

Aus der I. medizinischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. dr. Béla Fornet)
Debrecen/Ungarn

ALLERGISCHE BEZIEHUNGEN VON KRANKHEITEN DER BLUTBILDENDEN ORGANE

Von

G. FILIPP und M. KESZTHELYI

Im Laufe der letzten Jahre hat die Gruppe der sogenannten immunologischen Krankheitsbilder mächtig zugenommen. Unüberblicklich ist die Zahl der umfangreichen experimentellen und kasuistischen Mitteilungen, die sich mit dieser Frage befassen. In der inländischen Literatur genügt es auf *Benkő's* (1) ausführliche Dissertation und sonstige Mitteilungen hinzuweisen.

Bevor wir die ausführliche Erörterung jener Krankheiten beginnen, die im blutbildenden System mit Hilfe eines allergischen Mechanismus entstehen, möchten wir kurz die wohl-bekannten, in Handbüchern und hämatologischen Monographien beschriebenen Gründe anführen, die Myelopathien hervorrufen:

- 1) Auf Grund eines Autosensibilisations-Mechanismus entstehenden Agranulocytosen, Thrombocytopenien, usw.
- 2) Primäre Knochenmarkschädigungen.
 - a) Strahlenschädigung (Röntgen, Radium, Atom).
 - b) Toxische Schäden des Knochenmarkes (Benzol, Urethan, usw.).

- 3) Die Zerstörung der Knochenmark-poetischen Systeme (Myelofibrose, Myelosclerose, Knochenmarkentzündung, Neoplasma, Myeloma, Leukämie).
- 4) Hypersplenie (selektive und totale Formen).

Als Ursache der, – in die erste Gruppe eingeteilten Blut-schäden, bzw. Myelopathien – spielen hauptsächlich Medikamente, Chemikalien, Infektionen, – in erster Linie Virusinfektionen – eine Rolle.

Bevor wir uns mit den – auf Grund eines allergischen Mechanismus entstehenden hämatologischen Krankheitsbildern ausführlich befassen, möchten wir auf die mannigfaltigen Methoden eingehen, mit denen sich eine Reihe von Forschern während der vergangenen Jahrzehnte bemühte, Knochenmarkschädigungen und hämatologische Krankheitsbilder hervorzurufen.

Bevor wir diese weiter erörtern, scheint es wichtig, dass die spontane Aleukose, Panmyelophthie der Katzen schon vor längerer Zeit beschrieben wurde. Diese zeigten eine sehr grosse Ähnlichkeit mit den – durch Medikamente erzeugten Agranulocytosen, und anderen Knochenmarkschäden. *Kikuth, Gönnert & Schweickert* (2), *Lawrence & Syvertson* (3), *Hammon & Enders* (4), *Lucas & Riser* (5), *Gönnert & Bock* (6) bewiesen den Virusursprung dieser Krankheitsbilder. Fast immer erfolgt eine ausgeprägte Senkung der Leukocyten, von 12–15.000, mit dem beinahe totalen Verschwinden der Neutrophilen, neben der mässigen Senkung der Retikuloocyten. Das Knochenmark ist zellarm, leer. Im Knochenmark, in der Milz und in den Lymphknoten sind acidophile Einschlüsse zu finden.

Was die experimentellen, – nicht durch einen allergischen Mechanismus hervorgerufenen – Knochenmarkschäden anbetrifft, sind in erster Linie *Schittenhelm & Erhardt's* (7) Untersuchungen nennenswert. Ihnen gelang es, mit verschiedenen kolloidalen Substanzen (Farben, Karmin, Eisen) durch die Blockierung des retikuloendothelialen System einen – der von *Schultz* beschriebenen Agranulocytose äusserst ähnlichen –

Zustand hervorzurufen. Im Blutbild dominierten die Lympho- und Monocyten.

Hoff (8) behandelte seine Kaninchen mit verschiedenen Dosen von Pyrifur. Im Fall grosser Dosen erzielte er eine Leukocytose um 200.000, bei ganz grossen Dosen die Senkung der Leukocyten, ja sogar das vollständige Verschwinden derselben. Im letzteren Fall erfolgte, wahrscheinlich auf Wirkung der starken bakteriell-toxischen Reize der Zusammenbruch des leukopoetischen Systems (Erschöpfungs-Agranulocytose).

Wolf (9), der die Typhus-Leukopenie zu reproduzieren versuchte, gelang es, die Auswanderung der Leukocyten aus dem Knochenmark mit Hilfe von Typhus-Toxin zu verhindern.

Wolbach (10) erzielte mit der massiven Zufuhr verschiedener Krankheitskeime die erhebliche Verminderung der Leukocyten, wahrscheinlich durch die „Blockierung des Knochenmarkes durch das Nervensystem“.

Die durch *Bock & Frenzel* (11) experimentell hervorgerufenen Änderungen beruhen auf einem anderen Mechanismus. Sie begannen ihre Experimente von dem Standpunkt aus, dass die Milz mit Hilfe ihrer verschiedenen hormonalen Substanzen die Funktion des Knochenmarkes zu hindern vermag. Nach der Abbindung der Vena lienalis, wodurch das Blut der Milz unter Meidung der Leber in den grossen Blutkreis gelangte, entstanden wochenlang dauernde Granulocytopenien, Anämien und Thrombocytopenien.

Andere konnten mit Röntgen, – Radium Bestrahlung, oder mit Benzol teilweise, bzw. totale Knochenmarkslähmungen erzielen. (*Kleeberg* (12), *R. Bauer* (13), *Toeppner* (14), *Hamperl & Roemheld* (15), *Selling* (16)).

Es schien selbstverständlich, dass die Häufung der durch Medikamente erzeugten Blutbildänderungen, bzw. Myelopathien die Forscher zu der Reproduzierung dieser Krankheitsbilder in Tierexperimenten anspornte. Die so erreichten Resultate widersprechen aber gewissermassen einander, und sind nicht dazu geeignet, allgemeingültige Folgerungen aus ihnen zu ziehen. Dies ist ausserdem ja auch leicht verständlich, da

aus der Menschenmenge, die Medikamente verzehrt, letzten Endes nur wenige Personen erkranken, da die Entstehung der Krankheitsbilder durch die aussergewöhnlich gesteigerte Reagibilität des Organismus bedingt ist.

Wir können mit Recht sagen, dass ein Teil der experimentell hervorgerufenen Knochenmarkschäden, bzw. Blutbildänderungen nicht durch die Antigen-Antikörper-Reaktion zustande kommt, sondern dass dieselben ihren Ursprung aus der primär-toxischen Eigenschaft der verwendeten Medikamente nehmen. (*Moeschlin* (17), *Moeschlin & Naef* (18), *Miller* (19), *Tischendorf & Fritze* (20)).

Alle die Untersuchungen zu erörtern, mit denen zahlreiche Forscher Medikament-Allergie des Knochenmarkes hervorzurufen versuchten –, ist fast unmöglich.

Wolf-Eisner (21) wies als erster darauf hin, dass Medikamente und Chemikalien als Hapten in Betracht kommen, welches die eigenen Eiweiss-Substanzen des Organismus als vollwertiges Antigen komplettiert. Diese Annahme wurde später durch *Landsteiner* (22) experimentell gerechtfertigt. Er konnte durch die intracutane Zuhfuhr chemisch einfacher Stoffe allgemeine Überempfindlichkeit der Haut, und die Entstehung von Präcipitinen und anaphylaktischen Antikörpern beobachten.

Hinsichtlich der Experimente mit Anti-Retikulocyten, Leukocyten- und Thrombocyten-Serum, besteht bereits eine umfangreiche Literatur. *Mecsnikov* (23) und seine Mitarbeiter, später *Funck* (24), und *Bierry* (25) wiesen zuerst auf die Antigeneigenschaft der Leukocyten hin. Im Laufe der Zeit zeigte sich die Feststellung dessen wichtig, dass die Leukocytenproteine von den übrigen Eiweisskörpern des Organismus grundsätzlich verschieden sind (Plasmaproteine, Erythrocyten, Blutplättchen usw.). Die, bei der mit Erythrocyten durchgeführten Immunisierung zustandekommenden Hämolysine sind auf homologe Leukocyten wirkungslos.

In grosser Konzentration sind Leukocyten-agglutinierende Antisera im Stande, homologe rote Blutkörperchen zu agglutinieren (*Rosentahl & Falkenheim* (26)). Nach der selektiven

Adsorption des hämolytischen Faktors – mit Hilfe von roten Blutkörperchen, – bleibt jedoch die leukotoxische Wirkung des Serums unverändert. *W. B. Chew* (27), *Stephens & Lawrence* (27), *Cruikshank* (28) hatten die gleichen Ergebnisse. Es kann also als bestätigt gelten, dass die Proteinantigene der Leukocyten durch eine serologische Reaktion von den Antigenen der Erythrocyten, Blutplättchen, und des Plasmas unterschieden werden können.

Weiterhin ist auch festgestellt, dass die Leukocyten, – den Erythrocyten und Serumproteinen ähnlich, – über eine strenge Rassenspezifität verfügen (*Leschke* (29)). Andererseits ist bekannt, dass die weissen Blutzellen einzelner Tierarten ausser den rassenspezifischen Antigenen auch heterogenetische Forssman-Antigene enthalten.

Mit der Behandlung von Leukocyten-Suspension, – die aus sterilen peritonealen Exsudaten gewonnen war, – gelang es zahlreichen Forschern (*Ledingham & Bedson* (30), *Bedson* (31), *Lindström* (32), *Matsumo* (33)) die Bildung solcher Antistoffe hervorzurufen, welche nur auf die Granulocyten einwirkten, auf die homologen Lymphocyten dagegen kaum eine Wirkung ausübten.

Von besonderem Interesse sind *Lindström's* Ergebnisse, der mit Hilfe von myelotoxischen Serum, das er auf die oben geschilderte Weise gewann, leukämische Zustände beeinflussen konnte.

Stavitsky, Stavitsky & Ecker (34) konnten in letzterer Zeit durch die Antigen-Antikörper Reaktion in Kaninchen-Experimenten schwere Granulocytopenien erzielen. Nach jeder einzelnen Serum-Zufuhr sahen sie eine ausgeprägte Senkung der segmentkernigen Zellen, mit dem gleichzeitigen Verschwinden des Komplements.

Chew, Stephens & Lawrence (27) immunisierten Kaninchen mit segmentierten weissen Blutzellen, die sie aus dem Exsudat von Meerschweinchen gewannen. Nach der intracardialen Zufuhr des Antiserums verschwanden die Segmente völlig aus dem peripheren Blut des Kaninchens. Im Fall von peritonealer Injizierung dauerte die langsame Verschwindung

der weissen Blutzellen 7 Stunden lang. Die Lymphocytenzahl ändert sich kaum, die Eosinophilen, Basophilen und Monocyten blieben intakt.

Andere, wie *Mecsnikov* (23), *Funck* (24), *Pappenheimer* (35), später auch *Chew & Lawrence* (27), sowie *Cruikshank* (28) verwendeten lymphoide Emulsionen als Antigene. Der peritonealen Injizierung des Antiserums folgte die ausgeprägte Senkung der Lymphocyten. *Cruikshank* bewies gleichzeitig auch die strenge Artspécifität der Wirkung, da das Antilymphocytenserum der Ratte auf andere Tiere erfolglos blieb.

Steinberg & Martin (36) stellten fest, dass sich die unreifen Leuko- und Lymphocyten von den reifen Formen serologisch unterscheiden.

Die Lymphocyten der an lymphoider Leukämie Leidenden und der an myeloischer Leukämie leidenden Kranken verfügen über gleiche Antigeneigenschaften, wie die normalen weissen Blutzellen.

Marino (37) erwies schon im Jahre 1905, dass das Anti-thrombocytenserum die Blutplättchen spezifisch desintegriert. Sonstige, diesen Resultaten folgende Experimente zeigten, dass sich die Thrombocyten immunchemisch von den übrigen Bestandteilen des Blutes, und von den homologen Bluteiweisskörpern unterscheiden. (*Sacerdotti* (38), *Aynaud* (39), *Ledingham & Bedson* (30), *Bedson* (31), *Menne* (40), *Tocantins* (41), *Ledingham & Aberd* (42), *Lee & Robertson* (43), *Bedson & Johnson* (44), *Roskam* (45).

Infolge der mächtigen Ähnlichkeit dieser, in Tierexperimenten gewonnenen Resultate, und der von Medikamenten erzeugten Blutbildänderungen, dachten manche an den allergischen Ursprung der menschlichen Agranulocytose, Panmyelopathie und Thrombocytopenie. Klinische Beobachtungen, Untersuchungen, sowie der erfolgreiche Nachweis der Antikörper, stellten die Wichtigkeit des Autosensibilisationsmechanismus unwiederruflich klar. Es ist nicht unser Ziel, uns mit diesen Fragen, mit der „Immunhämatologie“ und „Autosensibilisation“ zu befassen. Diesbezüglich weisen wir auf die Mitteilun-

gen von: Benkö (1), Holländer & Miescher (46), Ackroyd (47), Albertini (48), Dausset & Mitarbeiter (49), (50), (51), Delacrétaz & Mitarbeiter (52), Hoigné & Strock (53), Hoigné, Frei & Strock (54), Hoigné, Flückiger, Strock & Koller (55), Moeschlin & Wagner (56), Moeschlin (57), Stefanini, Dameshek, Chatterjea, Adelson & Mednicoff (58), Rohr (59) usw. hin.

Dass die Mehrzahl der Agranulocytosen, Thrombocytopenien und Panmyelopathien auf dem Weg eines allergischen Mechanismus zustande kommt, steht heute schon zweifellos klar. Auch das ist eine bestätigte Tatsache, dass im Hintergrund dieser eine Antigen-Antikörper-Reaktion steht, die sich in der Peripherie, im zirkulierenden Blut abspielt. Die Desintegration der Leuko- und Thrombocyten im peripheren Blut, sowie deren plötzliche Senkung, bedeutet für das Knochenmark eine mächtige Inanspruchnahme, welche letzten Endes zu der völligen Erschöpfung des myelo-poetischen und Mago-karyocyten-Systems usw. führt. Der erfolgreiche Nachweis spezifischer Antikörper bewies den allergischen Ursprung dieser Krankheitsbilder. Der Zusammenhang zwischen den experimentell hervorgerufenen und den in menschlichen Krankheiten gesehenen Blutbildänderungen scheint selbstverständlich.

Im Hintergrund der allergischen Blutbildänderungen können neben den – in dem peripheren Blut vorgehenden immunologischen Geschehnissen – auch zentrale Knochenmarkreaktionen angenommen werden. Man kann sich solche Agranulocytosen und Thrombocytopenien vorstellen, die durch die sich im Knochenmark abspielende Antigen-Antikörper-Reaktion verursacht werden. Die wochenlang dauernden Myelopathien können schwerlich durch ein rein peripheres Geschehen erklärt werden.

Diese zentrale Form der Knochenmarkschäden kann also theoretisch auf zweierlei Wegen entstehen:

1) Auf ganz ähnliche Weise, wie die periphere Reaktion, wobei die Autoantikörper mit den reifen und unreifen Zell-

substanzen des Knochenmarkes reagieren. Da sich die unreifen myeloiden Substanzen, – den Angaben *Steinberg & Martin's* (36) nach – serologisch von den reifen, segmentierten Formen unterscheiden, ist es wahrscheinlich, dass der Organismus mehrerlei immunologische Stoffe zustandebringt. Die Experimente von *Björklund & Hellerström* (60) weisen ebenfalls auf die Möglichkeit der – sich im Knochenmark vollziehenden immunologischen Reaktion – hin. Die Verfasser immunisierten eine lange Zeit hindurch Pferde mit der Knochenmark-Suspension von Kaninchen. Mit dem, auf diese Weise gewonnenen Knochenmark-Antiserum erreichten sie bei Kaninchen ausgeprägte Knochenmarkläsionen, Degenerationen und Reifungshemmungen.

Im Fall solcher, zentralen Myelopathien zeigt sich, – infolge der zwischen den Autoantikörpern, und den Leuko- bzw. Thrombocyten, die als Antigene wirken, – die Agglutination, Desintegration dieser Zellen.

Die mit Hilfe eines Autosensibilisations-Mechanismus zustandekommenden Blutschädigungen sind die Folge einer – sich teils auf der Peripherie, teils zentral abspielenden – immunologischen Reaktion. Es ist wahrscheinlich, dass es keine rein peripheren, und rein zentralen Typen der Autosensibilisations-Myelopathie gibt; dagegen ist eine lange Reihe von Übergängen und Kombinationen möglich. Wir können annehmen, dass im Fall von Dominanz des peripheren Geschehens vorübergehende, auch therapeutisch leichter beeinflussbare Agranulocytosen bzw. Myelopathien zustandekommen.

Im allgemeinen sind die, – von verschiedenen Medikamenten und Chemikalien erzeugten allergischen Manifestationen mit zweierlei Pathomechanismen zu erklären. Als primäre kann die toxische, schädigende Wirkung, als sekundäre der allergische Mechanismus angenommen werden. Es ist aber fraglich, ob diese Phase die wir als primäre, toxische Schädigung bezeichnen, nicht etwa zu dem *Cavelti*-Mechanismus führt. Die schon erörterten Experimente von *Björklund & Hellerström* machen diese Möglichkeit sehr wahrscheinlich. Den Angaben von Masugi ähnlich rechnen auch diese mit der

Möglichkeit, dass unter gewissen Umständen der Organismus seinen eigenen, aber veränderten, freigewordenen Knochenmarksiweißen gegenüber Autoantikörper produziert, welche letzten Endes zu der anaphylaktischen Schädigung des Knochenmarkes führen.

2) Die allergische Reaktion kann auch im Knochenmark verlaufen, wobei dasselbe als Schockorgan in Betracht kommt. Da gerade das Knochenmark zu den am meisten vaskularisierten Organen gehört, ist es kaum wahrscheinlich, dass es zwischen den vielfältigen Schockorganen eine Ausnahme bilden würde. Es ist allgemein bekannt, dass allergische Reaktionen in den Bronchen, in den Nieren, in der Haut entstehen können, die als diffuse Glomerulonephritis, Karditis, Polyarthrit, Gastroenteritis, Dermatitis, und Ekzem zum Ausdruck kommen. Sehr wahrscheinlich ist daher, dass auch das Knochenmark der Schauplatz einer Antigen-Antikörper-Reaktion sein kann. Wenn das Antigen, nach einer vorhergehenden Sensibilisierung wiederholt in den Organismus gelangt, kann es, – mit den endothelen Zellen der Knochenmarkkapillären, bzw. mit den sessilen Antikörpern, die auf der Oberfläche der Retikulumzellen absorbiert sind, – reagierend, die anaphylaktische Schädigung des Markes bzw. dessen Krise hervorrufen.

Auch die Experimente von *Filipp-Bán-Matkó*, bzw. *Bán-Filipp-Matkó* (61), (62) unterstützen diese zweite Möglichkeit. Im ersten Teil ihrer Experimente wurde der anaphylaktische Schock durch die venöse Injektion des spezifischen Antigens ausgelöst. Bei jedem einzelnen Tier (Katzen) untersuchten sie das periphere Blutbild und das Knochenmark vor der Sensibilisierung, und vor der Reinjektion zuerst. $\frac{1}{2}$ –1–1 $\frac{1}{2}$ –2–24–48 Stunden nach der Schockauslösung wurde wiederholt das Blutbild, und 1–24–48 Stunden nach dem Schock das Knochenmark kontrolliert. Das periphere Blut gewannen sie aus dem Ohr des Tieres, das Knochenmark dagegen in Äthernarkose, mittels Punktion der Epiphyse der Femurdistalis. In dieser Gruppe war die Reifungshemmung im leukopoetischen System auffallend, die in der Häufung von unreifen, und in der Senkung der reifen Myelocyten-Elemente

zum Ausdruck kam. Die meisten Myelocyten-Teilungen fanden sie am Höhepunkt der Reifungshemmung, da die Zellen, die sich nicht weiter entwickeln konnten, zur eigenen Reproduzierung gezwungen waren.

In 4 Fällen gelang es – bei 2 Tieren nach einmaligem, bei 2 anderen nach mehrmaligem schweren Schock – eine Agranulocytose, bzw. Panmyelophthise hervorzurufen, auf zweifellos rein allergischem Wege. Die entscheidende Rolle spielte hier das Zusammentreffen zweier Momente: einerseits die gesteigerte Ausschwemmung der reifen Formen, andererseits die Reifungslähmung der Leukocyten, bzw. deren Blockierung. Diese Reifungshemmung der Leukocyten kam in verschiedener Intensität bei jedem Tier zur Geltung, – was wir als die mildere, Anfangs-Periode der Panmyelopathie betrachten können.

In der zweiten Gruppe erfolgte die Reinjektion ins Knochenmark, durch die Punktionsöffnung. Die peripheren, und Knochenmark-Untersuchungen geschahen auf die gleiche Weise, wie bei der ersten Gruppe. Im peripheren Blutbild zeigten nur die Eosinophilen eine regelmässige Änderung. $\frac{1}{2}$ –1 Stunden nach der Reinjektion verschwanden die Eosinophilen von der Peripherie allmählich, und waren erst nach 24–48 Stunden wieder im Blut sichtbar. Im reinjizierten Knochenmark dagegen vermehrten sich die Eosinophilsegmentierten in jedem Fall reichlich. Es ist offenbar, dass die Eosinophilen von der Peripherie auf den Ort der Reinjektion, auf den Schauplatz des anaphylaktischen Geschehens strömten, und so die periphere Eosinopenie verursachten, die dem Schock folgte.

Schilling & Loewe (63) betonten in ihrer, vor mehr als 20 Jahren erschienenen Mitteilung – über allergische Tierexperimente – den raschen Schwund des Knochenmarkes beim anaphylaktischen Schock, den sie durch die Ausschwemmung der reifen Zellen erklärten.

Pirquet & Schick (64) sowie *Arthus* (65) beschrieben als erste Leukopenien, die sich im Zusammenhang mit einer Serumkrankheit entwickelten. Andere Autoren berichten über

die tiefe Senkung der Leuko- und Thrombocytenzahl während des anaphylaktischen Schocks.

Mit der Allergie-Lehre wuchs auch gleichzeitig die Zahl der kasuistischen Mitteilungen, die über Leukopenie, Agranulocytose und Thrombocytopenie-Purpura bei auf Überempfindlichkeit beruhenden Krankheitsbildern berichten.

Petrides & Schmengler (66), (67) sensibilisierten Kaninchen mit ansteigenden Dosen des Antigens; später reinjizierten sie das Antigen in das Knochenmark. In jedem Fall war eine schwere Knochenmarkschädigung sichtbar, die mit dem klassischen Arthus-Phänomen gleichzustellen ist. Es fand sich jeder Grad der Zellschädigung, von geringen Änderungen bis zur Zellnekrose. Ähnliche Änderungen zeigte auch das Knochenmark der freiwilligen Versuchs-Personen. Diese Menschen wurden von den Verfassern mit Rindserum systematisch bzw. intrasternal sensibilisiert, wonach die Reinjektion in das Sternalmark erfolgte. Diese Experimente bestätigen im wesentlichen die Ergebnisse von *Filipp-Bán-Matkó*.

Was diese Form der zentralen Myelopathien betrifft, bei welchen sich die Reaktion im Knochenmark als Schockorgan abspielt, kann folgendes festgestellt werden: Durch das – bei der Antigen-Antikörper-Reaktion freiwerdende Histamin und Acetylcholin können keine schweren, charakteristischen Knochenmark – bzw. Blutbildänderungen hervorgerufen werden. Die Histamin-Reaktion kann nicht völlig mit der allergisch-anaphylaktischen Reaktion identifiziert werden. Mit Histamin ist es unmöglich, eine dauernde, stärkere Entzündung, oder einen Gewebszerfall hervorzurufen; in der Allergie dagegen ist dies häufig der Fall (Arthus-Phänomen usw.). Bei der allergischen Reaktion ist die Gewebs-Eosinophilie meist kennzeichnend, in der durch Histamin verursachten Urtikarien dagegen gibt es keine eosinophilen Zellen. Es ist auch bekannt, dass sich am Schauplatz der allergischen Reaktion ausser den oben beschriebenen, auch noch andere Polypeptide (die sogenannten Menkin-Faktoren) bilden. Solche sind: in erster Linie das Nekrosin, das Leükotoxin, der LP-Faktor, das Peryxin, und die Eosinophilie bedingenden Stoffe. Im Sinne

Menkins neuester Forschungen bildet sich im Gewebe infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion auch ein Faktor von glykopeptider Natur, der für die Leukopenie verantwortlich gemacht werden kann.

Wir dürfen aber auch diese Möglichkeit nicht ausser Acht lassen, die *Fornet* (68) in seiner Allergie-Monographie erwähnt. Seiner Ansicht nach verursacht die I. Phase des Schockes, d. h. die durch die Antigen-Antikörper-Reaktion entstehende Zellerregung auch primär tiefgehende Funktionsänderungen, bzw. Zellnekrosen, „deren Bedeutung wir vorerst der sekundären Schockgiftwirkung halber schwerlich erkennen, und verdientermassen würdigen können“.

Zusammengefasst: In dieser zweiten, zentralen Form der Myelopathien verursachen hauptsächlich die infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion freigesetzten Gewebsstoffe (Histamin, Cholin, Menkin-Faktoren, usw.) gemeinsam die schwere Knochenmarkschädigung, welche auch in Tierexperimenten reproduzierbar ist.

Natürlich stellt sich von selbst die Frage, was für Faktoren die Organ-, Gewebe- (Knochenmark) Lokalisation der allergischen Reaktion bedingen, in der menschlichen Pathologie. Wir möchten hier auf die Mitteilung von *Filipp-Szentiványi* (69) hinweisen, die sich mit dem Organ-Lokalisationsproblem befasst.

Da im Fall der Myelopathien der Eingangsort und das aktuelle Schockgewebe nicht das selbe ist, so kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht, die miteinander in den Gedankenkreis der lokalen Disposition gehören. Es ist allgemein bekannt, dass sich z. B. die allergischen Symptome zuerst in den, schon vorher erkrankten Organen zeigen. Auf diese Weise können vorangehende Infektionen im Fall von Asthma, mechanische Einwirkungen im Fall von Berührungs-Allergenen disponieren. In der menschlichen Pathologie kommen in erster Reihe die Knochenmarkschädigungen, oder die – die Markwirkung beeinflussenden Infektionen bzw. Vergiftungen in Betracht (Gold, Benzol, usw.). Langdauernde Infektionen können das Knochenmark-Parenchym auch funktionell in Anspruch

nehmen, was auch allein im Stande ist, locus minoris resistentiae, bzw. majoris reactionis zu schaffen. Diese Schäden bereiten einen günstigen Boden für die spätere Medikament-Allergie vor, aber sie können auch durch einen anderen Mechanismus wirken. Es ist möglich, dass durch solche, das Knochenmark berührende Schäden die artspezifischen, strukturell veränderten Markeiweisse frei werden, und in den Kreislauf gelangen. Die, gegen dieses Komplexum durch den Organismus selbst erzeugten Autoantikörper treten nicht nur mit den körperfremd gewordenen Markeiweissen, sondern auch mit dem Knochenmark selbst – das als Antigen in Betracht kommt, – in Reaktion, und verursachen auf diese Weise die diffuse, oder selektive Schädigung des blutbildenden Systems. Diesen Weg weisen auch die Experimente von Cavelti, und die, durch denselben Mechanismus entstehende menschliche Glomerulonephritis, Karditis, Polyarthrititis.

Manchmal verschwindet der allergische Zustand des Organismus nach der anaphylaktischen Schädigung des Knochenmarkes entgültig; dagegen kann das Knochenmark auch als locus minoris resistentiae und als Schockgewebe auf die wiederholte Zufuhr des Medikament-Allergens reagieren.

Unter den determinierenden Momenten muss auch *Hanhart* (70) auf die Wichtigkeit der Erbfaktore, der sogenannten Disposition hingewiesen werden.

Unserer Meinung nach ist die vorteilhafte Wirkung des ACTH und Cortison bei den peripheren Formen der Myelopathien in erster Linie der Hemmung der Autoantikörper-Produktion – die den wesentlichen Bestandteil dieser Krankheit bildet, neben der mehrfach erwiesenen direkten Knochenmark-Stimulierung – zuzuschreiben. Bei den zentralen Formen der Knochenmarkschäden handelt es sich wahrscheinlich um die antiphlogistische, antiallergische Wirkung des ACTH und Cortison, wodurch diese den Grundprozess, d. h. die im Knochenmark verlaufende Entzündung, bzw. die anaphylaktische Krise des Markes mindern und so zur Besserung führen. Die Prognose, und so auch die therapeutische Beeinflussbarkeit solcher Myelopathien, in deren Hintergrund hauptsächlich

periphere Vorgänge stehen, – ist weit besser, als die, der sogenannten zentralen Form. Am schwersten sind diejenigen Agranulocytosen, und Thrombocytopenien zu behandeln, die nach der anaphylaktischen Krise des Knochenmarkes entstehen.

ZUSAMMENGEFASST

Wir unterscheiden zweierlei Formen der allergischen Knochenmark, bzw. Blutbildschädigungen:

1) Periphere Form, welche mit dem immunhämatologischen Begriffskreis der Autoaggression identifiziert werden kann (funktionell Erschöpfung).

2) Zentrale Knochenmark-Form, bei welcher wir zweierlei Gruppen unterscheiden:

a) Cytotoxische Immunreaktion im Knochenmark.

b) Die anaphylaktische Krise des Knochenmarkes, als Schockorgan.

Diese Möglichkeit der Entstehung von Knochenmarkschäden unterstützen die oben ausführlich beschriebenen Experimente (Filipp-Bán-Matkó; Petrides-Schmengler).

LITERATUR

- 1) Benkö, S.: Magyar Belorv. Arch., 6, 161, 1954.
- 2) Kikuth, W., Gönnert, R. & Schweickert, M.: Ztbl. Bakterirol., 1, 146, 1940.
- 3) Lawrence, J. S. & Syverton, J. T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 38, 914, 1938.
- 4) Hammon, P. & Enders, J. E.: J. exper. Med., 69, 327, 1939.
- 5) Lucas & Riser: Amer. J. Path., 21, 435, 1945.
- 6) Gönnert, R. & Bock, M.: Klin. Wschr., 220, 1951.
- 7) Schittenhelm, A. & Erhardt, W.: Z. exper. Med., 46, 225, 1925.
- 8) Hoff, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 41, 208, 1929.
- 9) Wolf, H. J.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 50, 314, 1938.
- 10) Wolbach, G.: Erg. inn. Med., 44, 434, 1932.
- 11) Bock, H. E. & Frenzel, K.: Klin. Wschr., 1315, 1938.
- 12) Kleeberg, J.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 39, 326, 1927.
- 13) Bauer, R.: Strahlenther., 67, 424, 1940.
- 14) Toeppner: Zit. nach Bock.
- 15) Hamperl & Roemheld: Zit. nach Bock.
- 16) Selling, M.: Beitr. path. Anat., 51, 1911.

- 17) Moeschlin, S.: Acta haemat., 1, 225, 1948.
- 18) Moeschlin, S. & Naef, P.: Schweiz. med. Wschr., 458, 1948.
- 19) Miller, P. K.: Science, 80, 320, 1934.
- 20) Tieschendorf, W. & Fritze, E.: Klin. Wschr., 179, 1948.
- 21) Wolf-Eisner, A.: Dermat. Ztbl., 10, 164, 1907.
- 22) Landsteiner, K.: Die Spezifität der serologischen Reaktionen. Berlin, Springer, 1933.
- 23) MecsNIKov, E.: Zit. nach Lindström.
- 24) Funck, M.: Ztbl. f. Bakt. I. orig., 27, 670, 1900.
- 25) Bierry, H.: C. r. Soc. Biol. Paris, No. 26, 1902.
- 26) Rosenthal, F. & Falkenheim, C.: Arch. exp. Path. u. Pharm., 92, 231, 1922.
- 27) Chew, W. B., Stephens, D. J. & Lawrence, J. S.: J. Immunol., 30, 301, 1936.
- 28) Cruikshank, A. H.: Brit. J. exp. Path., 22, 126, 1941.
- 29) Leschke, E.: Z. Immungschg., 16, 627, 1933.
- 30) Ledingham, J. C. G. & Bedson, S. P.: Lancet, I, 311, 1915.
- 31) Bedson, S. P.: Brit. J. exp. Path., 13, 65, 1932; Brit. J. exp. Path., 17, 109, 1936.
- 32) Lindström, G. A.: Acta med. Scand., Suppl. 22, 1927.
- 33) Matsume, M.: Zit. nach Doerr (in Doerrs Werken).
- 34) Stavitsky, A., Stavitsky, R. & Ecker, E. E.: J. Immunol., 63, 389, 1949.
- 35) Pappenheimer, A. M.: J. exper. Med., 26, 163, 1917.
- 36) Steinberg, B. & Martin, R. A.: J. Immunol., 52, 71, 1946.
- 37) Marino, F.: Zit. in Doerrs Werken.
- 38) Sacerdotti, C.: Zit. in Doerrs Werken.
- 39) Aynaud, M.: C. r. Soc. Biol. Paris, 70, 54, 1911. (Zit. nach Doerr).
- 40) Menne, F. R.: J. int. Disease, 31, 455, 1922.
- 41) Tocantins: Ann. int. Med., 9, 838, 1936.
- 42) Ledingham, J. C. G. & Aberd: Zit. in Doerrs Werken.
- 43) Leek & Robertson: Zit. in Doerrs Werken.
- 44) Bedson, S. P. & Johnson, M. E.: J. Path. a. Bact., 28, 101, 1925.
- 45) Roskam, J.: Sang, 8, 129, 1934.
- 46) Helländer, L. & Miescher, P.: Praxis, 4, 65, 1955.
- 47) Ackroyd, J. F.: Zit.: P. Kollós: Fortschritte der Allergielehre. Bd. III. Basel, S. Karger, 1952.
- 48) Albertini, A.: Ztschr. allg. Path. u. Bakt., 17, 1, 1954.
- 49) Dausset, J. & Mitarbeiter: Schweiz. med. Wschr., 1037, 1953.
- 50) - & Nenna, A.: C. r. soc. Biol., 146, 1539, 1952.
- 51) - Nenna, A., Tseurenis, H. & Bernard, J.: Rev. d'Hémat., 8, 316, 1953.
- 52) Delacrétaz, J., Inderbitzin, Th. & Miescher, P.: Schweiz. med. Wschr., 84, 1103, 1954.
- 53) Hoigné, R., Storck, H. & Mitarbeiter: Schweiz. med. Wschr., 692, 1953.
- 54) - Frey, H. & Strock, H.: Schweiz. med. Wschr., 83, 721, 1953.
- 55) - Flückiger, J., Strock, H. & Koller, F.: Schweiz. med. Wschr., 84, 1168, 1954.

- 56) Moeschlin, S. & Wagner, K.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 58, 673, 1952.
- 57) Moeschlin, S.: Acta haemat., 1, 225, 1948.
- 58) Stefanini, M., Dameshek, W., Chattejea, J. B., Adelson, E. & Mednicoff, J. B.: Blood, 8, 26, 1953.
- 59) Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. G. Thieme, Stuttgart.
- 60) Björklund, B. & Hellerström, S.: Acta med. Scand., 139, fasc. II, 1951.
- 61) Filipp, G., Bán, A. & Matkó, L.: Magyar Belorv. Arch., 1, 6, 1948.
- 62) Bán, A., Filipp, G. & Matkó, L.: Acta Med. Hung., 1, 1, 1950.
- 63) Schilling & Loewe: Zit.: Handbuch der normalen und path. Physiologie. Bd. VII/2, Berlin, 1928.
- 64) Pirquet, Cl. & Schick: Die Serumkrankheit. Leipzig-Wien, Deuticke, 1905.
- 65) Arthus, M.: Zit. nach von Pirquet & Schick.
- 66) Petrides, Pl. & Schmengler, T. E.: Arch. int. Med., 1, 151, 1949.
- 67) — — Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 117, 297, 1951.
- 68) Fornet, B. & Paul, B.: Allergia. Budapest, Novák Verl., 1938.
- 69) Filipp, G. & Szentiványi, A.: Orv. Hetilap, 11, 1952. Wiener klin. Wschr., 31, 620, 1953.
- 70) Hanhart, E.: Schweiz. med. Wschr., 1191, 1946.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.