

Aus der Medizinischen Universitätsklinik im Bürgerhospital Saarbrücken, Saarland (Direktor: Prof. Dr. J. v. Boros) und dem Staatlichen Hygienischen Institut (Direktor: Prof. Dr. L. Wolff).

ZUM PROBLEM DER EXPERIMENTELLEN KNOCHENMARKS-ANAPHYLAXIE

I. Teil

Von

G. FILIPP, F. WALTER & B. v. BOROS

Das Problem der allergischen Knochenmarksschäden und deren experimentelle Erzeugung interessiert uns schon seit vielen Jahren. Über unsere ersten Untersuchungsergebnisse haben wir bereits in mehreren Publikationen berichtet (1, 2, 3, 4).

Die allergische Genese der meisten Myelopathien (Immunleukopenien, Agranulocytosen, Thrombocytopenien, manche Formen von haemolytischer Anämie, Panmyelopathien und Panmyelophthisen) unterliegt z. Zt. keinem Zweifel. abei zeichnen sich almählich zwei verschiedene Gruppen von allergischen Cytopathien ab:

- I. Solche Erkrankungen, bei denen sich die Antigen-Antikörperreaktion in der Peripherie, d. h. im Blut selbst abspielen, und
- II. solche allergische Geschehen, bei denen das Knochenmark selbst von der Antigen-Antikörperreaktion betroffen wird.

Bei den peripheren allergischen Cytopathien sind zwei verschiedene feinere Mechanismen möglich:

a) Durch strukturelle Veränderungen der in der Peripherie vorhandenen Blutzell-Elemente kann der Organismus spezifische, gegen die eine oder andere Zellgruppe gerichtete Anti-

körper bilden. Die strukturellen Veränderungen können durch verschiedene Noxen wie Chemikalien, Toxine oder Pharmaka hervorgerufen werden. Eine sich später abspielende allergische Reaktion wird in diesen Fällen zur Desintegration der entsprechenden Blutzellelemente führen.

b) Irgendwelche Antikörper, die sich gegen Antigene gebildet haben, können an der Oberfläche bestimmter Blutzellen adsorbiert werden. Eine spätere Antigen-Antikörper-Begegnung wird sich in diesen Fällen an der Oberfläche der entsprechenden Zellen abspielen und kann dadurch zum Untergang der betroffenen Zellen führen.

Da ein Zelluntergang im peripheren Blut einen mächtigen Regenerationsreiz darstellt, bedeuten diese allergischen peripheren Cytopathien eine starke Inanspruchnahme des Knochenmarks. In bestimmten Fällen kann die dauernde Überbelastung zu einer totalen Erschöpfung entweder des gesamten Knochenmarks, oder eines seiner Zellsysteme führen.

Die zentrale Knochenmarksreaktion selbst kann auf zwei verschiedenen Wegen vor sich gehen:

- a): Spezifische Antikörper können mit Zellelementen des Knochenmarks verschiedener Reifungsstufen reagieren.
- b): Eine allgemeine allergische Reaktion kann sich im Knochenmark, und zwar an der Oberfläche seiner Gefäßendothelien, abspielen, wobei dasselbe als Schockorgan in Betracht kommt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass auch das Knochenmark, ähnlich wie die Nieren, die Haut, die Bronchien und das Herz unter bestimmten Umständen Schauplatz einer Antigen-Antikörper-Reaktion sein kann.

Wir können also die allergischen Cytopathien in periphere und zentrale Formen einteilen. In der menschlichen Pathologie kommen beide Formen vor, nach Ansicht vieler Autoren ist aber die periphere Form viel häufiger.

Bei den zentralen hämatologischen allergischen Cytopathien können mehrere oder alle Reifungsstufen eines bestimmten oder aller Knochenmarkszellsysteme betroffen werden.

Bei unseren ersten grundlegenden Untersuchungen (1, 2, 3, 4) haben wir uns in erster Linie mit dem Einfluss des allgemeinen anaphylaktischen Schocks auf Blutbild und Knochenmark der Tiere (Katzen) beschäftigt. Die Ergebnisse kann man wie folgt zusammenfassen: Infolge eines anaphylaktischen Schocks bzw. wiederholt ausgelöster Schocks entwickelte sich im leukopoetischen System eine Reifungshemmung, die in der Vermehrung von unreifen und Verminderung der reifen myeloischen Elemente zum Ausdruck kam. In vier Fällen gelang es – bei zwei Tieren nach einmaligen schweren, bei zwei weiteren nach mehrmaligen Schocks – eine Agranulocytose bzw. eine Panmyelophthie hervorzurufen, zweifellos auf rein allergischem Wege. Die entscheidende Rolle spielte hier das Zusammentreffen zweier Momente: Einerseits die gesteigerte Ausschwemmung der reifen Formen, andererseits die Reifungshemmung der Leukozytenvorstufen bzw. deren Blockierung. Diese Reifungshemmung der myeloischen Zellelemente kam auch bei den anderen Tieren in verschieden starker Intensität zur Geltung. Wir haben diese Veränderungen als rudimentäre Panmyelopathie betrachtet.

In der zweiten Gruppe der Grundexperimente (10 Tiere) erfolgte die Reinjektion des Antigens durch die Punktionsöffnung direkt ins Knochenmark. Die im reinjizierten Mark erzielten Veränderungen glichen im Grossen und Ganzen der Markkrise der ersten Gruppe (Reifungshemmung). Die dabei auftretende Vermehrung der eosinophilen Elemente im Knochenmark und der parallele Schwund der reifen Eosinophilen aus dem Blut wurde als ein Zuströmen der peripheren Eosinophilen betrachtet.

Im zweiten Teil unserer Experimente versuchten wir die Knochenmarks-Anaphylaxie mit einer neuen, in der Hämatologie noch nicht verwendeten Methode herbeizuführen. Wir behandelten unsere Tiere (Kaninschen) mit einem Inkubat von homologer Knochenmarkssuspension und Freund'schen Adjuvans, die andere Kontrollgruppe nur mit Adjuvans ohne Knochenmarkssuspension. Wir beabsichtigten mit dieser Behandlung die Produktion von Iso-Antikörpern zu induzieren,

die sich gegen das gesamte Knochenmark richten. Diese Methode war schon von mehreren Autoren mit Erfolg zur Reproduktion der menschlichen Encephalomyelitis angewendet worden.

METHODE

Zur Gewinnung des Knochenmarks standen uns 20 Kaninschen zur Verfügung. Nach Entblutung der Tiere haben wir aus den Röhrenknochen unter streng sterilen Bedingungen das rote Knochenmark entnommen und in einer sterilen Porzellanschale unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:10 zur fast homogenen Suspension zerrieben. Je 2 ccm Knochenmarkssuspension haben wir in sterile Ampullen gefüllt und unter Benutzung von Kohlensäureschnee eingefroren. Die Suspension wurde in der Kühltruhe unter minus 40° C. aufbewahrt.

Das Freund'sche Adjuvans bestand aus folgenden Teilen:

Mayolin 248 L, Arlacel A und hitzegetöteten Myobakterien tuberculosis. Die Wichtigkeit dieser Bestandteile wurde mehrfach von einer Reihe von Autoren im Zusammenhang mit der Erzeugung der experimentellen Encephalomyelitis bewiesen.

VERLAUF DER VERSUCHE

1. Gruppe: 13 Kaninschen.

Die Tiere wurden mit einem Inkubat von Kaninchenknochenmarkssuspension und Freund'schen Adjuvans behandelt. Das Mischungsverhältnis war folgendes: 10 Teile wässrige Knochenmarksphase, 9 Teile Mayolin, 1 Teil Arlacel und $\frac{1}{2}$ ccm Suspension von Mycobakterien tuberculosis (50 Milliarden Tuberkelbazillen).

Jedes Tier bekam pro Injektion durchschnittlich 1 ccm Knochenmarkssuspension, 0,9 ccm Mayolin, 0,1 ccm Arlacel A und 0,5 ccm Koch'scher Suspension. Die Injektionen wurden immer in den gleichen Bezirk der rasierten Haut des Bauches subcutan gegeben, und zwar in 5-, 7-, 10-, 14-tägigen Abständen. Die Tiere dieser Gruppe bekamen insgesamt 5-11 Injektionen. An der Injektionsstelle entstand ein entzündliches Granulom. Die Knochenmarks- und Blutuntersuchungen erfolgten in fast allen Fällen zuerst vor der 1. Behandlung, später in kürzeren oder längeren Zeitabständen, 1 bis 28-tägig. Die Knochenmarkspunktionen wurden anfangs in Äthernarkose, später ohne Narkose vorgenommen. Wir wählten als Punktionsstelle die Crista iliaca.

Von den 13 Tieren dieser Gruppe kamen insgesamt 7 während des Versuches spontan ad exitum, und zwar das Tier Nr. 2 am 31. Tage, Nr. 3 am 48. Tage, Nr. 7 am 43. Tage, Nr. 8 am 55. Tage, Nr. 10 ebenfalls am 55. Tage, Nr. 11 am 29. Tage und das Tier Nr. 13 am 57. Tage der Behandlung. Das Tier Nr. 1 erlitt einen Narkosetod, die übrigen 5 Tiere überlebten das Experiment.

Übersicht über die einzelnen Fälle.

1. *Kaninchen:* Behandlung 5-täglich mit insgesamt 8 Injektionen. Am 43. Tage Narkosetod. Blut- und Knochenmarksuntersuchungen am 1., 7., 13., 28., 38. und 43. Tage.
2. *Kaninchen:* Behandlung 5-täglich mit insgesamt 6 Injektionen. Am 31. Tage spontaner Tod. Blut- und Knochenmarksuntersuchungen am 1., 7., 13., 20., 28. und 31. Tage.
3. *Kaninchen:* Wiederum 5-tägliche Behandlung mit insgesamt 9 Injektionen. Am 48. Tage spontaner Tod. Blut- und Knochenmarksuntersuchungen erfolgten am 1., 7., 20., 38., 43. und 48. Tage.
4. *Kaninchen:* Fünftägliche Behandlung mit insgesamt 8 Injektionen. Knochenmarksuntersuchungen wurden am 1., 7., 20., 43., Blutuntersuchungen am 1., 7., 28. und 43. Tage vorgenommen. Das Tier überlebte das Experiment.
5. *Kaninchen:* Behandlung 5-täglich mit insgesamt 8 Spritzen. Knochenmarksuntersuchungen am 1., 10., 26. und 40. Tage. Die Blutuntersuchungen erfolgten am 1., 7., 28. und 43. Tage.
6. *Kaninchen:* Fünftägliche Behandlung mit insgesamt 7 Injektionen. Die Knochenmarksuntersuchungen erfolgten am 7., 28. und 35. Tage, die Blutuntersuchungen am 7., 28., 35. und 38. Tage. Das Tier überlebte das Experiment.
7. *Kaninchen:* Fünftägliche Behandlung mit insgesamt 8 Injektionen. Die Blut- und Knochenmarksuntersuchungen erfolgten am 1., 7., 20., 28., 38., 40., 41., 42. und 43. Tage. Spontaner Tod am 43. Tage.
8. *Kaninchen:* Behandlung 5- bis 10-täglich mit insgesamt 7 Injektionen. Spontaner Tod am 55. Tage. Knochenmarksuntersuchungen am 1., 3., 21., 31. und 55. Tage. Blutuntersuchungen am 1., 17., 22., 26., 28. und 29. Tage.
9. *Kaninchen:* Behandlung 5-, 7- und 14-täglich mit insgesamt 11 Injektionen. Das Tier überlebte das Experiment. Knochenmarksuntersuchungen am 1., 22., 32., 58., 67. und 94. Tage. Blutuntersuchungen am 1., 17., 22., 26., 32., 35., 39., 57., 67., 76., 84. und 95. Tage.
10. *Kaninchen:* 5-, 7- und 10-tägliche Behandlung mit insgesamt 7 Injektionen. Spontaner Tod am 55. Tage. Knochenmarksuntersuchungen am 1., 19., 29., 51. Tage. Blutuntersuchungen am 1., 16., 21., 26., 32., 35., 39. und 54. Tage.
11. *Kaninchen:* Behandlung 5- bis 10-täglich mit insgesamt 5 Injektionen. Spontaner Tod am 29. Tage. Knochenmarks- und Blutuntersuchungen am 1., 16., 21. und 25. Tage.
12. *Kaninchen:* Behandlung 5- bis 10-täglich mit insgesamt 5 Injektionen. Narkosetod am 32. Tage. Knochenmarksuntersuchungen am 1., 14., 24. Tage. Blutuntersuchungen am 1., 16., 21. und 25. Tage.
13. *Kaninchen:* Behandlung 5-, 7-, 10-täglich mit insgesamt 7 Injektionen. Spontaner Tod am 57. Tage. Knochenmarksuntersuchungen am 1., 14., 24. und 57. Tage.

ERGEBNISSE

In allen 13. Fällen der 1. Gruppe entwickelte sich im leukopoetischen System eine ausgeprägte Reifungshemmung, die sich in der Vermehrung der unreifen und in der Verminderung der reifen Zellelemente äusserte. Von den 13 Tieren dieser Gruppe kam in 6 Fällen eine anaphylaktische Markkrise zur Beobachtung. Diese Tiere kamen infolge der akuten Knochenmarks-Anaphylaxie ad exitum. In diesen Fällen war die anaphylaktische Auflösung der Zellelemente des myelopoetischen Apparates auffallend.

Im Verlaufe der Experimente ergaben sich verschiedene morphologische Veränderungen:

Die mässig bis starke Reifungshemmung, die bei allen Tieren beobachtet wurde, haben wir bereits erwähnt. Parallel dazu war eine deutliche Vergrösserung der Zellen des myelopoetischen Systems auffallend. Es kam zum Auftreten von Riesenjugendformen und Riesenstabkernigen. Auch dieser Befund muss, wie wir heute wissen, als Zeichen einer Reifungsstörung im Sinne einer Reifungshemmung aufgefasst werden. Weiter beobachteten wir, mehr oder weniger ausgeprägt, eine Vermehrung und ein Gröberwerden der Azurgranulation bei Promyelo- und Myelozyten bereits in den Anfangsstadien der Allergisierung. Auch die Myeloblasten zeigten morphologische Veränderungen. Bei einigen Tieren war eine Vergrösserung der Myeloblastenkerne und eine Kernlappung zu beobachten. Diese pathologisch veränderten Myeloblasten zeigten grosse Ähnlichkeit mit den Monozyten. Bei einigen Tieren erschienen im peripheren Blut reife Segmentkernige, deren Kerne morphologisch hetero- und homozygoten Pelgerkernen entsprachen. Auf die Bedeutung dieser Pelger-Phänokopie werden wir an anderer Stelle zurückkommen.

In späteren Stadien der Allergisierung sahen wir, besonders an den Myelozyten, Auflösungserscheinungen. Die Myelozyten wurden so leicht verletzbar, dass in den Ausstrichen fast keine unveränderten Myelozyten zu finden waren. Wir fanden intrazellulär zahlreiche Plasmareste und freie Granuli.

In fortgeschrittenen Fällen war das ganze Präparat übersät mit neutrophiler Granulation. Bei 6 Tieren kam es zum anaphylaktischen Markschock. In diesen Präparaten waren keine unversehrten myeloischen Elemente mehr zu finden. Wir fanden nur noch Lymphozyten, Reticulumzellen und merkwürdigerweise fast unveränderte Erythrozytenvorstufen.

Alle genannten morphologischen Veränderungen werden Gegenstand einer gesonderten Studie sein und an anderer Stelle publiziert werden.

Bei den oben beschriebenen Tieren trat eine plötzlich und schnell eintretende Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein. Die am vorangegangenen Tage oder noch einige Stunden vorher sich augenscheinlich wohlfühlenden Tiere wurden plötzlich appetitlos, nahmen praktisch keine Nahrung mehr zu sich und sassen still und unbeweglich mit herabhängenden Ohren in der Ecke des Käfigs. Später lagen sie auf der Seite, bewegungslos, adynamisch. Die kurz vor dem Exitus bzw. einige Minuten danach durchgeführte Knochenmarksuntersuchung zeigte das klassische Bild des anaphylaktischen Markschocks.

Tabelle 1

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, kam es bei sämtlichen Tieren im Laufe der Sensibilisierung zu einer ausgeprägten Linksverschiebung in der Myelopoeie.

Bei den Tieren Nr. 2, 3, 7, 21, 24 u. 25 entwickelte sich eine anaphylaktische Markkrise, für die die volle Auflösung der myeloischen Zell-Elemente charakteristisch war.

Die Reticulum- und Plasmazellen, die eosinophilen und basophilen Leukozyten sowie die Monozyten, Lymphoblasten und Megakariocyten zeigten Schwankungen, die stets innerhalb der physiologischen Streubreite lagen. Aus diesem Grunde haben wir zur besseren Übersicht diese Werte weggelassen.

In der letzten Rubrik der Tabelle sind sämtliche myeloischen Zellen bis zu den Myelozyten in Prozenten aller kernhaltigen Knochenmarkszellen zusammengefasst. Man sieht aus den angeführten Zahlen, dass die unreifen myeloischen Elemente sich nicht nur innerhalb der myeloischen Entwicklungsreihe, sondern auch gegenüber allen anderen kernhaltigen Zellen signifikant vermehren.

In den drei letzten Zeilen sind die normalen Durchschnittswerte und das zwei- und dreifache Sigma angeführt.

TABELLE I

Veränderungen im Myelogramm im Laufe der Sensibilisierung.

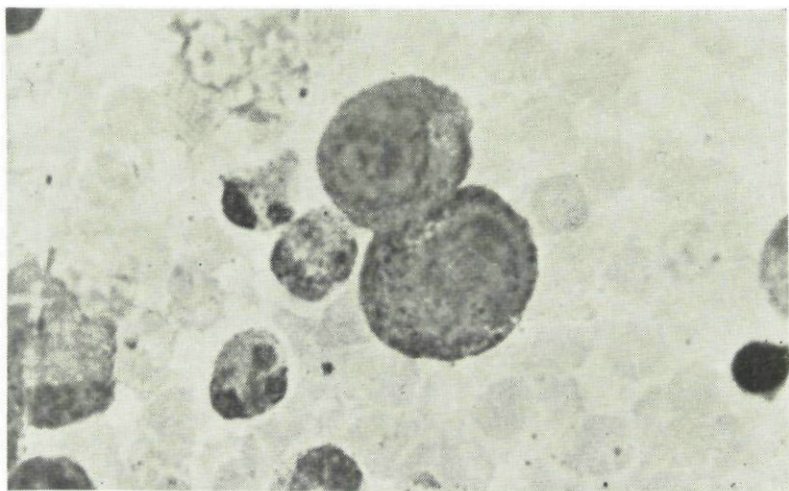
Nr.	Bas. Ery.-Bl.	Polychrom. Ery.-Bl.	Normo- blast.	Myelo- blasten	Promyelo- blast.	Myelo- cyten	Metamye- locyten	Stab- kernige	Segment- kernig.	Lympho- cyten	bis Myeloc. o/o
21.	6,0	24,4	45,0	1,9	2,5	25,6	30,6	39,4	58,1	112,5	7,6
	3,8	19,9	32,7	1,5	3,4	26,3	32,3	36,5	32,0	52,2	15,6
	4,7	18,1	20,6	5,6	5,3	31,5	30,5	27,1	25,2	26,1	20,2
23.	4,0	18,4	31,8	2,2	2,7	24,7	33,6	36,8	35,0	83,9	10,3
	13,2	52,1	62,6	7,0	7,8	36,2	23,0	26,1	24,1	64,2	15,3
	1,5	8,0	14,2	5,3	5,3	39,9	26,9	22,5	24,9	23,0	28,0
	2,1	8,8	12,6	5,3	2,5	22,1	28,1	42,1	47,4	24,2	14,4
	1,5	17,2	23,1	3,4	3,1	38,2	29,8	25,5	8,0	42,5	22,1
24.	6,2	50,0	55,2	4,1	4,6	32,0	27,8	31,4	24,2	95,4	11,5
	2,5	12,4	16,5	4,5	6,6	17,8	36,0	35,1	36,4	63,2	11,8
	2,4	29,2	53,6	3,9	2,7	33,0	32,4	28,0	12,2	31,6	16,7
	2,2	24,8	45,4	5,3	5,3	62,1	22,8	4,5	2,5	43,1	26,3
25.	5,8	58,1	51,9	3,8	3,8	32,7	32,7	26,9	14,2	71,6	12,6
	1,9	48,1	72,8	11,7	7,4	33,3	22,2	25,3	28,4	148,8	11,8
26.	4,7	20,6	48,5	3,0	3,9	30,9	26,6	36,5	30,9	74,5	12,2
	12,9	66,8	93,5	6,9	4,6	36,9	23,5	28,1	22,1	101,4	11,6
	3,9	36,7	49,0	14,6	9,4	36,4	24,0	15,6	3,9	55,2	19,8
18.	7,5	100,0	82,2	1,9	1,9	19,6	31,8	44,9	87,9	253,3	3,4
	6,4	45,7	83,2	3,5	2,3	19,7	34,7	39,9	36,4	139,3	5,9
	1,3	12,1	27,3	3,5	1,7	23,8	34,2	36,8	37,2	66,2	10,9
1.	7,7	29,1	31,3	2,7	4,9	34,1	26,9	31,3	34,6	99,5	11,8
	5,3	29,5	32,4	3,4	4,8	31,4	25,6	34,8	26,1	88,4	12,5
	12,4	31,0	31,9	5,3	7,1	35,8	18,6	33,2	20,8	75,7	15,7
	7,6	29,6	21,7	7,9	8,7	18,4	30,9	35,0	22,0	44,0	13,9
	9,6	42,4	48,6	5,8	5,5	56,6	23,5	8,7	5,1	47,9	24,7
	7,0	61,5	53,2	4,9	3,1	58,4	28,1	5,5	8,3	34,6	22,9
	3,8	44,0	58,0	4,1	5,2	47,8	34,6	8,2	1,5	18,4	22,3
2.	3,9	20,9	24,3	2,4	4,4	21,4	35,0	36,9	49,5	65,0	9,3
	6,3	30,5	32,8	3,4	5,7	21,8	37,9	31,0	50,6	94,8	8,1
	5,5	29,5	47,9	6,9	5,5	27,9	24,4	38,2	47,5	63,4	11,0
	2,9	36,1	29,9	2,6	2,2	31,4	33,6	30,3	31,4	33,2	13,7
	6,0	27,5	46,5	6,7	6,0	35,9	26,4	25,0	33,1	34,5	17,9

TABELLE 1 (Fortsetzung)

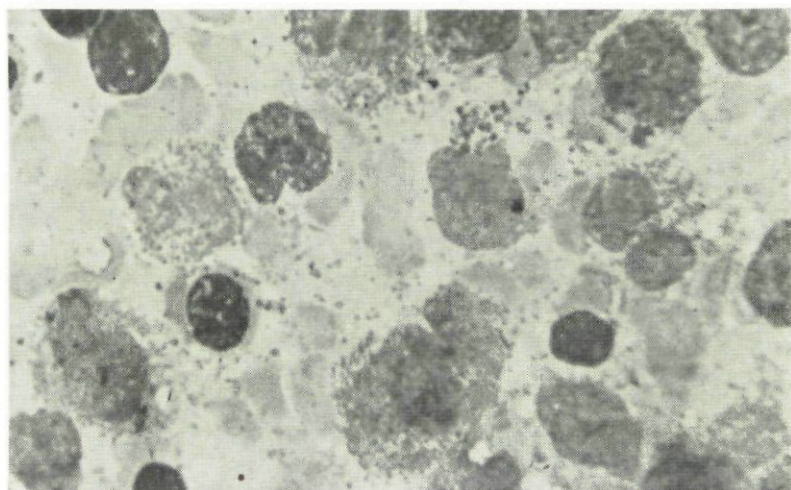
Nr.	Bas.- Ery-Bl.	Polychrom- Ery-Bl.	Normo- blast.	Myelo- blasten	Promyelo- blast.	Myelo- cyten	Metamye- locyten	Stab- kernige	Segment- kernig.	Lympho- cyten	bis Myeloc. o/o
3.	5,0	37,7	26,1	3,5	4,0	32,2	32,2	28,1	41,2	88,9	12,2
	5,5	37,2	27,3	3,8	3,3	25,1	23,5	44,3	41,0	142,1	8,5
	2,8	46,7	36,9	2,8	4,2	22,4	36,4	34,1	20,1	101,4	8,9
	4,4	21,4	47,8	1,7	6,4	45,1	29,2	17,6	21,7	38,6	20,6
	3,4	32,7	30,9	2,1	3,4	51,2	27,4	15,8	14,0	11,6	26,6
4.	4,6	24,1	34,5	3,5	4,6	29,3	25,9	36,8	44,3	127,0	10,4
	5,8	25,2	34,2	1,9	4,5	27,7	29,7	36,1	33,5	172,3	8,6
	3,0	22,6	30,4	5,4	1,4	38,5	26,0	28,7	22,0	34,8	19,2
	5,1	26,7	28,1	4,8	2,1	45,5	16,1	31,5	22,9	37,3	21,8
5.	5,9	26,1	26,1	2,1	5,3	29,8	27,7	35,1	38,8	105,3	11,3
	5,1	34,3	33,1	2,2	4,5	21,9	36,0	35,4	23,6	140,4	7,9
	5,9	23,8	40,6	1,0	6,6	41,3	26,6	24,5	15,7	44,4	19,4
	8,4	25,5	31,6	3,9	5,5	48,7	23,2	18,7	20,3	28,1	24,8
6.	4,5	15,9	38,3	2,5	3,0	38,8	29,4	26,4	23,4	100,0	14,2
	4,6	18,5	23,1	2,1	3,1	28,7	36,9	29,2	33,8	103,1	10,8
	2,6	14,8	44,6	1,5	4,4	41,3	32,5	20,3	26,9	56,5	17,9
	3,1	16,6	46,9	0,9	5,2	55,5	23,6	14,7	8,9	35,6	26,4
7.	5,7	29,3	79,3	3,6	6,4	24,3	24,3	41,4	50,0	191,4	7,1
	4,8	26,3	33,9	4,3	5,9	25,8	33,9	30,1	29,0	122,6	10,4
	1,9	15,3	43,5	5,1	4,6	29,6	18,1	42,6	36,1	83,8	12,9
	3,3	17,7	54,2	3,3	4,3	32,1	34,1	26,1	28,4	31,8	15,8
	4,3	23,2	63,0	2,9	5,1	39,1	36,6	16,3	28,6	47,5	16,2
	1,9	20,1	60,6	1,9	6,4	35,2	42,4	14,0	23,5	58,3	14,8
d = 4,6	33,6	43,4	2,9	3,5	30,1	29,0	34,7	36,7	97,7	11,4	
2 = 3,2	41,4	32,6	2,2	2,8	10,4	6,4	10,2	37,2	103,4	6,8	
3 = 4,8	62,1	48,9	3,3	4,2	15,6	9,6	15,3	55,8	155,1	10,2	

2. Gruppe: 6 Kaninchen.

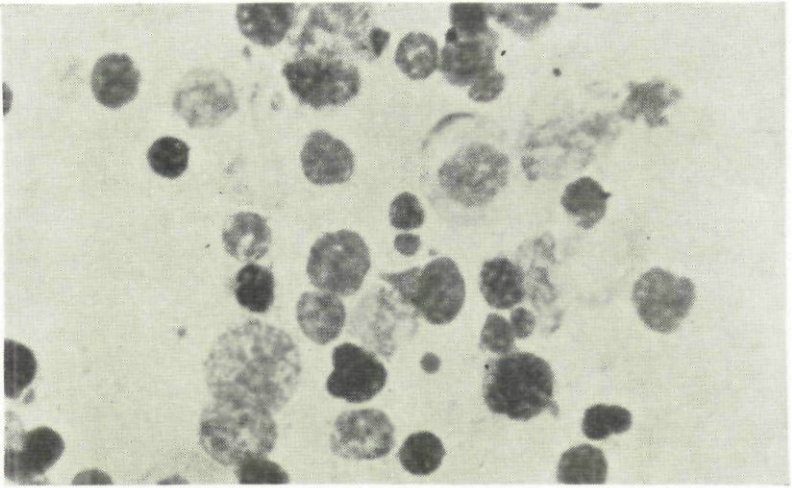
Kontrolltiere. Diese wurden 4-bis 5-täglich nur mit dem Freund'schen Adjuvans (ohne Knochenmarksuspension) 44 Tage hindurch mit insgesamt 11 Injektionen behandelt. Die Injektionen erfolgten ebenfalls in den gleichen Bezirk der rasierten Haut des Bauches subcutan. Jede Injektion enthielt

*Abb. 1.*

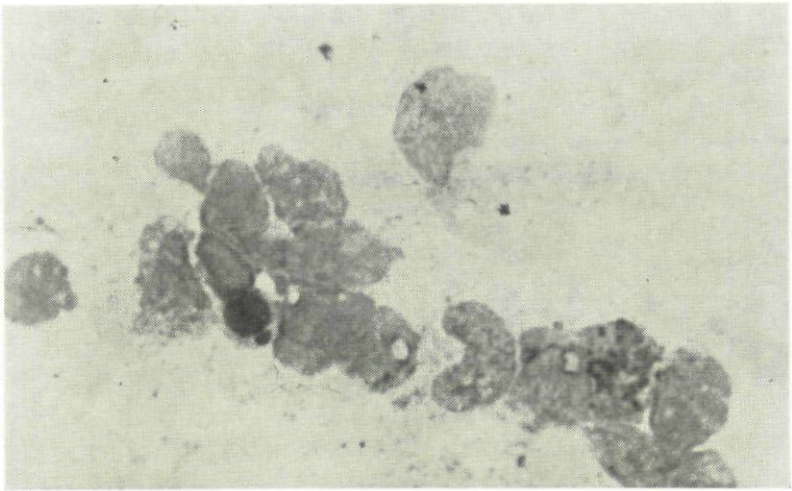
Vergrößerung der Azurgranulation in Promyelozyten u. Myelozyten.

*Abb. 2.*

Beginnende Auflösung der myeloischen Elemente.

*Abb. 3.*

Anaphylaktischer Markschock. Neben aufgelösten myeloischen Zellen finden sich die unveränderten Erythroblasten.

*Abb. 4.*

Höhepunkt des anaphylaktischen Markschocks. Aufgelöste, nicht differenzierbare myeloische Zell-Elemente.

pro Dosis 0,9 ccm Myolin, 0,1 ccm Arlacel A, 0,5 ccm Koch'scher Suspension ($\frac{1}{2}$ Milliarde Koch'sche Bazillen) und 1 ccm physiologische Kochsalzlösung. Bei allen Tieren der zweiten Gruppe entwickelte sich an der Injektionsstelle ebenfalls ein entzündliches Granulom.

Die Blut- und Knochenmarksuntersuchungen wurden bei den ersten 3 Tieren (1, 2, 3) am 1., 15., 30. und 45. Tage, bei dem 4. Tier am 1., 10., 25., 35. und 47. Tage, bei dem 5. Tier am 1., 10., 25., 35. und 45. Tage und bei dem 6. Tier am 1., 15., 32. und 45. Tage durchgeführt.

Sämtliche Kaninchen überlebten die langdauernde Behandlung. Die Kondition und Fresslust der Tiere war stets ausgezeichnet. Bei sämtlichen Tieren der Kontrollgruppe haben wir weder im Knochenmark, noch in der Peripherie pathologische Veränderungen gefunden. Die Zellschwankungen des Knochenmarkbildes bewegten sich im Bereich physiologischer Grenzen.

BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Wie bereits erwähnt, beabsichtigten wir mit unseren Versuchen eine Produktion von Antikörpern zu induzieren, welche gegen das gesamte Knochenmark gerichtet sind. Die Anregung hierzu haben wir aus den experimentellen Ergebnissen über die allergische Encephalomyelitis erhalten. Den mit dieser Problematik sich beschäftigenden Forschern ist es gelungen, im Tierversuch eine allergische Encephalomyelitis zu erzeugen. Sie verabreichten dabei homologe und heterologe Gehirn-emulsionen, inkubiert mit Freund'schem Adjuvans. Bei der allergischen Encephalomyelitis handelt es sich bekanntlich um eine an Zellen gebundene Antigen-Antikörper-Reaktion. In der Humanpathologie kommt es wahrscheinlich durch Vakzination oder Intoxikation zur Bildung von Substanzen mit Antigencharakter. Diese entstehen durch Einwirkung von Toxinen oder Mikroorganismen auf wirtseigene Gehirnabbauprodukte. Infolge einer nachfolgenden Antigen-Antikörper-Reaktion tritt eine fokale Markscheidenentzündung auf. Es wurden antigene Hirnfraktionen aus dem Gehirn isoliert, die in sehr

geringen Mengen, wenn sie mit Freund'schen Adjuvans gemischt verabreicht wurden, zu einer allergischen Encephalomyelitis führten. Bei Kaninchen und Mäusen scheinen diese Gehirnantigene aus Protolipiden A und B zu bestehen. Bei Meerschweinchen scheint es sich um ein Proteinantigen zu handeln. Auch phosphatid- bzw. cerebrosidartige Antigene wurden vermutet. Es muss als gesichert angenommen werden, dass aus den stets reproduzierten Experimenten gewisse Schlüsse auf die Pathogenese der menschlichen postvaxinalen und postinfektiösen Entmarkungs-Encephalomyelitis zu ziehen sind.

Aus dem eben Angeführten ergibt sich folgende, das Knochenmark betreffende Analogie:

Es steht fest, dass ein grosser Teil der Haemozytopathien durch Antigen-Antikörper-Reaktionen im peripheren Blut entsteht. Es ist anzunehmen, dass ein Teil der allergischen Blutkrankheiten auf einer anaphylaktischen Reaktion im Knochenmark beruhen. Den feineren Mechanismus dieser Knochenmarksreaktionen könnte man sich folgendermassen vorstellen:

Bestimmte toxische myelotrope Medikamente bzw. Toxine führen durch eine subklinisch verlaufende Schädigung des Knochenmarks zur Bildung von antigenartigen Knochenmarkssubstanzen, die eine allergische Reaktion im Knochenmark selbst ermöglichen.

Entsprechend diesen theoretischen Überlegungen behandelten wir unsere Versuchstiere mit einem Inkubat der homologen Knochenmarkssuspension mit Freund'schem Adjuvans. Durch unsere Versuche haben wir bei den Kaninchen das klassische Bild der allergischen Reaktion im myelopoetischen System erzielen können. Die dabei auftretenden morphologischen Veränderungen betrafen nur die Leukozytenvorstufen, in erster Linie die Promyelozyten und Myelozyten. Die volle Integrität des erythropoetischen und des megakaryozytären Systems war für uns ein unerwartetes Ergebnis. Selbst bei voll ausgebildetem anaphylaktischen Marksschock waren die Erythrozytenvorstufen kaum verändert. Man muss wohl annehmen, dass die granulocytyären Elemente des Knochenmarks von stärkerem

Antigencharakter sind als die übrigen Zellsysteme. In diesem Falle würde sich die durch myeloische Elemente induzierte Antikörperproduktion viel eher und in viel grösserem Masse ausbilden als die Antikörpersynthese gegenüber den anderen Elementen des Knochenmarks. Die Tiere gehen dann an einem akuten Verfall des leukopoetischen Knochenmarkteils zugrunde, bevor die sich gegen andere Systeme richtende Antikörperproduktion einen höheren Grad erreicht hat. Das Ausbleiben jeglicher peripherer Veränderungen (Leukopenie, Agranulozytose) ist durch die Akuität der Knochenmarkskrise erklärbar.

In diesem Zusammenhang taucht die Frage auf, warum die gegen myeloische Zellelemente sich richtende Antikörperbildung nicht zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion auch im peripheren Blut führt. Hier denken wir an die serologische Begegnung der reifen Leukozytenformen mit den Antikörpern. Diese Frage könnte mit der bekannten Feststellung von *Sternberg & Martin* (5) beantwortet werden: Die unreifen Leuko- und Lymphozyten unterscheiden sich serologisch von den reifen Formen.

Man könnte in diesem Zusammenhang mit Recht noch folgendes einwenden: Die Knochenmarkssuspension enthält trotz der Entblutung der Tiere neben den unreifen myeloischen Elementen auch reife Zellen. Die Behandlung der Tiere mit diesen reifen Zellarten sollte zur Entstehung spezifischer Antikörper und zum Zustandekommen einer in der Peripherie ablaufenden Antigen-Antikörper-Reaktion, und so zum Schwunde der kreisenden Zellen führen. Aber dies trat in keinem Falle ein. Eine Erklärung für dieses Ausbleiben der peripheren Reaktion kann beim jetzigen Stand unserer Untersuchungen noch nicht gegeben werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben durch die Behandlung der Kaninchen mit dem Inkubat der homologen Knochenmarkssuspension und dem Freund'schen Adjuvans eine anaphylaktische Knochenmarkskrise erzielt. Wir fanden dabei eine ausgeprägte Reifungs-

hemmung des myelopoetischen Systems, charakterisiert durch Linksverschiebung im Knochenmark, Vergrößerung der Azurgranula, Auftreten von Riesenjugendlichen und Riesenstabkernigen, Pelgerphänokopien und Auflösung der myeloischen Elemente. Wir vermuten, dass hinter diesen Phänomen ein immulogisch-allergischer Mechanismus steht. Wir möchten aber betonen, dass es sich nur um eine höchstwahrscheinliche Arbeitshypothese handelt, die durch weitere Beobachtungen und Tatsachen entweder bewiesen oder abgelehnt werden muss. In dieser Beziehung müssen wir auf die Schwierigkeiten der Beweisführung der immunologischen Genese der experimentell-allergischen Encephalomyelitis hinweisen.

L I T E R A T U R

- 1) *Filipp, G., Bán, A. & Matkó, L.*: Belorvosi Archivum (ung.) *I*, 6, 1948.
- 2) — — Acta Medica Hung. Ac. Sci. *I*, 1, 1949.
- 3) *Filipp, G.*: Orvosi Hetilap (ung.) 29, 783, 1957.
- 4) *Filipp, G. & Keszthelyi, M.*: Acta Allergologica *XI*, 217–232, 1957.
- 5) *Sternberg, B. & Martin, R. A.*: J. Immunol. 52, 71, 1946.

(Anschr. der Verfasser:
Priv. Doz. Dr. med. G. Filipp,
Dr. med. F. Walter, u.
Dr. med. B. v. Boros,
Med. Univ. Klinik, Bürgerhospital,
Saarbrücken.)

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.