In denjenigen Fällen, wo die Organe der Tiere 2 bis 3 Wochen nach einer einmaligen Einspritzung untersucht wurden, fand man die oben beschriebenen Veränderungen bedeutend weniger ausgesprochen, und die Gewebe kehrten allmählich zur Norm zurück.

Man kann also, auf Grund des angeführten Materials, den Schluß ziehen, daß weiße Mäuse ziemlich leicht intraabdominale Einspritzungen verhältnismäßig großer Gaben von Scharlachblut, Scharlachtoxin und Diphtheriebacillenemulsion vertragen. Dabei ist das histologische Bild trotz der Verschiedenheiten im angewandten Agens ziemlich das gleiche: man beobachtet in allen Fällen und seitens aller untersuchten Organe eine scharf ausgesprochene Reaktion des retikuloendothelialen Apparates — seine Mobilisierung mit Bildung von Makrophagen. Am stärksten reagierte die Milz, indem sie an Volumen stark zunahm und ihren Zellbestand derartig änderte, daß die Zahl der Plasmazellen und der verschiedenen myeloischen Zellen (Megakaryocyten, Granulocyten, Hämoblobin enthaltende Zellen) auffallend zunahm. Parallel mit diesen Erscheinungen wurden auch regressive Prozesse beobachtet (Pyknose und Karyorrhexis der Kerne). Man konnte einen Unterschied nur zwischen den Mäusen, die am 5.–6. Tage getötet wurden, und denjenigen, die spontan am 1.–2. Tag zugrunde gingen, vermerken. Erstere reagierten hauptsächlich durch plastische Prozesse und durch Entwicklung von Zellen myeloischen Gewebes, wogegen letztere, aus Mangel an Abwehrkräften gegen das eingeführte Gift, hauptsächlich degenerative Prozesse aufwiesen.

#### *Versuche an Kaninchen. Material und Methodik.*

Kaninchen wurde Diphtherietoxin (dasselbe wie den Mäusen) und eine Emulsion von Diphtheriebacillen eingespritzt. In einer Versuchs-

reihe wurde eine einmalige große Dosis gegeben, vom Diphtherietoxin 0,2—0,4 ccm pro Kilo Kaninchengewicht und 1—2 ccm von der Diphtheriebacillenemulsion (1 ccm enthielt 100 Millionen Bacillenkörper); in einer anderen Reihe von Versuchen kleine, aber wiederholte Dosen; das Diphtherietoxin in einer Verdünnung von 1:100 zu 0,2—0,4 ccm und die Diphtheriebacillenemulsion zu 0,1—0,2 ccm pro Kilo Kaninchengewicht; zwischen den Einspritzungen verliefen 2—3 Tage; in einigen Fällen wurde in die Ohrvene, in anderen in die Bauchhöhle eingespritzt. Die Kaninchen hatten ein Gewicht von 1,2—2,0 kg. Bei den großen einmaligen Gaben gingen die Kaninchen am 2.—3. Tage zugrunde, bei den kleinen wiederholten Gaben lebten sie 3—4 Wochen, magerten vor dem Tode stark ab, verloren bis zu  $\frac{1}{3}$  ihres Gewichts und waren manchmal von einer Lähmung der hinteren Gliedmaßen befallen.

Folgende Organe wurden mikroskopiert: diaphysäres Knochenmark der Ober- und der Unterschenkel, Milz, Leber, Lymphknoten, Nebennieren, Nieren und Lungen. Die Methodik war dieselbe wie an den Mäusen. Die Blutausstriche wurden nach *Giemsa* und nach *May-Grünwald-Giemsa* gefärbt.

### Einspritzung einmaliger großer Mengen.

#### *Makro- und mikroskopisches Bild.*

*Untersuchung der rasch (2—3 Tage) zugrunde gegangenen Kaninchen nach Einspritzung einer einmaligen großen Dosis.*

*Knochenmark:* Makroskopisch sah es saftig aus, von dunkelroter Farbe.

Mikroskopisch war stellenweise, neben einer stark ausgesprochenen Hyperämie, eine Hyperplasie des myeloischen Gewebes zu sehen. Die Hauptmasse des Parenchyms dieser Bezirke bestand aus Mutterzellen (mit basophillem, homogenem Protoplasma und hellblauem Kern — bei Färbung mit Azur II —, 1—2 Kernen enthaltend) und allen Formen von diesen bis zu polymorphkernigen Leukocyten, d. h. Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten, wobei darunter pseudo-eosinophile Promyelocyten und Myelocyten überwogen. Die Zahl der Megakaryocyten war gegen die Norm vermindert, und sie zeigten größtenteils Kernpyknose; im Protoplasma einiger dieser Zellen waren veränderte Granulocyten zu sehen. Viele von den angeführten Zellen zeigten Kernpyknose und Karyorrhexis. Die Zellen des retikuloendothelialen Apparates traten deutlich unter den myeloischen Zellen hervor; manchmal mit Kernmitose. Sie verwandelten sich oft zu Makrophagen und enthielten in ihrem Protoplasma Erythrocyten, Myelocyten und pyknosierte Kerne.

Die *Milz* war mikroskopisch dunkelrot, geschwellt, ungefähr  $1\frac{1}{2}$ —2 mal vergrößert.

Bei der mikroskopischen Untersuchung beobachtete man eine bedeutende Verkleinerung der Follikel und eine ausgesprochene Hyperplasie und Hyperämie der Pulpa, die Trabekel waren größtenteils verdünnt, das retikuläre Netz schwach entwickelt (*Mallory*). Die Follikel enthielten hauptsächlich kleine Lymphocyten, davon viele mit Pyknose und Karyorrhexis der Kerne; in einigen Fällen waren einzelne Follikel in toto degeneriert und bestanden fast ausschließlich aus pyknosierten Lymphocytenkernen und aus deren Zerfall. In den erhaltenen Follikeln sah man mitten unter den kleinen Lymphocyten große Lymphocyten und hyper-

trophisierte Reticulumzellen, die an der Peripherie der Follikel in ihrem Protoplasma überwiegend kleine Lymphocyten und ihre Kerne phagocytiert enthielten. Die rote Pulpa bestand, außer Erythrocyten, hauptsächlich aus großen und kleinen Lymphocyten; dabei sah man in einer etwas vermehrten Zahl pseudoeosinophile Granulocyten und besonders Myelocyten, Plasmazellen und einzelne Megakaryocyten. Auffallend waren die Veränderungen im retikuloendothelialen Apparate: Das die Sinus auskleidende Endothel befand sich in einem Zustand von Schwellung und lebhafter Wucherung, so daß manchmal der ganze Sinus mit diesen Zellen ausgefüllt war und man alle Übergangsformen zu den typischen Makrophagen vor Augen hatte. Hypertrophisierte Reticulumzellen hoben sich deutlich von den Zellen der Pulpa ab, wobei sich oft mehrere zusammen gruppierten; in ihrem Protoplasma konnte man veränderte Erythrocyten, Lymphocyten und pseudoeosinophile Granulocyten sehen. Die Makrophagen enthielten außerdem Fetttropfchen und eisenhaltiges Pigment. Man fand auch hypertrophisierte Reticulumzellen, deren Protoplasma mit pyknosierten Kernen und Chromatinschollen vollgepfropft war.

Die *Leber* war immer vergrößert, etwa um das Doppelte; bei der mikroskopischen Untersuchung fiel eine starke Hyperämie und eine verbreitete Fettinfiltration in Gestalt kleiner und großer Fetttropfen auf; diese Tropfen waren im ganzen Leberläppchen zerstreut, hauptsächlich aber an seiner Peripherie und im Zentrum. In manchen Fällen waren die Leberzellen nur in der Umgebung der Zentralvenen in kleinen Gruppen erhalten, wobei manche Zellen Degeneration aufwiesen, andere hypertrophisierte Kerne enthielten. Dabei sah man in allen Fällen eine sehr starke Schwellung des Capillarendothels, eine Hypertrophie dieser Zellen und eine Verwandlung zu Makrophagen mit verschiedenen in ihrem Protoplasma eingeschlossenen Formbestandteilen. Stellenweise beobachtete man einen deutlichen Übergang des Capillarendothels in Hämocytoblasten: Das Protoplasma wurde deutlich basophil, der Kern hellte sich auf, die Zellen nahmen eine rundliche Form an und waren morphologisch völlig mit den im selben Feld liegenden Hämocytoblasten identisch. Im Capillarlumen sah man außerdem Hämocytoblasten und eine Menge Zellen mit Pyknose und Karyorrhexis der Kerne, dann und wann Granulocyten.

Die *Mesenteriallymphknoten* hatten meistens an Umfang zugenommen. Bei einigen Knoten war die Struktur erhalten, die Follikel vergrößert, die Struktur anderer Knoten geschädigt, so daß man die Rinde von der Markschicht nicht unterscheiden konnte. Die Follikel enthielten hauptsächlich kleine Lymphocyten mit häufiger Nekrobiose der Kerne; darunter waren auch große Lymphocyten und hypertrophische Reticulumzellen zu sehen. In der Medullarschicht fand

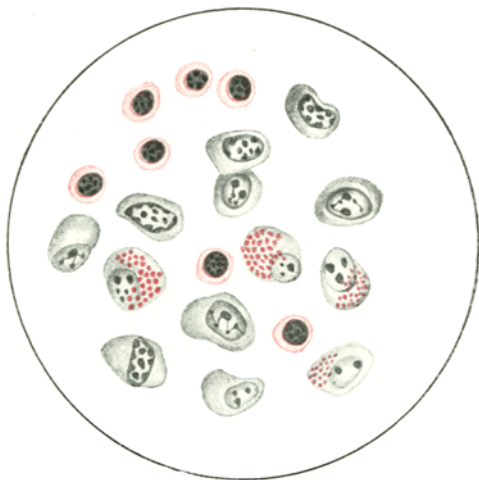


Abb. 1. Kaninchen. Knochenmark. Öl-Immersion  $\frac{1}{12}$ , Oc. 4. Giemsa-Färbung. Einmalige Einverleibung einer großen Diphtherietoxinmenge. Zahlreiche Mutterzellen, Normoblasten herrschen vor.

man dieselben Zellen wie in den Follikeln, es überwogen jedoch die großen Lymphocyten. Dann und wann begegnete man pseudoeosinophilen polymorphkernigen Leukocyten und Plasmazellen. Die retikuloendothelialen Zellen zeigten Hypertrophie, Phagocytose und füllten manchmal den ganzen Sinus vollständig aus.

Die *Nebennieren* waren hypertrophiert, das Endothel der Capillaren geschwellt, stellenweise konnte man den Übergang zu Hämocytoblasten verfolgen, die manchmal eine Kette aus 5—6 Zellen im Capillarlumen bildeten.

In den *Lungen* beobachtete man, außer einer Hyperämie, eine Anhäufung von Lymphocyten und Plasmazellen, hauptsächlich in der Umgebung der Capillaren; hier sah man auch phagocytierende Makrophagen, Granulocyten und Zellen mit Kernpyknose. Das Endothel der Capillaren war geschwellt, im Lumen lagen große phagocytierende Zellen.

In den *Nieren*: Hyperämie, Lymphoidinfiltration des interstitiellen Gewebes mit einzelnen Plasmazellen und Epitheldegeneration der Kanälchen.

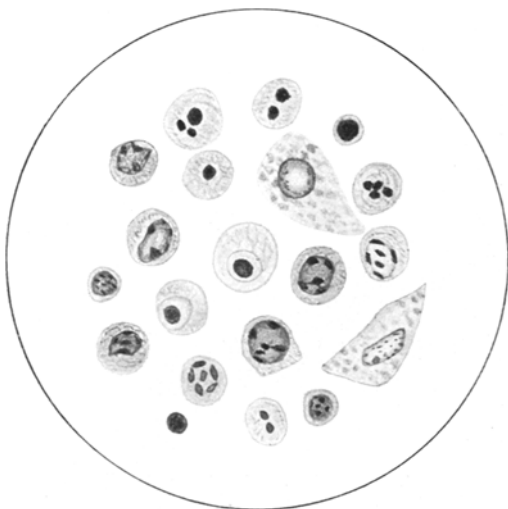


Abb. 2. Kaninchen. Lymphknotenschnitt. Öl-Immersion. Giemsaefärbung. Einmalige Einverleibung von einer massigen Diphtheriebazillenkultur. Ausgesprochene Degeneration der Lymphzellen.

Zusammengefaßt sehen wir, daß in allen untersuchten Organen der Kaninchen, denen eine einmalige große Gabe von

Diphtherietoxin oder Diphtheriebacillen einverleibt wurde, folgendes festgestellt werden konnte: bedeutende Hyperämie, starke Degeneration der Zellen mit Kernpyknose und Karyorrhesis, reichliches Auftreten von Lipoiden und ausgesprochene Veränderungen im retikuloendothelialen Apparat, Schwellung, Wu-

cherung, Makrophagenbildung und starke Phagocytose. Eine verstärkte Bildung myeloischer Zellen konnte man hauptsächlich im Knochenmark anmerken, wobei jüngere Formen überwogen; in der Milz war ebenfalls die Zahl der Granulocyten gegen die Norm vermehrt; in der Leber und den Nebennieren fand man nur ein Anschwellen des Capillarendothels und aus ihm entstandene Hämocytoblasten. In den Lungen fiel die perivaskuläre Anhäufung von Lymphocyten, von Plasmazellen und Granulocyten und das Auftreten von Makrophagen auf. In allen Organen, besonders aber in der Leber, war eine bedeutende Lipoidablagerung zu vermerken.

### Einspritzungen von kleinen wiederholten Mengen.

Bei Einspritzung kleiner wiederholter Mengen beobachtet man ebenfalls eine Hyperämie und Hyperplasie des blutbildenden Gewebes. Es springen hier die Veränderungen des Knochenmarks besonders in die Augen; sie geben sich durch eine starke Entwicklung von myeloischem Gewebe und durch völligen Schwund des Fettgewebes kund.

Als vorwiegende Bestandteile findet man hier gekörnte Zellen, hauptsächlich pseudoeosinophile Promyelocyten, Myelocyten und polymorphkernige Leukocyten; in geringerer Zahl eosinophile Granulocyten. In der Mehrzahl der Fälle war das ganze Gesichtsfeld von Granulocyten eingenommen, und man fand verhältnismäßig sehr wenige Mutterzellen, Hämoglobin enthaltende Zellen und Megakaryocyten. Die Kerne letzterer waren größtenteils pyknotisch, ihr Protoplasma enthielt oft pseudoeosinophile Granulocyten. Seitens der Milz konnten wir ebenfalls das Auftreten einer großen Menge von Granulocyten, hauptsächlich von pseudoeosinophilen Promyelocyten und Myelocyten beobachten; sie traten nicht nur in der roten, sondern auch in der weißen Pulpa auf; besonders an der Peripherie der Follikel. In der roten Pulpa gruppierten sich die Granulocyten zu je 10—12 in jedem Gesichtsfeld (Immersion). Ferner sah man, außer den Erythrocyten, den großen und kleinen Lymphocyten, zahlreiche Plasmazellen und einzelne Hämoglobin enthaltende Zellen, auch Megakaryocyten. In der Leber fand man in den Capillarlumina außer Hämoctoblasten, Anhäufungen von Granulocyten, zu je 5—6 Gruppen in jedem Gesichtsfeld; es wogen pseudoeosinophile Promyelocyten und Myelocyten vor. In den Neben-



Abb. 3. Kaninchen. Knochenmark. Öl-Immersion. Giemsa-Färbung. Mehrmalige Einverleibung von kleinen Diphtherietoxinmengen. Es herrschen pseudoeosinophile Myelocyten vor.

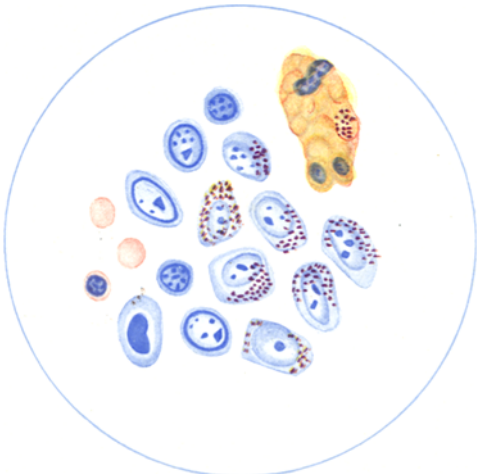


Abb. 4. Kaninchen. Milzschnitt. Öl-Immersion. May-Grünwald-Giemsa-Färbung. Mehrmalige Einverleibung von geringen Diphtherietoxinmengen. Anhäufung zahlreicher pseudosinophiler Myelocyten.

in den Capillarlumina außer Hämoctoblasten, Anhäufungen von Granulocyten, zu je 5—6 Gruppen in jedem Gesichtsfeld; es wogen pseudoeosinophile Promyelocyten und Myelocyten vor. In den Neben-



nieren beobachtete man ebenfalls im Capillarlumen außer geschwelltem Endothel, gruppenweise angeordnete Granulocyten, vorwiegend pseudoeosinophile

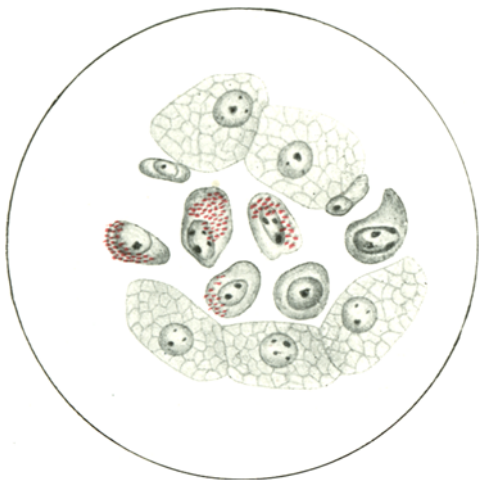


Abb. 5. Kaninchen. Nebennierenschnitt. Öl-Immersion. Giemsa-Färbung. Mehrmalige Einverleibung von geringen Diphtherietoxinmengen. Mutterzellen und Myelocyten im Capillarlumen.

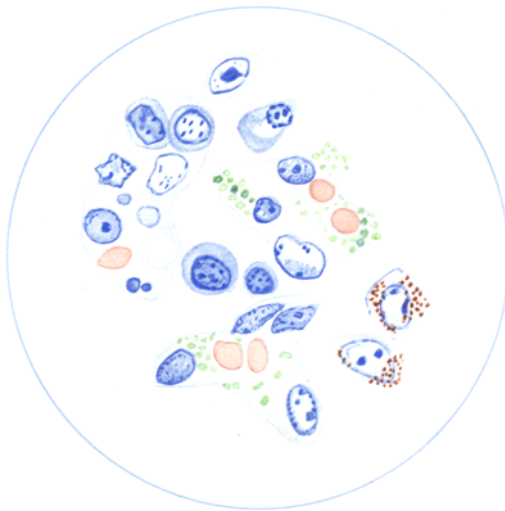


Abb. 6. Kaninchen. Milzschnitt. Öl-Immersion. Azur II. Eosinfärbung. Mehrmaliges Einspritzen von Diphtheriebacillenkulturen. Phagocytose durch Reticulumzellen.

Promyelocyten. In den *Lymphknoten* konnte man unter den Zellen der Markschicht Myelocyten und polymorphkernige pseudoeosinophile und eosinophile Leukocyten finden. Im perivascularären Gewebe der Lungen war die Zahl der Granulocyten vergrößert. Seitens des retikuloendothelialen Apparates fiel, außer der Schwellung und Wucherung, eine starke Hypertrophie der retikuloendothelialen Zellen auf, besonders in der Milz und in den Lymphknoten, wo sie stellenweise die Hauptmasse der Zellen bildeten. Ihre phagocytäre Tätigkeit trat ebenfalls scharf zutage, das Protoplasma der Zellen enthielt außer verschiedenen Zellen Fetttropfen und eisenhaltiges Pigment.

Die degenerativen Prozesse äußerten sich hauptsächlich durch Karyorrhexis und Kernpyknose, vorwiegend in den kleinen Lymphocyten. In den Zellkonglomeraten der Leber waren in großer Menge pseudoeosinophile Granulocyten vorhanden, und in manchen Fällen konnte man eine bedeutende Entwicklung von Bindegewebsfasern in der Umgebung der Leberläppchen beobachten, besonders bei Färbung nach *Mallory*. Die kollagenen Fasern waren auch in der Milz vermehrt; sie umgaben hier die Knötchen in Gestalt ziemlich dicker Hüllen.

Zusammengefaßt sehen wir in beiden Versuchsreihen, d. h. bei In-

toxikation der Kaninchen mit einer einmaligen großen Gabe und mit kleinen wiederholten Gaben von Diphtherietoxin oder von Diphtheriebacillen, daß in den blutbildenden Organen außer Hyperämie und

Hyperplasie die größten Veränderungen seitens des retikuloendothelialen Apparates auftreten, nämlich seine Mobilisierung und Makrophagenbildung. Bei länger dauernder Vergiftung (wiederholte Gaben) kann man nur eine verstärkte Reaktion seitens des retikuloendothelialen Apparates bis zum Überwiegen der Reticulumzellen über alle übrigen Zellformen vermerken. In beiden Versuchsreihen beobachtet man eine starke Entwicklung myeloischen Gewebes; jedoch während wir bei einer einmaligen Einspritzung nur eine herdförmige Hyperplasie des myeloischen Gewebes mit überwiegend jungen Zellformen beobachten, sehen wir bei wiederholten Dosen eine scharf ausgesprochene Entwicklung myeloischen Gewebes im Knochenmark bis zu völligem Schwund des Fettgewebes, mit überwiegend reiferen Formen, hauptsächlich pseudoeosinophiler Granulocyten. Während man bei einmaliger Gabe eine geringe Granulocytenvermehrung in der Milz und nur eine Entwicklung von Hämocytoblasten in der Leber und den Nieren vor sich hat, findet man bei wiederholten Gaben eine bedeutende Entwicklung des myeloischen Gewebes, hauptsächlich pseudoeosinophiler Myelocyten, und eine weitere Differenzierung der Hämocytoblasten zu Granulocyten in der Leber und den Nebennieren. Unter dem Einfluß einer länger dauernden Intoxikation tritt also eine stärkere Reizung der blutbildenden Organe auf und eine stärkere Reaktion in Gestalt lokaler Entwicklung von myeloischem Gewebe. Man sieht deutlich in meinen Präparaten, wie das Capillarendothel in Hämocytoblasten übergeht (Leber, Nebennieren) und sich nachträglich zu Granulocyten differenziert. Das stimmt mit den Resultaten, die *S. Ssyssojew* bei seinem experimentellen Studium der Blutbildung in den Nebennieren erhielt, vollständig überein. Was die degenerativen Veränderungen betrifft, so waren sie schärfer bei einmaliger großer Dosis ausgedrückt; hier kam es zu massenhafter Zerstörung der Lymphocyten, besonders in der Milz und den Lymphknoten. Die Fettinfiltration war dabei ebenfalls stärker, besonders in der Leber, so daß in einigen Fällen nur eine geringe Gruppe von Leberzellen verschont geblieben war. Bei wiederholten Einspritzungen trat eine stärkere Hyperplasie des lymphoiden Apparates der Milz mit Vermehrung der Plasmazellen zutage, auch stieg die Zahl der lymphoiden Zellen im Zwischengewebe der Leber und der Nieren. Außerdem sahen wir in diesen Fällen eine bedeutende Entwicklung kollagener Fasern, hauptsächlich in der Leber, an der Peripherie der Leberläppchen, und in der Milz um die Follikel herum. Ein Unterschied in der Wirkung auf die blutbildenden Organe bei Einspritzung von Diphtheriebacillen oder Diphtherietoxin konnte nicht festgestellt werden; auch übte die Art der Gifteinverleibung — intravenös oder intraabdominal — keinen merklichen Unterschied aus; es entwickelten sich nur die pathologischen Vorgänge bei der ersten Art des Vorgehens schneller.

Die Blutausstriche zeigten gegen das Ende der Versuche mit wiederholten Einspritzungen eine vermehrte Zahl polymorphkerniger Leukozyten und Monocyten, was auf Kosten der Lymphocyten vor sich ging.

Wenn wir die Versuchsergebnisse bei Mäusen und Kaninchen vergleichen, so sehen wir, daß die vor dem 10. Tage getöteten Mäuse mit einer scharf ausgesprochenen Hyperplasie der Milz reagierten, welche bei spontan zugrunde gegangenen Mäusen fehlte und bei den Kaninchen bedeutend schwächer zum Ausdruck kam. Die mikroskopische Organuntersuchung der spontan nach einer einmaligen großen Gabe zugrunde gegangenen Mäuse zeigte eine große Übereinstimmung mit den Gewebsveränderungen in den Organen der Kaninchen, die eine einmalige Dosis erhalten hatten; dagegen zeigten die Organe der getöteten Mäuse größere Ähnlichkeit mit denjenigen der Kaninchen, welche mehreren Einspritzungen unterworfen waren, d. h. es überwogen im 1. Fall degenerative Prozesse mit scharf ausgesprochener Phagocytose, bis zur Bildung vielkerniger phagocytierender Riesenzellen (Mäuse) in der Milz, und es traten im 2. Fall deutlicher hyperplastische Prozesse zutage, besonders in der Milz, und eine extramedulläre Entwicklung von myeloischem Gewebe, jedoch kam letzteres bei Mäusen schwächer als bei den Kaninchen zum Ausdruck. Man beobachtet bei Mäusen eine Entwicklung myeloischen Gewebes nur in der Milz und in den Lymphknoten (das Knochenmark wurde nicht untersucht); in der Leber sah man nur das Auftreten von Hämocytoblasten und in den Nebennieren nur eine Schwellung des Epithels; bei Kaninchen dagegen sah man eine deutliche Entwicklung myeloischen Gewebes, abgesehen vom Knochenmark, in der Milz und in den Lymphknoten, auch in der Leber und in den Nebennieren. Von allen Organen wies die Milz die größten Veränderungen auf: starke Hyperämie, verbreitete Degeneration und beständige Reaktion in Form myeloischer Metaplasie.

In den angeführten Versuchen hatten wir mit Veränderungen der blutbildenden Organe bei gesunden Tieren durch künstlich hervorgerufene Infektion zu tun. In 6 Fällen gelang es mir, das Knochenmark und die Milz von Kaninchen, die an epidemischer katarrhalischer Pneumonie zugrunde gegangen waren, zu untersuchen; darunter 2 Fälle mit fibrinöser Perikarditis kompliziert. Das Mikroskop zeigte ziemlich dieselben Veränderungen, wie bei künstlicher Infektion, Veränderungen, die mehr oder weniger scharf ausgesprochen waren, was lediglich von der Dauer der Krankheit abzuhängen schien. Es müssen dabei nur die geringeren degenerativen Veränderungen in den Kernen — Pyknose und Karyorrhexis — hervorgehoben werden, auch eine etwas geringere Reaktion des retikuloendothelialen Apparates und besonders eine geringere Phagocytose. Die stärkere Entwicklung myeloischen Gewebes im Knochenmark ging ebenfalls bald mit einem Vorwiegen ungekörnter

Zellformen einher, bald mit reiferen Formen, hauptsächlich mit pseudo-eosinophilen Granulocyten, und war gewöhnlich vom Auftreten myeloischen Gewebes in der Milz und der Leber begleitet.

### *Zusammenfassung.*

1. Einspritzungen von Scharlachblut, Scharlachtoxin und von Diphtheriebacillenemulsion bei Mäusen und Einspritzungen von Diphtherietoxin und Diphtheriebacillen bei Kaninchen rufen immer eine starke Reaktion seitens des retikuloendothelialen Apparates — seine Mobilisierung und Makrophagenbildung — hervor.

2. Die Einspritzung einer einmaligen großen Menge verursacht außerdem scharf ausgesprochene degenerative Veränderungen — Pyknose und Karyorrhesis der Kerne — und gleichzeitiges Auftreten großer Mengen von Lipoiden im Protoplasma und im Zwischengewebe.

3. Einspritzungen wiederholter kleiner Mengen bedingen eine extramedulläre Entwicklung myeloischen Gewebes aus den örtlichen Bestandteilen der Milz, der Lymphknoten, der Leber und der Nebennieren bei gleichzeitiger energischer Entwicklung von myeloischem Gewebe im Knochenmark.

4. Einspritzungen wiederholter kleiner Mengen bringen kollagene Fasern zur Vermehrung, besonders in der Milz und der Leber.

5. Der Charakter der Veränderungen in den blutbildenden Organen hängt, augenscheinlich, nicht von der Art der eingespritzten Bakterien oder Toxine ab, sondern von der Größe der Gaben und von ihrer Wirkungsdauer.

6. Nach dem Grade der Veränderungen im retikuloendothelialen Apparate stehen die Milz, die Lymphknoten und die Leber obenan, nach dem Grade der myeloischen Reaktion das Knochenmark und die Milz.

7. Die an spontaner Infektion zugrunde gegangenen Kaninchen weisen keinen grundsätzlichen Unterschied in den Veränderungen der blutbildenden Organe auf im Vergleich mit den an experimenteller Intoxikation gestorbenen Kaninchen.

### **Literaturverzeichnis.**

- <sup>1)</sup> *Dieckmann*, Histologische und experimentelle Untersuchungen über extramedulläre Blutbildung. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **239**, H. 3. — <sup>2)</sup> *Dominici*, Sur l'histologie de la rate au cours des états infectieux. *Arch. de méd. expér. et d'anat. path.* **12**. 1900. — <sup>3)</sup> *Dominici*, Sur l'histologie de la rate à l'état normal et pathol. *T. B.* 1901. — <sup>4)</sup> *Domagk*, Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **253**. 1921. — <sup>5)</sup> *Gräff*, Intracelluläre Oxydation und Nadi-Reaktion

(Indophenolblausynthese). Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**, H. 1. —  
6) *Hirschfeld*, Über experimentelle Erzeugung von Knochenmarkatrophie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. 1907. — 7) *Jacob*, Experimentelle Veränderungen des retikuloendothelialen Systems durch Infektionserreger. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **47**. 1925. — 8) *Kuczynski*, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, H. 2/3. —  
9) *Schmorl*, Pathologisch-histologische Untersuchungsmethoden. 1922. — 10) *Sternberg*, Über die akute myeloische Leukämie. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — 11) *Ssyssojew*, Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in den Nebennieren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, H. 2.

---

### Berichtigung.

In Bd. 264, S. 367 in der Unterschrift der Tabelle bedeutet:

1. die Kurve (dick ausgezogen) die „absolute Gesamtzahl“, (dünn ausgezogen) „prozentual berechnet auf die Gesamtkrebse“;
  2. ist in Tabelle I (S. 368) der durchgehende Vertikalstrich eine Rubrik nach links zu versetzen.
-