

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
[Vorstand: Prof. Dr. Dietrich].)

Knochenmark und Blutbild beim sensibilisierten Tier¹.

Von
Heinz Hölderlin.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Dezember 1937.)

Im Rahmen einer größeren Versuchsreihe, die im pathologischen Institut unter Leitung von Prof. Dietrich durchgeführt wurde mit der Aufgabe, die Einflüsse von Sensibilisierung mit Eiweißkörpern und belebten Erregern in Beziehung auf Thrombose zu studieren, wurden die Veränderungen, die an den verschiedenen Organen auftreten, von einzelnen Mitarbeitern gesondert bearbeitet.

So sind bereits Arbeiten von *W. Dietrich* über „Anfänge der experimentellen Endokarditis“ sowie von *Hahn* über die „Veränderungen der Leber sensibilisierter Tiere“ (Kaninchen) durchgeführt worden. Mir fiel die Aufgabe zu, die Veränderungen des Knochenmarkes zu bearbeiten und in Vergleich zu stellen mit den Veränderungen, die sich am strömenden Blut der vorbehandelten Tiere feststellen ließen.

Schon in einer früheren Arbeit von *Anselmino* ist der Einfluß der Sensibilisierung sowie von chronischen Infektionen des Menschen auf das blutbildende Knochenmark beschrieben worden. Hierbei wurde bereits festgestellt, daß das Knochenmark einen feinen Wertmesser darstellt für die im Körper auftretenden Reaktionen gegenüber gesteigerten und veränderten Anforderungen der Blutbildung, und daß sich am Bild des Knochenmarkes die Reaktionslage des Organismus besonders anschaulich erkennen läßt.

Die verschiedenen Reaktionsbilder in Zusammenhang zu bringen mit den sonst an dem Tier beobachteten Veränderungen und hierfür eine gewisse Stufenreihe aufzustellen, wird die hauptsächlichste Aufgabe sein.

Die Untersuchung des Knochenmarkes erfolgte am Schnittpräparat. Es wurde regelmäßig dem durch Chloroform getöteten Tier Oberschenkelmark entnommen und lebendfrisch in Süssalösung, zum Teil auch in Formalin fixiert. Gefärbt wurden alle Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und nach *Maximow*, größtenteils auch mit Kresylviolett. Auf die gleichzeitige Untersuchung anderer Knochenmarksteile verzichteten wir, da unter anderen *Yamamoto* bei vergleichenden Untersuchungen von Rippen-, Femur-, Tibia-, Sternum- und Wirbelmark am gesunden und infizierten Kaninchen immer denselben Charakter gefunden hat und zu dem Schluß kommt, daß „zwischen den einzelnen Knochenmarken der verschiedenen Knochen

¹ Dissertation der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen 1937 (D 21).

eines Tieres bedeutende, ins Gewicht fallende Unterschiede nicht bestehen¹¹. Die Konsistenz und Farbe des Markes schwankte in nur geringen Grenzen; in der Regel fanden wir es blaßrot mit geringer Konsistenz, doch so, daß kleine Zylinder sich nach vorsichtiger Zersplitterung herausheben ließen.

Die Vorbehandlung der Tiere war grundsätzlich immer dieselbe: verschiedene Antigene: Kaseosan, Colivaccine oder auch anschließend lebende Colibacillen, Pferdeserum und Histamin in kleinen Dosen wurden intravenös in Abständen von 3—4 Tagen mehrere Wochen bis zu Monaten gegeben. Nach der letzten Vorbehandlungseinspritzung wurde in der Regel eine Pause von 10—14 Tagen bis zur Erfolgsinjektion eingelegt. Hiermit wurde von Prof. Dietrich eine Drosselung der Vena jugularis verbunden, um die Bildung von Thromben bei den so behandelten Tieren zu studieren. Die Erfolgsinjektion wurde mit dem gleichen Stoff in die Ohrvene gegeben, zum Teil allein, zum Teil gleichzeitig mit einer Infektion durch frische Coli- oder Staphylokokkenaufschwemmung.

3—5 Tage nach der Erfolgsinjektion wurden die Tiere durch Chloroform getötet, nachdem ihnen die Venae jugulares zur Untersuchung von Thrombose entnommen waren.

Als Leitfaden für die nun folgende Besprechung der verschiedenen Knochenmarksbilder, bei deren Beurteilung es uns weniger auf die einzelnen Zellformen als auf die Übersicht des ganzen Zell- und Gewebsaufbaues ankam, soll deren Einteilung in 3 Gruppen dienen.

1. *Reizmark*. Darunter verstehen wir Bilder, die keine oder im Verhältnis zur erfolgreichen Reaktion nur unerhebliche Schädigungen zeigen.

2. *Schädigungsmark*. Hier erkennt man neben einer deutlichen Reaktion Zeichen des Unterganges und verminderter Ersatzbildung.

3. *Erschöpfungsmark*. Dabei soll der Frage nachgegangen werden, ob diese Erschöpfung den nicht erfolgreichen Ausgang einer ehemals guten cellulären Neubildung darstellt oder eine von Anfang an fehlende Fähigkeit einer solchen anzeigt.

Zum Vergleich wurden im Anschluß daran die Ergebnisse der Blutbilder berücksichtigt, die fast immer vor Beginn der Vorbehandlung, manchmal während oder nach deren Durchführung, regelmäßig vor der Operation am Hals und nach der einen oder anderen Erfolgsinjektion gemacht wurden und sich zusammensetzen aus der Bestimmung der Zahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen, der Blutplättchen, der Gerinnungs- und Senkungszeit; außerdem wurden jeweils Blutausstrichpräparate hergestellt. Als allgemeiner Anhaltspunkt für den Zustand unserer Tiere diente deren Gewichtsstand.

Kurz ein paar unerlässliche Hinweise auf die Technik und Deutung unserer Blutbilder.

Rote, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen wurden in der *Türkschen Kammer* gezählt in der bei *Naegeli* beschriebenen Weise; die Methode der Blutplättchenzählung stellt eine Modifikation der von *Jürgens* angegebenen dar:

Dabei wird eine Leukocytenpipette bis zur Marke 0,5 mit Serum angesaugt und mit einem Röhrchen von 100 ccm 0,9%igem Natrium citricum, 2 ccm 40%igem Formalin und einer Spur Brillantkresylblau bis zur Marke 11 nachgefüllt.

Die Gerinnungszeitbestimmung erfolgte nach C. M. v. *Allen* in der von *W. Schultz* beschriebenen Weise (siehe Literaturnachweis).

Die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit geschah nach *Westergreen* mit dem Blut aus der durch Abreiben mit Äthertupfer hyperämisch gemachten Ohrvene. Um vorzeitige Gerinnung zu verhindern, wurde das aus der mit der Kanüle punktierten Ohrvene ausfließende Blut direkt in das Verwahrungsröhrchen durch die 3,8%ige Citratlösung hindurch aufgezogen. Ablesung nach 1, 2 und 24 Stunden. Bei der Differenzierung der Blutausstriche, die nach *May-Grünwald-Giemsa* gefärbt wurden, hielten wir uns an die Beschreibung *Naegelis*.

Vor der Beschreibung der einzelnen Formen soll das eine oder andere der Protokolle ausführlich angegeben werden, unter Berücksichtigung der entsprechenden Befunde an Herz (*W. Dietrich*) und Leber (*Hahn*).

1. 3 Beispiele eines Reizmarks:

a) Tier 226. Bekommt als Vorbehandlung 7,3 ccm Colivaccine und 4,0 ccm Coliaufschwemmung in 87 Tagen. Nach Intervall von 10 Tagen als Erfolgsinjektion 1,3 ccm *Staphylokokkenaufschwemmung* auf 2 Injektionen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Getötet nach 48 Stunden.

Herz. Makroskopisch: Bei dem Tier fand sich eine ausgesprochene verruköse Endokarditis mit Staphylokokkenauflagerung: hanfkörngroße gelbe Auflagerungen und mehrere weiße Knöpfchen am Rand des vorderen Mitralsegels (Papillarmuskelansatz). In der Nähe des hinteren Papillarmuskelansatzes mehrere kleine warzige Höcker. Herzmuskel ohne Abscesse.

Mikroskopisch: Am Klappenansatz ventrikelfürwärts dicke Klumpen von Kokken, die dem aufgelockerten, von Leukozyten durchsetzten und von Endothel entblößten Klappengewebe aufsitzen. In diese Klumpen fließen Fibrinschlieren ein, dazwischen feinkörnige Massen und zerfallene Leukozyten. Phagozytose von Kokken durch Zellen, die nicht Leukozyten sind, ist allenthalben zu beobachten (siehe *W. Dietrich* Abb. 1 und 2).

Leber. Makroskopisch: dunkelrot fleckig.

Mikroskopisch: Vergrößerte, phagocytierte Sternzellen. Wenige kleine Zellhaufen mit Leukozyten und Fibrin. Große Zellen mit blassen Kernen. Massenhaft Leukozyten in den erweiterten, stark blutgefüllten Capillaren. Zentralvenen mit zellreichem mehrschichtigem Endothel, ihre Wand ödematos gequollen; Durchtritt der Flüssigkeit ins angrenzende Gewebe.

Blutstatus:

Rote	Weisse	Seg.	St.	Lymphoc.	Cherg.	Eos.	Monoc.	Myeloc.	Blpl.	Ger.	Senk.
------	--------	------	-----	----------	--------	------	--------	---------	-------	------	-------

Vor Sensibilisierung:

5,1	15 600	46	—	38	15	1	—	—	332 000	1'	3
										4'	4

Nach Intervall:

5,1	12 000	24	3	52	17	—	3	1	—	1'10"	15
										2'45"	19
										4'15"	25

Nach 2. Erfolgsinjektion:

—	—	60	6	14	20	—	—	—	—	—	—
---	---	----	---	----	----	---	---	---	---	---	---

Gewicht fällt von 3000 g auf 2250 g.

Knochenmark. Makroskopisch fleckig, blaßrot, weich. Mikroskopisch ziemlich zellreich, vorwiegend weiße Zellen. Riesenzellen reichlich, darunter viele helle Zellen, auch verklumpte Kerne. Vereinzelte Phagocytosen. Sehr reichlich Myelocyten und Myeloblasten, relativ wenig reife Leukocyten. Rote Zellen in gewöhnlicher Menge. Kleine Kernhäufchen mit dichtem Kern, unscharf begrenzt (Lymphocyten). Reticuloendothel tritt deutlich hervor und enthält ziemlich viel Pigment. Freie Staphylokokken manchmal sichtbar.

b) Tier 224. Bekommt als Vorbehandlung 6,5 ccm Colivaccine und 2,8 ccm Coliaufschwemmung in 87 Tagen. Nach Intervall von 12 Tagen als Erfolgsinjektion

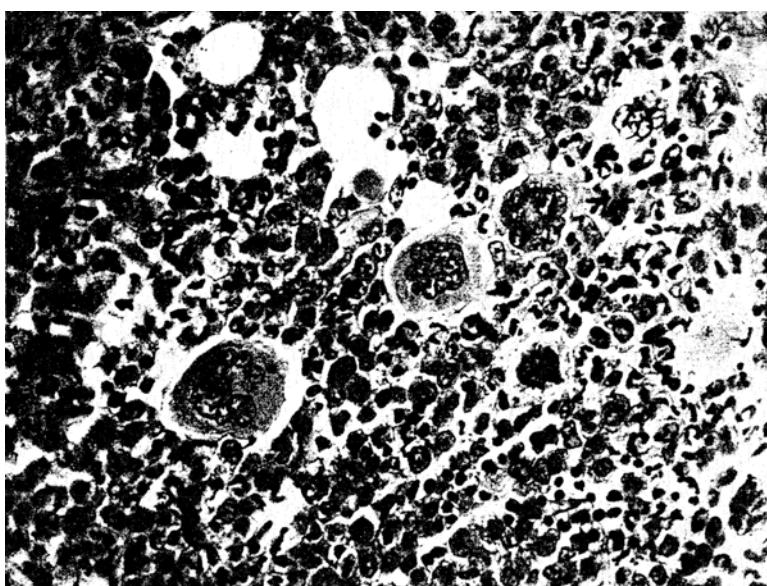


Abb. 1. Tier 224. Reizmark stärksten Grades ohne Schädigung.

2,1 ccm Coliaufschwemmung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Getötet nach 24 Stunden.

Herz. Makroskopisch kein wesentlicher Befund, deshalb nicht weiter untersucht.

Leber. Makroskopisch o. B.

Mikroskopisch: Vergrößerte phagozytierende, teilweise sich ablösende Sternzellen. Phagozytierende Zellgruppen, Klumpen zugrunde gehender großer Zellen mit Leukocyten und Trümmern in ihrer Mitte, umspannen von Fibrinfäden. In den Capillaren häufig große Zellen mit eingebuchtetem Kern und beginnender Granulierung.

Knochenmark: Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Sehr zellreich, besonders weiße Zellen, Riesenzellen sehr reichlich, gut erhalten, mit hellen Kernen, ganz selten Phagocytosen. Myeloblasten und Myelocyten sehr reichlich, mit vielen Mitosen. Mäßig viele Eosinophile, sehr reichlich neutrophile reife Zellen. Mäßig viel Normoblasten, wenig nackte rote Kerne. Reticulum nicht auffallend vergrößert, mit wenig Pigment (siehe Abb. 1).

Blutstatus:

Rote	Weisse	Seg.	St.	Lym. phoc.	Überg.	Eos.	Monoc.	Baso.	Normo.	Blpl.	Ger.	Senk.
------	--------	------	-----	---------------	--------	------	--------	-------	--------	-------	------	-------

Vor Sensibilisierung:

5,3	7200	12	4	76	6	—	—	2	—	447 000	3'	—
											12'	

Nach Intervall:

4,8	5720	12	—	28	55	1	4	—	2	865 000	30''	10
											2'30''	15

Nach 3. Erfolgsinjektion:

4,9	8520	32	—	41	21	—	1	5	9	314 000	30''	15
											4'	22

Gewicht fällt von 3400 g auf 2300 g.

c) Tier 281. Bekommt als Vorbehandlung 10,18 mg *Histamin* in 32 Tagen. Nach Intervall von 3 Tagen als Erfolgsinjektion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen gleichzeitig 0,96 mg *Histamin* und 3,3 cm *Trypanblau*. Getötet nach 48 Stunden. Herz und Leber nicht näher untersucht.

Blutstatus:

Rote	Weisse	Seg.	St.	Lym. phoc.	Überg.	Eos.	Monoc.	Myleto.	Baso.	Normo.	Blpl.	Ger.	Senk.
------	--------	------	-----	---------------	--------	------	--------	---------	-------	--------	-------	------	-------

Vor Sensibilisierung:

6,0	5000	14	1	69	10	—	6	—	—	—	422 000	1'20''	2
												2'30''	4

Nach Intervall:

7,0	11850	23	3	60	14	—	—	—	—	—	412 000	50''	2
												4'30''	4

Nach 1. Erfolgsinjektion:

5,5	11440	45	9	31	14	—	1	—	—	1	314 000	1'	3
												2'	7

Nach 2. Erfolgsinjektion:

5,2	4760	17	9	39	28	3	4	—	—	2	81 000	30''	2
												2'30''	4

Gewicht steigt von 2300 g auf 2550 g.

Knochenmark. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Reichlicher Zellgehalt, rote und weiße Zellen in etwa gleicher Menge. Plasma der Riesenzellen manchmal dicht und klein. Riesenzellen sehr zahlreich, bis zu 5 in einem Gesichtsfeld. Wenig

nackte Kerne. Phagocytosen treten zurück. Haufen von Myelocyten und Myeloblasten, mäßig viele Mitosen. Reife Eosinophile treten zurück, dagegen viele Neutrophile. Ziemlich viele Normoblasten, wenig nacktkernige Rote. Reticuloendothel nicht besonders hervortretend. Längliche Reticulumzellen enthalten Trypan, manchmal Makrophagen innerhalb der Maschen. Abschnürungsbilder an Riesenzellen. — (Schnitt mit Bismarckbraun gefärbt.)

Ganz entsprechend sind die Knochenmarksbilder bei 12 weiteren Tieren, die teils mit Coli, teils mit Kaseosan, Serum und Histamin vorbehandelt wurden.

Zusammenfassend finden wir beim *Reizmark* einen reichlichen bis sehr reichlichen Zellgehalt von meist vorwiegend weißem Charakter. Die Riesenzellen sind deutlich vermehrt mit großem, gut ausgebildetem Plasmasaum und oft hellem Kern. Nackte und verklumpte Kerne finden sich in mäßiger Menge. Aufnahme von Leukocyten in Riesenzellen mäßig oft bis sehr häufig.

Myelocyten und Myeloblasten mäßig viel bis sehr reichlich, auch häufig Mitosen. Eosinophile Zellen mäßig viel bis reichlich. Neutrophile reichlich bis sehr reichlich, manchmal ungleich verteilt. Reife rote Zellen mäßig viel, Normoblasten und Nacktkernige ebenfalls. Im Reticulum und in Endothelzellen mäßig viel bis reichlich Pigment.

2. Für *Schädigungsmark* wollen wir ein Beispiel anführen:

Tier 223. Bekommt als Vorbehandlung 9,1 ccm *Colivaccine* und 5,0 ccm *Coli*-aufschwemmung in 78 Tagen. Nach Intervall von 5 Tagen als Erfolgsinjektion an 4 aufeinanderfolgenden Tagen 3,0 ccm *Coliaufschwemmung*. Getötet nach 24 Stunden.

Herz. Makroskopisch: Einige kleinere weiße Knötchen auf der Mitralis, sonst kein besonderer Befund.

Blutstatus:

Rote	Weisse	Seg.	St.	Lymphoc.	Oberg.	Eos.	Monoc.	Myeloc.	Normo.	Blpl.	Ger.	Senk.
------	--------	------	-----	----------	--------	------	--------	---------	--------	-------	------	-------

Vor Sensibilisierung:

5,4	7800	16	—	79	4	1	—	—	—	245600	2'30''	2
											4'	4

Nach Intervall:

5,8	9960	33	1	36	20	—	9	1	—	1350000	1'	3
											4'	6

Nach 4. Erfolgsinjektion:

6,0	11760	29	4	40	17	—	10	—	3	465000	1'	10
											3'	13

Nach 5. Erfolgsinjektion:

—	10840	18	2	46	24	—	8	2	6	—	—	—
---	-------	----	---	----	----	---	---	---	---	---	---	---

Gewicht sinkt von 3300 g auf 2200 g.

Mikroskopisch: Größere Klappenpolster mit aufgelockerten und aufgerichteten Endothelzellen. Stellenweise subendothiale Zellen vermehrt. Subendothiale Gruppe eng aneinanderstehender Zellkerne erscheint riesenzellartig. An der Aortenklappe außerdem feine Schlierenbildung. Bakterien nicht sicher nachweisbar.

Leber entspricht makroskopisch und mikroskopisch dem bei 224 angegebenen Tier.

Knochenmark. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Mäßig zellreich, besonders weiße Zellen. Riesenzellen nicht besonders zahlreich, mit reduziertem Plasma, viele nacktkernig. Vereinzelt Phagocytosen. Myelocyten und Myeloblasten etwas

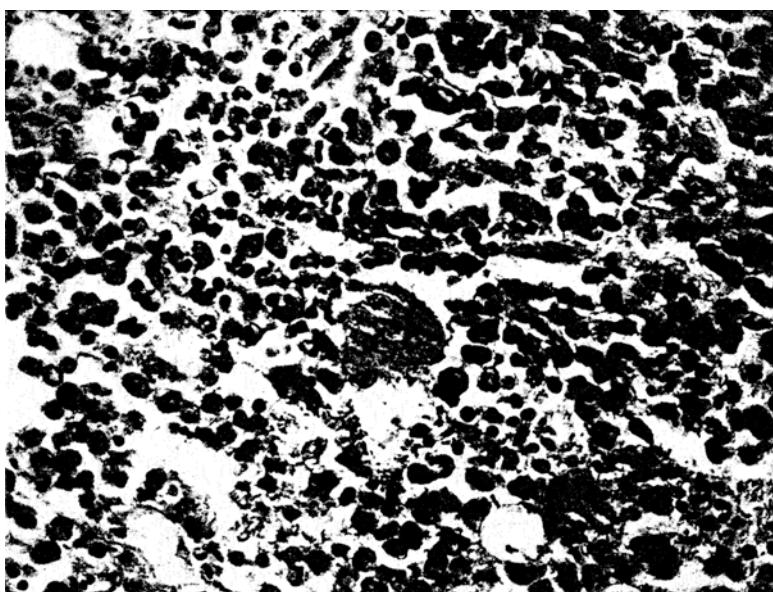


Abb. 2. Tier 254 (s. dazu Prot. von Tier 223). Schädigungsmark mit Aufbrauch der Riesenzellen. Klecksige Haufen: Kokken? Aufgelöste Zellherde?

vermehrt, auch einige Mitosen. Wenig Eosinophile. Reife Neutrophile stark vermehrt, mit deutlich geschädigten Kernen. Mäßig viele Normoblasten, darunter auch Nacktkernige. Reticuloendothel tritt nicht besonders hervor, enthält vielfach Pigment.

Auffallender Aufbrauch der Riesenzellen.

Zwei weitere Tiere zeigen einen ganz entsprechenden Befund. Davon bekam eines Coli, das andere Serum als Vorbehandlung (letzteres s. Abb. 2).

Wir fassen das Bild des *Schädigungsmarkes* zusammen: Das Plasma der Riesenzellen ist reduziert, nackte und verklumpte Kerne sind viel häufiger, zum Teil sind die Kerne ganz in Auflösung begriffen. Aufnahme von Leukocyten im Mark nur vereinzelt. Myelocyten und Myeloblasten etwas weniger häufig als beim Reizmark, ebenso die Mitosen. Neutrophile Zellen gegenüber dem Reizmark zahlenmäßig geringer, sehr ungleich verteilt mit deutlichen Schädigungsformen. Normoblasten und nacktkernige Rote reichlich.

3. Nun noch zwei Beispiele eines *Erschöpfungsmarkes*:

a) *Tier 267*. Bekommt als Vorbehandlung in 14 Tagen 15,5 ccm Serum. Nach Intervall von 15 Tagen auf 3 Erfolgsinjektionen in 2 Tagen 1,8 ccm Serum und 1,4 ccm *Staphylokokkenaufschwemmung*. Stirbt nach 48 Stunden in Narkose.

Herz. Makroskopisch: Hanfkorngröße, gelbe Auflagerungen am inneren Segel der Tricuspidalis. An der Mitralis keine deutlichen Knötchen oder Auflagerungen; gegen den Klappenrand weiße verquollene Flecke, die Klappe im ganzen wenig durchsichtig.

Mikroskopisch: Tricuspidalklappe zeigt mächtige ulceröse Endokarditis mit Anhäufung von Kokken. Nekrose des Klappengewebes, Zerfall von Leukocyten und Histiocyten. Phagocytose von Kokken in subendothelialen Zellen. Stellenweise liegen dem Endothel Kokken in Reihen auf. Mitralklappe teilweise ödematos blasig aufgetrieben, im Gewebe blasige Histiocyten mit kleinen Kokkenhaufen (s. Abb. 6, W. Dietrich).

Leber. Makroskopisch: Dunkelrot, ausgedehnte weißlich-graue Flecken.

Mikroskopisch: Veränderungen an den Sternzellen nicht erheblich. Einzelne große Zellen in den stark blutgefüllten Capillaren, die Monocyten ähnlich schen, öfter auch Fibrintropfen. Weit fortgeschrittene Nekrosen mit völlig zugrunde gegangenen Leberparenchymzellen, besonders in den mittleren und zentralen Leberabschnitten. Nekrosen sind von Mengen erhaltener und zugrunde gegangener Leukocyten durchsetzt.

Knochenmark. Makroskopisch: Sehr weich, leicht rot gefleckt.

Mikroskopisch: Zellarm, Erythrocyten vereinzelt angehäuft, Fibrinausfällungen, Nekrosen. Wenig Riesenzellen, mit wenig Plasma. Ihre Kerne vielfach zerfallen, keine Phagocytosen. Wenig Myelocyten und Myeloblasten. Keine Mitosen. Reife Neutrophile sehr wenig, mehr Eosinophile. Relativ viele Normoblasten und nacktkernige Rote. Reticuloendothel wenig hervortretend, enthält zum Teil Pigment (s. Abb. 3).

Blutstatus:

Rot.	Weiß.	Seg.	St.	Lymphoc.	Überg.	Eos.	Monoc.	Myeloc.	Baso.	Normo.	Bipl.	Ger.	Senk.
------	-------	------	-----	----------	--------	------	--------	---------	-------	--------	-------	------	-------

Vor Sensibilisierung:

5,3	8040	5	—	50	43	1	—	—	1	—	437 000	1'10"	2
												4'30"	4

Nach Intervall:

4,5	6720	11	1	70	14	—	4	—	—	1	109 000	1'20"	
												3'	

Nach 2. Erfolgsinjektion:

4,1	4368	43	16	31	8	—	1	1	—	—	146 000	25"	8
												1'15"	16

Nach 3. Erfolgsinjektion:

—	—	41	23	19	8	2	3	4	—	—	—	—	12
---	---	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Anfangsgewicht 2200 g.

b) Tier 227. Bekommt als Vorbehandlung 7,0 ccm Colivaccine und 6,0 ccm Aufschwemmung in 86 Tagen. Nach Intervall von 4 Tagen als Erfolgsinjektion 1,0 ccm *Staphylokokkenaufschwemmung*. Getötet nach 48 Stunden.

Herz. Makroskopisch: Am hinteren Mitralsegel Gruppe kleiner Knötchen, ein größeres Wärzchen am Ansatz des hinteren Papillarmuskels. — Herzmuskel o. B.

Mikroskopisch: Endothel stellenweise mit feinem homogenem Saum (Fibrin), der Kokken eingeschlossen enthält. An anderer Stelle Endothelzellen verschwunden oder völlig in Zerfall. Die Kokken liegen in einem feinen Schleier der Klappe auf,

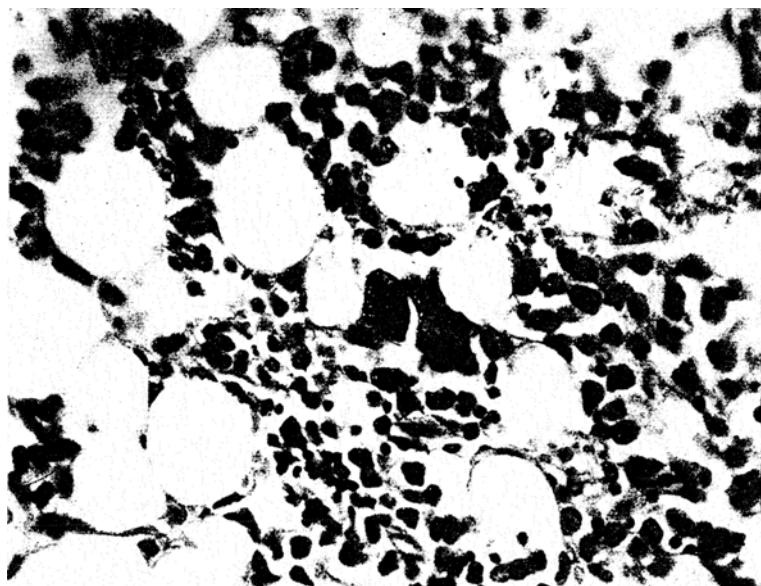


Abb. 3. Tier 267. Erschöpfungsmaark. Zellausschwemmung, keine Neubildung.

solche Stellen zeigen geringe subendothiale Zellvermehrung (Histiocyten). Auch tiefergreifende Nekrosen mit Kokkenhaufen in einer homogenen Fibrinmasse.

Leber entspricht dem bei 226 angegebenen Befund.

Blutstatus:

Rote	Weisse	Seg.	St.	Lymphoc.	Cberg.	Blpl.	Gerinnung	Senkung
Vor Sensibilisierung:								
3,0	6200	38	4	55	3	408000	2'30''	2
Nach Intervall:								
4,1	29480	50	12	29	9	—	20'' 1' 3'20''	—

Gewicht fällt von 2100 g auf 1600 g.

Knochenmark. Makroskopisch o. B. -- Mikroskopisch: Wenig zellreich. Zahl der Riesenzellen vermindert, ihre Kerne klein, dunkel klecksig. Wenig Phagocytosen. Myelocyten und Myeloblasten nicht viele, ungleich verteilt, einzelne Mitosen, neutrophile Reife relativ viele. Reichlich Normoblasten. Reticuloendothel mäßig hervortretend, vielfach mit Pigment beladen. Hyaline Abscheidungen, Fibrienniederschläge.

Ein ganz entsprechendes Knochenmarksbild weisen 6 weitere Tiere auf, von denen 4 mit Serum, 1 mit Kaseosan und 1 mit Histamin vorbehandelt wurden.

Zusammenfassend ergibt sich als Bild des *Erschöpfungsmarkes*:

Auffallend zellarm. *Megakaryocyten* sehr wenig, mit kleinem, manchmal schlierenartigem Plasmaraum. Viele kleine, dunkle, klecksige Kerne, auch kernlose, schollige Zellen, nur selten Leukocyten enthaltend.

Weisse Zellen. Myelocyten wenig und ungleich verteilt, ebenso Myeloblasten, zum Teil in Untergang begriffen. Nur einzelne oder gar keine Mitosen. Eosinophile Zellen meist ganz wenig, Neutrophile wenig oder in Zerfall begriffen.

Rote Zellen. Viele Nacktkernige, sonst nicht verändert.

Reticuloendothel meist nicht besonders deutlich, in einem Fall zum Teil aufgetrieben, zum Teil nekrotisch.

Wir erhalten nach dem Vorangehenden folgende Übersicht über die Knochenmarksbilder, je nach Art der Vorbehandlung:

A. Kaseosantiere. 1. Der Tod von 2 Tieren — einmal während der Drosselung der Vene, das andere Mal bei der Entnahme der Gefäße nach Erfolgsinjektion — ist wahrscheinlich ein Narkosetod. Im Knochenmark und Blutbild sind wie an den anderen Organen keine Zeichen wesentlicher Schädigung zu finden. Auffallend ist bei einem Tier die starke Leukozytose nach dem Intervall.

2. Alle Tiere zeigen eine Leukozytose bis auf eines, dessen Mark das Bild der Erschöpfung aufweist. Verbunden mit dieser ist eine starke reticuloendotheliale Reaktion mit einer Ausnahme, die sich vielleicht aus der bei diesem Tier am langsamsten durchgeföhrten Sensibilisierung erklärt, so daß die Erfolgsinjektion einen sehr gut angepaßten und daher nicht stark reagierenden Organismus traf.

3. Staphylokokken als Erfolgsinjektion rufen beim niedersensibilisierten Tier, das dazu eine Schwangerschaft durchmachte, nur geringe Schädigung hervor, beim hochsensibilisierten Tier dagegen eine Erschöpfung des Markes. Allerdings fällt bei letzterem schon nach Intervall eine sehr starke Leukopenie auf, was eine sich schon gegen Ende oder nach Abschluß der Sensibilisierung einstellende Bildungsschwäche des Knochenmarkes wahrscheinlich macht. Die Zunahme der Leukozytenzahl im Anschluß an die Erfolgsinjektion sehen wir als eine durch den starken Reiz der Staphylokokken erfolgte Ausschwemmung der letzten Reserven von Markzellen an; gleichzeitig werden durch die Staphylokokken noch im Mark vorhandene jugendliche Zellen stark geschädigt.

Bei primärer (vor Erfolgsinjektion auftretender) Bildungsschwäche des Markes macht die Stärke der Staphylokokkenwirkung bei der Erfolgsinjektion die letzten Ansätze zur Neubildung der Zellen zunichte.

B. Colitiere. 1. Sie zeigen trotz Vermehrung der Zellen im Knochenmark keine Leukozytose bis auf ein Tier, das nach Intervall stark vermehrte Leukocyten hat und nach Staphylokokken als Erfolgsinjektion das Bild eines erschöpften Markes bietet.

2. Staphylokokken als Erfolgsinjektion sind wirksamer als Coli, was auch aus der bei ersteren besonders starken reticuloendothelialen Abwehr hervorgeht.

3. Bei Sensibilisierung mit Vaccine und größerer Menge Aufschwemmung in relativ *kurzem* Zeitraum und Coli als Erfolgsinjektion bekommen wir ein Schädigungsmark, bei Sensibilisierung mit Vaccine und größerer Menge Aufschwemmung in *langem* Zeitraum und bei gleichzeitiger Schwangerschaft und Coli als Erfolgsinjektion ebenfalls ein Schädigungsmark, bei Sensibilisierung mit größerer Menge Aufschwemmung und *Staphylokokken* als Erfolgsinjektion haben wir ein Erschöpfungsmaark (s. Tier 227). Daß im Gegensatz zu letzterem ein anderes Tier bei etwa gleicher Sensibilisierung eine etwas größere Dosis Staphylokokken als Erfolgsinjektion ohne größere Schädigung erträgt, mag einmal mit den längeren Intervall (10 Tage statt 5) und zum anderen damit zusammenhängen, daß es die Staphylokokken auf 2 Injektionen bekam, während 227 die ganze Dosis in einer Injektion erhielt.

4. Kontrolltier antwortet auf Coliinjektion neben einer sehr starken reticuloendothelialen Reaktion mit einer starken, nach jeder Injektion zunehmenden Leukozytose. Zellneubildung deutlich geringer als bei sensibilisiertem Tier.

C. Serumtiere. 1. Bei hoher Immunisierung beobachten wir eine monozytäre Reaktion gegenüber der sonstigen leukozyturen.

2. Deutliche Leukozytose findet sich beim Reizmark, am stärksten nach Staphylokokken als Erfolgsinjektion. In diesem Fall zeigt auch das Knochenmark die stärkste Neubildung. Mit Leukozytose geht deutliche reticuloendotheliale Reaktion einher.

3. Bei dem am höchsten sensibilisierten Tier finden wir eine geringe celluläre und reticuloendotheliale Reaktion, keine Leukozytose. Bei nur kurz sensibilisiertem Tier ist eine Schädigung deutlich, wobei ein gewisser anaphylaktischer Zustand durch starke Eosinophilie im Knochenmark nahegelegt wird.

4. Mehr als die Hälfte der Tiere zeigen eine schlechte Reaktionslage: Reticuloendothel nicht besonders hervortretend, keine Leukozytose, manchmal starke Leukopenie und im Mark die Zeichen der Erschöpfung.

5. Staphylokokken als Reinjektion haben stärkere Wirkung als Coli, besonders wenn sie gleichzeitig mit Serum gegeben werden (2 Tiere tot!). Inwieweit außerdem dieser Reaktionsmißerfolg auf eine bei Serum mangelnde allgemeine Sensibilisierung oder die anaphylaktische Wirkung des bei der Erfolgsinjektion gleichzeitig gegebenen Serums zurückzuführen ist, ist schwer zu entscheiden.

D. Histaminintiere. 1. Sie zeigen im Gegensatz zu den anderen einen Leukozytenabfall nach 2. Erfolgsinjektion, eine geringe Zunahme derselben nur bei Staphylokokken als Erfolgsinjektion; hier auch reticuloendotheliale Reaktion am stärksten, außer einer ebenfalls starken bei einem Tier, das Coli als Reinjektion bekam und eine Schwangerschaft durchmachte.

2. Schon nach 3. Sensibilisierungsinjektion fällt eine deutliche Zellvermehrung im Knochenmark auf mit besonders vielen Phagocyten in Riesenzellen.

3. Bei einem Tier ist keinerlei Wirkung der Histaminvorbehandlung erkennbar; es reagiert auf Coli als Erfolgsinjektion mit Ausschwemmung der Zellen aus dem Mark.

4. Bei Staphylokokkenkontrolltier sehen wir mangelnde Keimvernichtung im nichtsensibilisierten Körper, zwar ohne Zeichen lokaler Schädigung, doch mit geringer Neubildung, die sehr ungeordnet verläuft. In gewissem Gegensatz dazu steht das Colikontrolltier, das eine längere Behandlung durchmachte (verschiedene Virulenz!).

Hier sei gleich ein Wort zu den Ergebnissen von *Heinlein* bei Histaminintieren eingeschaltet. Seine Erfahrung, daß mehr als 0,1 mg pro Kilogramm Körbergewicht eine bereits gefährliche Dosis ist, stimmt mit der unserigen überein, wenn auch 0,2 mg meist ertragen werden. Die starke Vermehrung der Eosinophilen im Blut der Histaminintiere konnten wir trotz wiederholten Suchens im Ausstrich nicht finden. Doch ist unsere Histaminreihe zu klein, um eine sichere Stellung einzunehmen zu können.

Übersehen wir unsere Befunde im Zusammenhang, so haben wir nach Injektion von Antigenen in Form von Bakterien und anderem artfremdem Eiweiß eine in ihrer Stärke wechselnde leukozytäre Reaktion im Knochenmark, wie sie auch *Schilling*, *Lengemann*, *Lossen* und andere fanden. Die bei den Kontrollbildern zahlreichen Fettmaschen sind größtenteils zu blutbildendem retikulärem Gewebe geworden. Gleichzeitig mit dieser Umwandlung geht manchmal eine auffallende Hyperämie einher (*Lengemann*), besonders stark bei 2 Serumtieren, die, wie *Foà* u. a. zeigen konnten, die Umstellung eines Knochenmarkes zu einer stark erhöhten zellbildenden Tätigkeit regelmäßig einleitet, später jedoch zurücktritt.

Wenn wir im strengen Gegensatz zu diesen Bildern bei einem Tier eine auffallende Anhäufung einkerniger Zellen — wir sprechen von einer monozytären Reaktion (*Anselmino*) im Gegensatz zur leukozytären — finden, so sehen wir darin ein stärkeres hyperergisches Reaktionsstadium des hochimmunisierten Tieres, das in 71 Tagen 21 ccm Serum erhielt, eine Menge, die die anderen Tiere in weniger als der halben Zeit bekamen; dies entspricht der monozytären Reaktion beim Menschen, die von anderer Seite bei chronischer Sepsis (*Sepsis lenta*) oder im Spätkonsum nach Infektionskrankheiten (*Typhus*) beschrieben wurde (*Fraenkel*, *Dietrich*, *Anselmino*).

Fragen wir nun, wie sich diese Umstellung des Knochenmarkes im Blutbild ausdrückt! Als erstes Zeichen einer erhöhten Beanspruchung der resorptiven Leistung gilt eine Leukozytose (*Dietrich*), die wir am stärksten bei den Kaseosantieren, am geringsten bei den Colitieren beobachteten als Ausdruck eines Zustandes guter und steigerungsfähiger Abwehrleistung. Mit dieser geht einher eine verstärkte Ausbildung der retikuloendothelialen Zellen des Knochenmarkes, so daß die Leukozytose als Zeichen einer erhöhten Resorptionsleistung des letzteren dienen kann. Umgekehrt ist eine fehlende Leukozytose oder Leukopenie beim sensibilisierten Tier mit einem nicht erhöht resorptionstätigen Reticuloendothel verbunden.

Die Leukopenie als solche muß jedoch nicht immer Ausdruck einer Lähmung oder Erschöpfung des Knochenmarkes sein wie bei Infektionskrankheiten oder chronischer Sepsis, sondern kann auch auf einer fehlenden Ausschwemmung mit oder ohne mangelnder Ausreifung der im Knochenmark reichlich vorhandenen Zellen beruhen. Dies geht schon daraus hervor, daß nach einem Reiz in Form einer weiteren Erfolgsinjektion die Leukozytenzahl von einem Tag zum anderen ansteigt, was bei Lähmung oder Erschöpfung nicht denkbar wäre.

Bei einer erheblichen Zellanhäufung im Knochenmark gegenüber geringem Zellgehalt des Blutes, die wir oft beobachteten, ist zu berücksichtigen, daß eine Neubildung der Zellen in weniger als einer Stunde

ablaufen kann und die neben dem Knochenmarksvorrat verantwortlichen Faktoren für die Ausfuhr der Zellen ins Blut in Form von chemotaktischen und vasomotorischen Einflüssen noch nicht voll zur Wirkung gekommen sein können. Außerdem wissen wir, daß selbst innerhalb des Blutes gewisse Unterschiede in der cellulären Zusammensetzung bestehen können, so zwischen Herzblut und peripherem Blut. *Guillermín* spricht von „*Balancement*“, *Schilling* von „*Verteilungsleukozytose*“, *Gräff* von „*Verschiebungslukozytose*“. Leukocytenansammlungen in den Gefäßen der inneren Organe, z. B. Leber und Milz, nach Injektion von Bakterienkulturen oder bei Tieren, denen aufgeschwemmte Parenchymteilchen in die Blutbahn injiziert wurden, in kleineren Lungengefäßen und Lungencapillaren kommen mehr im Beginn einer Infektion vor (*Werigo-Jegunow, Lengemann*). Für den besonderen Fall der eosinophilen Zellen haben *Schwarz, Losssen* u. a. eine zeitliche Inkongruenz zwischen Mark und Blut nachweisen können, was erklären kann, daß wir bei den Histamintieren keine erhöhte Eosinophilie im Blut wie *Heinlein* gefunden haben. Der andere Gesichtspunkt, der bei der Erörterung der Frage des Zustandekommens einer solchen Inkongruenz zu erwähnen wäre, nämlich eine ins Gewicht fallende extramedulläre Bildung von Zellen nichtlymphatischer Art kaum heute, abgesehen von den Monocyten (*Wollenberg*), kurz abgehandelt werden. Schon *Rubinstein* wies nach, daß die polynukleäre Leukozytose eine Funktion des Knochenmarks ist, was auch *Ehrlich* auf Grund indirekter (nicht experimenteller) Beweise behauptete. Daß dies von anderer Seite bestritten wurde und die Leukozytose bei verschiedenen, auch chronischen Infektionen als ausdrücklich nicht aus dem Mark stammend angesehen wurde (*Schur und Löwy*), hat heute nur noch historische Bedeutung. Abgesehen davon, daß wir zwar des öfteren einen erheblichen Zellreichtum im Knochenmark ohne entsprechende Leukozytose, nie aber eine beträchtliche Leukozytose ohne übereinstimmenden Zellreichtum im Knochenmark beobachten konnten, kann heute die früher geäußerte Möglichkeit einer Bildung von weißen Blutzellen aus Endothelien etwa der Leber nicht mehr mit Sicherheit aufrecht erhalten werden.

Daß auf der anderen Seite die lymphatischen Zellen ausschließlich den lymphatischen Organen ihre Entstehung verdanken, erscheint ganz sicher. *Fischer* fand bei $\frac{1}{2}$ aller Erwachsenen kleinste Lymphknötchen, zum Teil als richtige Follikel, *Rubinstein* echte Lymphocyten, andere Untersucher Lymphocytenherdchen bis zu regelmäßigen Lymphknötchen; wenn wir ebenfalls bisweilen in unseren Knochenmarksbildern größere oder kleine zerstreut liegende Ansammlungen lymphocytenartiger Zellen finden, so müssen wir diese aus örtlich vorgebildeten Lymphocytenherdchen entstanden denken; Zellbilder, die einen Übergang von Zellen der myeloischen Reihe in die der lymphatischen möglich oder gar wahrscheinlich erscheinen ließen, fielen uns nie auf.

Als eine Parallelerscheinung der Leukozytose nennt unter anderem Aschoff eine Vermehrung und Ausschwemmung der Riesenzellen. Wir finden letztere in unseren Bildern in wechselnd starker Anhäufung, die der der übrigen Zellen etwa entspricht; je zellreicher das Mark, um so dichter sind die Riesenzellen gelagert. An ihnen spielen sich die Zeichen der Schädigung gewöhnlich in dem Ausmaß ab, das der Schädigung des Markes als Ganzem entspricht, beginnend mit Dichterwerden des Kernes und Verkleinerung des Plasmas, manchmal nach vorausgehender

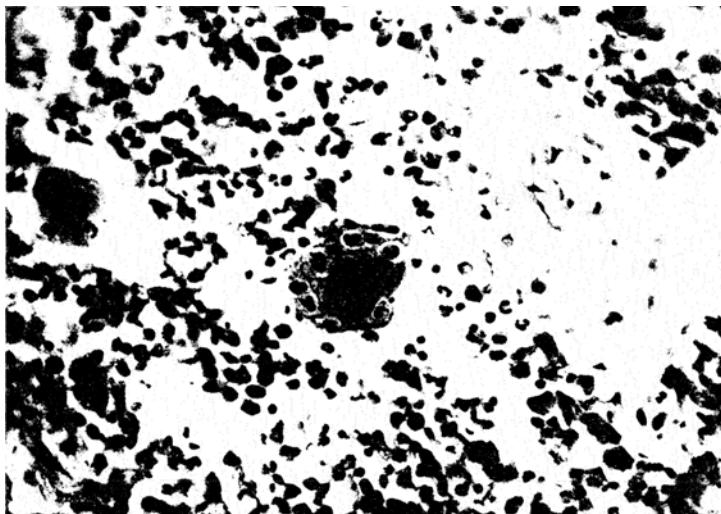


Abb. 4. Tier 206. Sehr gute Reaktion. Massenhaft reife Leukocyten, viele Eosinophile. Besonders starke Aufnahme von Leukocyten in Riesenzellen.

Vakuolisierung, bis es schließlich ganz zurücktritt, so daß nur ein geschrumpfter pyknotischer Kern übrig bleibt, der schließlich in einzelne Teile zerfällt (*Lengemann*).

Je zahlreicher und besser erhalten die Riesenzellen sind, um so häufiger finden wir in ihnen eingeschlossene Leukocyten in allen Stadien der Auflösung. Obwohl wir nie mit Sicherheit Lymphocyten oder gar Erythrocyten in Riesenzellen, manchmal aber leukocytenhaltige Riesenzellen mit deutlichen Zeichen der Schädigung beobachten konnten, möchten wir doch mit der Mehrzahl der Untersucher (*Foà, Lengemann u. a.*) annehmen, daß es in den allermeisten Fällen die Riesenzellen sind, die die Leukocyten aufnehmen, und nicht umgekehrt. Abgesehen davon, daß es der Riesenzelle mit ihrem großen, gleichsam in amöboider Bewegung zerfließenden Plasmaleib, den wir oft Ausläufer aussenden sehen, ungleich leichter fallen muß, 4—8 Leukocyten aufzunehmen (s. Abb. 4), als dem kleinen Leukocyten, in die Riesenzellen einzudringen, können

wir uns kaum vorstellen, daß dies in 10—15 Min. 10 Leukocyten tun, wie dies *Werigo-Jegunow* experimentell beobachtet haben, und wenn, müßte unter diesen bei dem an jugendlichen Zellen so reichen Mark wohl auch einmal ein Myelocyt oder Myeloblast zu finden sein, was aber nicht der Fall ist. Daß, wie *Heidenhain* meint, Leukocyten nur in toten Riesenzellen liegen, können wir nicht bestätigen, vielmehr traten uns ungleich häufiger Schädigungsformen und Trümmer von Leukocyten in Riesenzellen als wohl erhaltene Leukocyten in geschädigten Riesenzellen auf. Daß letztere durch die fermentative Einwirkung der in ihnen und oft in großer Menge untergehenden Leukocyten schließlich ebenfalls zugrunde gehen, darf wohl nicht verwundern.

Die Annahme, die wir bei *Naegeli* und *Anselmino* finden, daß die Riesenzellen aus Myeloblasten hervorgehen, können wir besonders an Hand eines Bildes nachdrücklich unterstützen: Wir sehen Riesenzellen in allen Stadien der Bildung; ausgehend von hellen, großen, plasma-reichen Zellen, wird deren Kern allmählich größer, schließlich eingekerbt und durchgeschnürt. Jene hellen großen Zellen, auf die schon die Beschreibung *Foàs* als der die Riesenzellen bildenden Zellen paßt, müssen wir als Myeloblasten ansprechen.

Im Anschluß an die oben erwähnten Ausläufer, die manchmal als Plasmaabschnürung erscheinen, soll noch ein Bild erwähnt werden, das wir beobachteten: Ein Abtropfen von feinen, gut abgegrenzten Plasmateilchen, die nur als Plättchen gedeutet werden können, was völlig mit der heute fast allgemeinen Annahme übereinstimmt, daß letztere aus Pseudopodienabschnürungen der Riesenzellen entstehen (*Wright* und *Ogata, Kaufmann*). Die Zahl der Plättchen im Blut entsprach allerdings häufig nicht der der Riesenzellen im Mark (z. B. bei Tier 281); vor allem beobachteten wir eine starke Vermehrung der Riesenzellen ohne eine solche der Plättchen. Es scheint uns, als ob bei der gewöhnlich mit der Vermehrung der Riesenzellen verbundenen gesteigerten Leukocytenaufnahme derselben Abschnürungsbilder verhältnismäßig seltener sind (*Seetiger, Schilling*), jedoch kann außerdem verminderde Ausschwemmung oder gesteigerter Abbau der Plättchen extramedullär, besonders in der Milz (*Kaznelson, Schilling*), dafür verantwortlich zu machen sein. Andererseits finden wir bei stark geschädigten Riesenzellen stark herabgesetzte Plättchenzahlen (281).

Zusammen mit den Anzeichen cellulärer Schädigung im Mark finden sich meist in wechselnder Stärke Fibrin-niederschläge. *Foà* findet sie am 10. Tage nach Injektion von abgetöteten oder nichtabgetöteten Staphylokokken und deutet sie als Zeichen einer Abflußhemmung. *Lengemann* dagegen sieht in ihnen das Ergebnis einer Gerinnung eiweißhaltiger Flüssigkeit bei der Fixierung, also ein Kunstprodukt. Da wir sie in größerer Ausdehnung nur bei Tieren mit stark geschädigtem und in Erschöpfung übergehendem Mark fanden, zum Teil zusammen mit

richtigen Nekroseherden, möchten wir sie für ein Zeichen einer mindestens beginnenden (*Fischer*), manchmal auch schon tatsächlich eingetretenen und längere Zeit andauernden toxischen Kreislauf- bzw. Stoffwechselstörung halten. Spezifische Bedeutung, wie sie ihnen *Fraenkel* beimißt, der sie nur bei Pocken und Typhus beobachtete, können wir ihnen nicht zuerkennen, da wir sie bei allen Formen der Vorbehandlung und der Erfolgsinjektion vertreten finden. Wir sehen in ihnen vielmehr ganz allgemein eine veränderte Reaktion zwischen Endothel und Blut (vgl. die Befunde von *W. Dietrich* an Herzklappen).

Bei stark geschädigtem Mark finden wir meist neben diesen Fibrin-niederschlägen richtige Nekrosen als Ausdruck mangelhafter Keimvernichtung, entstanden unter der Wirkung der Keime oder deren Toxine, direkt oder als Folge gelähmter Gefäßnervenerregbarkeit (Stase). Oft sind in der Umgebung der Nekrose Leukocyten angehäuft, angelockt durch die bei dem Bakterienzerfall freiwerdenden chemotaktischen Stoffe. Die Wahrscheinlichkeit einer postmortalen Vermehrung der Keime und der dadurch erfolgten Umwandlung des Gewebes im Sinne einer Nekrose, wie wir sie z. B. vom Gasbrandbacillus her kennen (*Dietrich*), ist auszuschließen angesichts der Tatsache, daß die Organe unserer Tiere etwa $\frac{1}{4}$ Stunde nach deren Tod schon in Susa- bzw. Formalinlösung lagen.

Im Zusammenhang mit diesen Abbauerscheinungen im Knochenmark in Verbindung mit mangelnder Keimvernichtung verdienen noch zwei Fragen unsere Aufmerksamkeit: Einmal die Möglichkeit des Nachweises von Bakterien im Reticuloendothel, zum anderen die Ablagerung von Hämosiderin in diesen Zellen.

Bei einigen Tieren fanden wir Stäbchen bzw. Kokken in den Endothelen im Gegensatz zu *Brass* (*Cousin, Biondi*), die nur kleine solide Körnchen darin aufgenommen sehen, dagegen nie Bakterien: Trümmer von Stäbchen in Reticulumzellen und Gefäßwandzellen, Stäbchen zum Teil in körnigem Zerfall in Reticulumzellen, unter anderem bei 226 (s. Protokoll) freie Staphylokokkenhaufen ohne Phagocytose, kleksige Haufen von Kokken bei einem anderen Tier, letztere sind aber nicht mehr sicher als solche zu erkennen.

Wir möchten jedoch aus der Tatsache, daß meist keine Bakterien im Reticuloendothel nachzuweisen sind, nicht wie *Brass* schließen, daß diese von letzterem überhaupt nicht aufgenommen werden, vielmehr annehmen, daß sie nicht nur aufgenommen, sondern auch verdaut und aufgelöst werden. Daß diese Vernichtung sehr schnell erfolgt sein kann, zeigt uns eine Beobachtung von *K. Müller* (bei *Katzenstein*), der 7 Tage nach hämatogener Staphylokokkeninjektion seiner Tiere keine (lebensfähigen) Bakterien mehr im Knochenmark nachweisen konnte. Dabei schreibt er dem Knochenmark eine besondere biologische Reaktionskraft den im Blut kreisenden Bakterien gegenüber zu.

Im übrigen ist der histologische Nachweis bzw. Ausschluß nie sicher, vielmehr muß zu diesem Zweck die Kultur herangezogen werden. *Hartwich* findet meist dann den histologischen Bakterienbefund positiv, wenn Nekrose oder Blutaustritt da waren. Wenn beim Menschen die Infektionskeime im Wirbelmark viel häufiger nachzuweisen sind als im Oberschenkelmark (90% zu 20% nach *E. F. Müller*), so scheint das für das Tier nicht in entsprechendem Maße zuzutreffen (*Yamamoto*). Auch *Katzenstein* fand im Knochenmark der verschiedensten Knochen einen einheitlichen bakteriellen Befund.

Im Gegensatz zu der relativen Seltenheit sicherer bakterieller Befunde finden wir gelb-braunkörniges Pigment bei fast allen Tieren in größerer oder kleinerer Menge, wie auch *H. Brass* es reichlich schon unter normalen Verhältnissen bei Kaninchen und ebenso *Fischer* ohne vorausgegangene Blutung in der Hälfte aller untersuchten menschlichen Knochenmarksbilder fand. Da im Knochenmark sicher Erythrocyten zerstört werden (*Aschoff*), ist dieser Befund unschwer zu erklären. Daß jedoch das Hämosiderin nicht das Produkt einer örtlichen Hämoglobinumbildung sein muß, sondern auch gelöst durch den Kreislauf zugeführt und vom Reticuloendothel in Körnchenform niedergeschlagen wird, betonen *Biondi* ebenso wie *Ribbert* und *Goldmann* (bei *Brass*). Wenn die von uns mehrfach versuchte Eisenreaktion nach *Turnbull* und *Perl* negativ ausfiel wie bei *Brass*, schließt dies nicht aus, daß das Pigment aus dem Blut stammt. Es gibt (vgl. *M. B. Schmidt* bei *Brass*) sicherlich körnige Pigmente, die kein mikrochemisch nachweisbares Eisen enthalten, aber doch als Blutpigment angesehen werden können.

Da wir wohl als erste vollständige Blutbilder an einer größeren Reihe sensibilisierter Tiere in den verschiedenen Phasen des reaktiven Geschehens bestimmt haben in dem Bestreben, damit zahlenmäßig faßbare Unterlagen für die Beurteilung des jeweiligen Reaktionszustandes zu finden, soll eine Übersicht über die einzelnen Blutbefunde folgen; dabei wollen wir unsere Werte mit den von anderen Untersuchern bei Kaninchen gefundenen vergleichen.

Bei den *roten Blutkörperchen* findet *Heinlein* Anfangswerte von 6,25—4,21 Millionen; unsere Werte schwanken zwischen 2,4 und 6,0 Millionen. Seine späteren, bei Histamintieren gewonnenen Werte sind mit den unserigen nicht vergleichbar, da sie unter anderen Voraussetzungen gewonnen werden. Eine Verminderung der Erythrocyten durch Histamininjektion, wie *Askanazy* angibt, haben wir nicht gefunden, nur 1 Tier zeigt nach anfänglichem Anstieg starken Abfall.

Vorbehandlung und Erfolgsinjektion haben keine wesentliche Änderung der Erythrocytenzahl zur Folge.

Besonders häufiges Auftreten von *Normoblasten* bei Colitieren, wie *Lengemann* (*Roger* und *Josué*) angeben, können wir zwar nicht regelmäßig finden, doch wenn mehr als einer oder zwei Normoblasten im

peripheren Blut zu finden waren, dann mit einer Ausnahme (s. Protokoll 267) nur bei Tieren, die Coli als Vorbehandlung oder bei Erfolgsinjektion bekamen.

Bei den *weißen Blutkörperchen* findet *Heinlein* Anfangswerte zwischen 5300—4300, unser niedriger Wert ist 5400, unser höchster 15 600. Die Zahlen von *Yamamoto* (5800—12 500) und *Rubinstein* (6500—1500) decken sich mit unseren Werten.

Nach Intervall zeigt ein mit Serum vorbehandeltes Tier mit dem Bild eines Schädigungsmarks eine sehr starke Zunahme der Leukocytenzahl, ebenso ein mit Coli vorbehandeltes Tier mit dem Bild eines Erschöpfungsmarkes; die übrigen Tiere haben nach Intervall nur unwe sentlich veränderte Werte. Nach der Erfolgsinjektion steigen die Leuko cytenzahlen bis auf ganz geringe Ausnahmen deutlich an; letztere boten hernach das Bild eines Schädigungsmarkes oder Erschöpfungsmarkes.

Im Differentialblutbild stimmen die von *Heinlein* und *Yamamoto* gefundenen Anfangswerte der Segmentkernigen (20—27) und (26—38) mit unseren überein.

Uns fiel im Differentialblutbild nach der Erfolgsinjektion eine mehr oder weniger starke Zunahme der Segmentkernigen beim Reizmark auf, während Schädigungs- und Erschöpfungsmark fast immer mit einer Abnahme derselben einhergehen; Stabkernige waren beim Erschöpfungsmark nach Erfolgsinjektion auffallend stark vermehrt.

Lymphocyten findet *Heinlein* 75—66 beim unbehandelten Tier, *Yamamoto* 39—62, was unseren Zahlen entspricht.

Abgesehen von einem mit Serum vorbehandelten Tier mit dem Bild eines Schädigungsmarks, das nach jeder Erfolgsinjektion eine zunehmend starke Vermehrung der Lymphocyten erkennen ließ, beobachteten wir keine erheblichen Schwankungen.

Übergangszellen sind beim Reizmark vermehrt, meist schon nach Intervall, bei Schädigungs- und Erschöpfungsmark meist vermindert. Die Zahl der *Blutplättchen* nimmt beim Reizmark mit Ausnahme der Histamintiere zu, beim Schädigungs- und Erschöpfungsmark in den allermeisten Fällen ab, sowohl nach Intervall als auch nach Erfolgs injektion.

Eine konstante Regelmäßigkeit des Verhältnisses der *Plättchenzahl* zur Gerinnungszeit können wir wie auch andere Untersucher nicht feststellen:

Wir finden hohe Zahlen bei verlängerter Gerinnungszeit und eine Verminderung bei verkürzter Gerinnungszeit; ein Hinweis darauf, daß die Plättchenzahl nur ein Glied in der Kette der bei der Gerinnung zusammenwirkenden Kräfte sein kann (*Dietrich*).

Die Gerinnungszeiten finden wir, am deutlichsten beim 3. Wert, beim Reizmark nach Intervall meist beschleunigt, beim Erschöpfungsmark meist verlangsamt bei den mit Serum vorbehandelten Tieren; die

nach der Erfolgsinjektion ausgeführten Bestimmungen ergaben kein eindeutiges Verhalten außer einer auffallenden Beschleunigung bei den Serumtieren mit dem Bild des Erschöpfungsmarkes.

Bei einigen Tieren stellten wir noch die Gerinnungszeiten vor und 24 Stunden nach einer Sensibilisierungsinjektion fest und fanden bei Kaseosantieren den 1. Wert (Gerinnungsbeginn) immer beschleunigt, der 2. und 3. (Ablösung des Gerinnels) verhielt sich unterschiedlich. Die Colitiere zeigten im Anfang der Sensibilisierungszeit ein wechselndes Verhalten ihrer Gerinnungszeiten, später und nach der Erfolgsinjektion eine zunehmende Beschleunigung.

Die Bestimmungen der Blutkörperchenenkungsgeschwindigkeit ließen beim Reizmark keine eindeutigen Veränderungen der Werte erkennen; die mit Serum vorbehandelten Tiere mit dem Bild des Erschöpfungsmarks hatten nach Sensibilisierung eine deutliche Beschleunigung der Senkungszeit, an deren Stelle nach Intervall eine Verlangsamung trat, während beim Schädigungsmark die Senkungszeit nach Intervall beschleunigt war.

Vergleichen wir unsere Bestimmungen der Blutkörperchenenkungsgeschwindigkeit mit den Ergebnissen von *Roch*, so kann das nur unter bestimmten Einschränkungen geschehen; einmal untersuchte *Roch* in einem bestimmten zeitlichen Abstand von der letzten Injektion, während dieser bei uns je nach Versuchsanordnung und Versuchsziel stark wechselt. Zum anderen benutzt er inaktiviertes Schweineserum — das nach *Junghanns* (bei *Knepper*) eine stärkere toxische Wirkung als unser Pferdeserum entfaltet --, während wir ganz verschiedene Antigene injizierten; schließlich bekam ein Teil seiner Tiere nur subcutane Injektionen, keine intravenösen.

Daß der Zweistundenwert fast durchweg das Doppelte des Einstundenwertes beträgt, stimmt mit unseren Ergebnissen bis zu einem Einstundenwert etwa bis 10 mm überein, mit zunehmender Überschreitung dieser Höhe sinkt der Zweistundenwert entsprechend unter das Doppelte des Einstundenwertes. Höhen der 24 Stunden-Zeit während der Sensibilisierung von 33—67 mm bekamen wir nie, unser höchster Wert liegt bei 25. Am Tag nach der Neuinjektion zeigen unsere Kaseosan- und Colitiere eine mehr oder minder starke Beschleunigung besonders des Einstundenwertes, unsere Serumtiere nach Intervall von 8—17 Tagen mit einer Ausnahme eine deutliche Verlangsamung wie bei *Roch*. Eine Beschleunigung der Senkungszeit bei Verminderung der Erythrocytenzahl (*Westergreen, Roch*) können wir nur bei einem Teil der Beobachtungen bestätigen.

Daß, wie *Roch* nachweist, öftere Blutentnahmen auf die Senkungsreaktion keinen wesentlichen Einfluß ausüben, erhöht die Zuverlässigkeit eines Vergleiches seiner und unserer Ergebnisse, da wir bei unseren

Tieren zu anderen Bestimmungen recht oft kleinere Mengen Blut entnehmen mußten.

Schließlich sollen noch die Ergebnisse von Untersuchungen des ganzen Blutstatus bei Kaseosan- und Colitieren vor und 24 Stunden nach einer Injektion erwähnt werden: Die Roten ließen keine wesentlichen Schwankungen erkennen, die Weißen gingen bei Kaseosan zurück, bei Coli nahmen sie zu; bei beiden waren Segment- und Stabkernige vermehrt, Lymphocyten vermindert oder gleichbleibend, während Übergangsformen sich unregelmäßig verhielten ebenso wie die Blutplättchen. Gerinnung war beschleunigt, nur einmal gab ihre Bestimmung denselben Wert, und auch die Senkungswerte waren erhöht.

Verglichen wir zum Schluß unsere Befunde am Knochenmark mit denen von *W. Dietrich* und *Hahn* am Endokard und an der Leber, so ergibt sich folgendes:

Von den 4 Tieren, bei denen *W. Dietrich* eine „schon makroskopisch erkennbare“ Endokarditis fand, reihen sich 2 (s. Protokoll 227, 267) in unser Bild des Erschöpfungsmarks ein, die beiden anderen entsprechen dagegen dem des Reizmarks (siehe Protokoll 226) mit deutlich gesteigerter cellulärer und endothelialer Abwehrleistung, die bei dem nicht genauer angeführten Tier regressive Veränderungen am Knochenmark erkennen läßt. Andererseits fallen die Befunde von 4 weiteren Tieren, bei denen *W. Dietrich* erst eine mäßige endothiale und celluläre Reaktion an der Klappe nachweist, einmal unter unserem Begriff des Schädigungs- (s. Protokoll 223) und ein zweites Mal sogar unter den unseres Erschöpfungsmarkes; die beiden anderen zeigen das Bild erfolgreicher Abwehr.

Legen wir den Leberbefunden *Hahns* als Maßstab für die Beurteilung der jeweiligen Abwehrleistung das Verhältnis von Fibrinabscheidung, Nekrose und verklumpten Zellherden einerseits zu der Ausbreitung reagierender Sternzellen und der Häufigkeit makrophagischer Zellherde auf der anderen Seite zugrunde, so lassen von 6 Tieren, die im Mark Zeichen einer erschöpften Abwehr aufweisen, 4 auch in der Leber ein Überwiegen der Schädigung über die Abwehr erkennen (s. Protokoll 267), während bei den beiden anderen (s. Protokoll 227) Anzeichen guter Abwehrleistung vorhanden sind; ebenso wie bei einem anderen Tier (s. Protokoll 223) das Mark eine Schädigungsform mit Aufbrauch der Megakariozyten darstellt, in der Leber jedoch noch kein Nachlassen der Abwehrleistung sichtbar ist. Umgekehrt soll nicht unerwähnt bleiben, daß bei 2 Tieren der noch erfolgreichen Abwehrfähigkeit im Mark eine bereits eingetretene Herabsetzung derselben in der Leber gegenübersteht, während bei weiteren 10 Tieren sich die Bilder in Mark und Leber gut entsprechen (s. Protokoll 226, 224).

Fassen wir zusammen, so ergibt sich in rund zwei Dritteln der vergleichbaren Bilder eine deutliche Übereinstimmung der Befunde zwischen

Leber, Herzklappe und Mark; bei den übrigen Tieren gehen die Bilder der untersuchten Stellen nach dem augenblicklichen Stand des Reaktionserfolges oder -mißerfolges auseinander, und zwar meist in dem Sinne, daß das Knochenmark eine Schädigung vor Herzklappe und Leber anzeigt. Inwieweit in dieser Verschiedenheit des Befundes nur quantitative oder auch qualitative Unterschiede der Reaktion des Organismus auf die zugeführte Noxe ihren Niederschlag finden, läßt sich schwer entscheiden. Der äußere maßgebende Faktor für die Reaktionslage ist die Wirksamkeit (Virulenz) des Stoffes, während sowohl die Empfindlichkeit des cellulären Apparates als auch der zeitliche Stand der Verarbeitung (*Dietrich*) zur Erklärung regional auseinandergehender Befunde herangezogen werden kann; im ersten Fall ergibt sich ein mehr qualitativ, im letzteren ein vorwiegend quantitativ bedingter Unterschied des Reaktionsbildes.

Zusammenfassung.

1. Von 26 Tieren, die mit Kaseosan, Colivaccine, Colivaccine und Aufschwemmung, Pferdeserum und Histamin vorbehandelt waren und darauf eine Erfolgsinjektion mit Coli oder Staphylokokken bekamen, zeigen 15 das Bild des Reizmarkes, 8 das Bild des Schädigungsmarkes und 8 das Bild des Erschöpfungsmarkes.
2. Beim Reizmark sind vorbehandelt mit Kaseosan 4 Tiere, mit Colivaccine 2, mit Colivaccine und Aufschwemmung 2, mit Serum 4, mit Histamin 3 Tiere; als Erfolgsinjektion bekamen 9 Tiere Coli, 5 Tiere Staphylokokken, 1 Tier Trypanblau.

Beim Schädigungsmark sind vorbehandelt mit Colivaccine und Aufschwemmung 2, mit Serum 1 Tier; als Erfolgsinjektion bekamen alle Coli.

Beim Erschöpfungsmark sind vorbehandelt mit Kaseosan 1 Tier, mit Colivaccine und Aufschwemmung 1 Tier, mit Serum 5, mit Histamin 1 Tier; als Erfolgsinjektion bekamen 3 Tiere Coli, 5 Tiere Staphylokokken.

3. Die stärksten Veränderungen weisen unsere Serumtiere auf, besonders wenn Serum bei Erfolgsinjektion gleichzeitig mitgegeben wird, die schwächsten unsere Kaseosan- und — unter Vorbehalt wegen der kleinen Reihe --- unsere Histamintiere: dazwischen stehen die Colitiere. Das Reticuloendothel des Marks bewegt sich in der Stärke seiner Ausbildung im gleichen Sinne wie die celluläre Reaktion. Ersteres tritt außerdem um so stärker hervor, je höher die Leukocytenwerte liegen.

Unter sonst etwa gleichen Verhältnissen sind Staphylokokken als Erfolgsinjektion wirksamer als Coli.

4. Das morphologische Knochenmarksbild ist abhängig von Art (nicht nur Spezifität!) und Menge des sensibilisierenden Antigens, außerdem von der Länge der Zeit, in der es injiziert wird, und schließlich von Begleitumständen wie einer Schwangerschaft.

5. Nicht immer entspricht der Zellneubildung im Mark eine Leukozytose des peripheren Blutes, am wenigsten bei den Colitieren. Dagegen liegt jeder Leukozytose ein vermehrter Zellreichtum im Knochenmark zugrunde.

6. Gewisse Kennzeichen im peripheren Blutbild sind geeignet, einen Rückschluß auf die Reaktionslage des Organismus zu ziehen, soweit diese sich im Knochenmark widerspiegelt; in der Mehrzahl der Fälle stimmt das Verhalten des Marks mit dem der Leber und des Endokards überein; wo nicht, geht das Knochenmark meist mit den Zeichen eines Reaktionsmißerfolges den letzteren voraus.

Literaturverzeichnis.

Anselmino, K. I.: Virchows Arch. **262**, H. 3 (1926). — *Arneth:* Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1350. — *Arnold:* Virchows Arch. **140** (1895). — *Aschoff, L.:* Das retikulo-endothiale System. Berlin: Julius Springer 1924. — *Askanazy:* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, 1927. — *Dietrich, A.:* Verh. 37. Kongr. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1925**. — Thrombose. Ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. Berlin: Julius Springer 1932. — *Dietrich, W.:* Diss. Tübingen 1937. — *Fischer:* Die blutbereitenden Organe. Lehrbuch Aschoff. — *Foë:* Zieglers Beitr. **25** (1899). — *Fränkel, E.:* Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **11**. — Virchows Arch. **233** (1921). — *Hahn, W.:* Diss. Tübingen 1936. — *Hartwich:* Virchows Arch. **233** (1921). — *Heinlein, H.:* Virchows Arch. **296**, H. 2 (1936). — *Jürgens:* Klin. Wschr. **1934** I. — *Katzenstein:* Virchows Arch. **258** (1925). — *Klinge, F.:* Krkh. forsch. **5**, H. 4. — *Knepper, R.:* Virchows Arch. **296** (1936). — *Lenemann:* Zieglers Beitr. **29** (1901). — *Naegele:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — Das Blut. Lehrbuch Aschoff. Bd. 4, 8. Aufl. 1936. — *Roth, H.:* Virchows Arch. **295**, H. 2 (1935). — *Rubinstein:* Z. klin. Med. **42**, 161 (1900). — *Schilling, V.:* Dtsch. med. Wschr. **1925**, 261, 344, 467, 516, 598. — *Schultze, W.:* Bestimmung der Gerinnungsbildungszeit nach C. M. v. Allen. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 2. Berlin 1933. — *Schur u. Löwy:* Z. klin. Med. **40**, 412 (1900). — *Siegmund:* Münch. med. Wschr. **1925** I. — *Werigo u. Jegunow:* Pflügers Arch. **84**, 451 (1901). — *Wollenberg:* Erg. inn. Med. **1925**. — *Wolownik:* Z. klin. Med. **56**, 539 (1905). — *Yanamoto:* Virchows Arch. **258** (1925).

Anmerkung: Die hier nicht angeführten Arbeiten sind bei Askanazy (Handbuch) zitiert.