

Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik · Band 36

Hansjörg Senn

Infektabwehr
bei Hämoblastosen



Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York

Hansjörg Senn

Infektabwehr bei Hämoblastosen

Funktionelle Untersuchungen über
Leukocytenmobilisation
beim gesunden und beim kranken Menschen

Mit einem Geleitwort

von Professor Dr. Dr. h. c. O. Gsell

Mit 39 Abbildungen und 12 Tabellen



Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1972

Privatdozent Dr. H. J. SENN
Oberarzt an der Med. Universitäts-Poliklinik Basel
und Leiter der onkologisch-hämatologischen Station

Die Untersuchungen wurden an folgenden Kliniken durchgeführt:

- Department of Medicine A, Cancer Clinical Research Center (Prof. Dr. J. F. HOLLAND), und Department of Pediatric Oncology (Prof. Dr. L. SINKS), Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, N.Y., USA
- Medizinische Universitäts-Poliklinik Basel (Prof. Dr. Dr. h. c. O. GSELL)

Die vorliegende Arbeit wurde ermöglicht durch U.S. Public Health Research Grants No. CA-2599 und CA-5834, den Forschungskredit No. 3109.69 des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und zwei Reisebeiträge der Schweizerischen Krebsliga.

ISBN 3-540-05625-4 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
ISBN 0-387-05625-4 Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist.

© by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1972. Library of Congress Catalog Card Number 77-175909.
Printed in Germany.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Herstellung: Konrad Tritsch, Graphischer Betrieb, 87 Würzburg

Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik

Band 36

Herausgegeben von

F. Leuthardt · R. Schoen · H. Schwiegk · H. U. Zollinger

Geleitwort

Wenn über „Die infektiöse Entzündung“ 1967 während eines Symposiums (herausgegeben im Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart) während 3 Tagen diskutiert wurde; dort eingehend die pharmakologische Beeinflussung der Entzündungsprozesse experimentell und klinisch besprochen wurde; über die Zellfunktionen bei der Entzündung hervorragende Forscher seit VIRCHOW und METSCHNIKOW bis zu RÖSSLE, ASCHOFF, MENKIN immer wieder Stellung bezogen haben; von Seiten der Histochemie, der Biochemie, der Pathologie, Hämatologie, Bakteriologie, Virologie und Dermatologie, wie sie HEILMEYER an dieser Tagung aufgezählt hat, alle die komplizierten Verhältnisse von Infektion und Reaktion, von Angriff und Abwehr zu deuten versucht werden, so zeigt dies die Bedeutung verschiedenster Testsysteme an, die sämtliche einen tieferen Einblick in die Verhältnisse der lokalen Entzündung zu vermitteln hoffen. H. SENN hat eine relativ einfache Methode, den quantitativen Leukocyten-Mobilisationstest mit multiplen über Hautschürfungen am Vorderarm angesetzten Plastikammern, ausgebaut und ausgewertet. Da ein Wechsel der Kammermedien jederzeit möglich ist, Zellzahl und Zellart quantitativ und qualitativ über 1—2 Tage nach Anlegen der Hautschürfungen bestimmt werden können und Vitalitäts-Enzymstudien an den Exsudatleukocyten und an der Exsudatflüssigkeit sich ausführen lassen, ergibt sich ein breites Spektrum zur Prüfung der Dynamik der Leukocyten-Mobilisation bei Gesunden und Kranken. SENN hat diese Testung namentlich für die celluläre Infektabwehr bei Hämoblastosen verwendet und hofft, dadurch einerseits das individuelle Infektrisiko funktionell erfassen zu können und andererseits günstige Leukocytenspender zu selektieren, um so die therapeutischen Möglichkeiten bei den häufigen, prognostisch oft gefährlichen Infekten der Leukämien und anderer neoplastischer Bluterkrankungen erweitern zu können. So gibt die dargelegte experimentelle Arbeit, deren Resultate statistisch vorsichtig ausgewertet werden, einen bedeutsamen Einblick in den Mechanismus der cellulären Infektabwehr. Die Folgerungen der Studie erscheinen mir wertvoll, und die Weiterverfolgung dieser Testung ist deshalb zu begrüßen.

Basel/St. Gallen, im August 1971

Prof. Dr. med. OTTO GSELL

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Problemstellung	1
2. Neuere Arbeiten	4
1. Historische Entwicklung	4
II. Grundlagen der cellulären Infektabwehr	5
3. Definition der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation (LLM)	6
III. Eigenes Untersuchungsgut	8
1. Normalpersonen	9
2. Patientengut	10
IV. Methodik der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation	11
1. Der Leukocyten-Mobilisations-Test (LMT)	11
a) Klinische Daten vor Testbeginn	11
b) Präparation der Kammermedien	11
c) Mechanisierte Hautschürfungsmethode	13
d) Die Plastik-Hautkammer-Technik	13
e) Wechsel der Kammermedien	15
2. Untersuchungen an den Hautkammer-Exsudaten	16
a) Hautläsion	16
b) Numerische Untersuchung der Kammerexsudate	16
c) Korrektur der Erythrocytenkontamination	18
d) Morphologische Untersuchung der Kammerexsudate	18
e) Vitalitätsstudien der Exsudat-Leukocyten	18
f) Enzymstudien an Exsudatzellen und Exsudatflüssigkeit	19
g) Bakteriologische Untersuchungen der Exsudate	20
3. Definitionen und statistische Auswertung	20
4. Reproduzierbarkeit und Fehlerquellen des Leukocyten-Mobilisations-Tests	22
5. Vergleichende Untersuchungen mit verwandten Methoden	25
a) Hautfenster-Deckglasmethode nach Rebusk	25
b) Glaskammer-Methode nach Perillie und Finch	26
c) Sykes-Moore-Metallkammer nach Southam und Levine	27
d) Perspex „Window-Box“ nach Gowland	28
e) Hautblasen-Methode nach Boggs	28
f) Bestimmung der Knochenmarks-Granulocytenreserve (generalisierte Leukocyten-Mobilisation)	28
g) In vitro-Methoden	29

V. Dynamik der cellulären Infektabwehr bei Gesunden	30
1. Quantitative Leukocyten-Mobilisation, Normalwerte	30
2. Kinetische Verlaufsformen der Leukocytenmobilisation	32
3. Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Leukocyten-Mobilisation	35
4. Peripheres Blutbild und Leukocyten-Mobilisation	36
5. Morphologie der Hautkammerexsudate	38
6. Extravasculäres Überleben der Exsudatzellen	41
7. Unterschiede zur Deckglasmethode nach Rebuck	43
VI. Modifikation der Leukocyten-Mobilisation durch endogene und exo- gene Faktoren	46
1. Einfluß des Kammermediums	46
2. Der Leukocyten-Mobilisations-Faktor (LMF)	48
3. Celluläre Faktoren	51
4. Vasoaktive Substanzen	52
5. Unspezifische Antigene	54
6. Corticosteroide	56
7. Pyrogene Reizstoffe	58
8. Äthylalkohol	60
VII. Pathologie der cellulären Infektabwehr bei Hämoblastosen	61
1. Allgemeines	61
2. Akute Leukämien	62
a) Akute myeloische Leukämie	62
b) Morphologische Varianten der akuten myeloischen Leukämie	65
c) Akute lymphatische Leukämie	66
d) Morphologie der Kammerexsudate bei akuten Leukämien	66
3. Einfluß cellulärer und humoraler Faktoren auf die Leukocyten- Mobilisation bei akuten Leukämien	69
4. Chronische Leukämien und myeloproliferative Syndrome	71
a) Chronische myeloische Leukämie	71
b) Terminale Blastenkrise	76
c) Chronische lymphatische Leukämie	76
d) Myeloproliferative Syndrome	78
5. Maligne Lymphome und multiples Myelom	80
a) Lymphogranuloma Hodgkin	80
b) Lymphoreticuläres Sarkom	81
c) Multiples Myelom	83
6. Varia	83
7. Kinetische Unterschiede der Leukocyten-Mobilisation bei Hämö- blastosen	84
VIII. Klinische Aspekte der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation	86
1. Der Leukocyten-Mobilisations-Test als Ausdruck der granulocytären Infektabwehr	86
2. Prognostische Bedeutung der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation bei akuten Leukämien	87
3. Spenderauswahl und Beurteilung von Leukocyten-Transfusionen	91
Literatur	95
Sachverzeichnis	108

I. Einleitung und Problemstellung

Der Krankheitsverlauf von Patienten mit Hämoblastosen wurde seit jeher durch Infekte und Blutungsneigung kompliziert [45, 75, 242]. Seit der erfolgreichen Bekämpfung der bei Leukämien früher oft letalen Blutungszwischenfälle durch regelmäßigen Thrombocytenersatz [115a], ist die bakterielle und mykotische Sepsis in den führenden Krebszentren zur häufigsten Todesursache bei akuten Leukämien geworden [34, 129]. Es ist wahrscheinlich, jedoch nicht erwiesen, daß die spontane Infektanfälligkeit dieser Patientengruppen durch die moderne intensive Chemotherapie und Radiotherapie noch erhöht wurde [15, 32, 184], insbesondere bei akuten Leukämien. Hierin liegt ein therapeutisches Dilemma. Aufgrund sorgfältiger, mathematisch aufgebauter tierexperimenteller Studien und Übertragung des Leukämie-Eradikations-Konzepts von Skipper und Mitarbeitern auf die menschliche Leukämiebehandlung hat sich gezeigt, daß die Intensität der Induktionstherapie für die Zahl und Qualität der erzielten Remissionen von großer Bedeutung ist [133, 222, 235a]. Da viele der heute verfügbaren Cytostatica wohl beträchtliche Antitumorwirkung, jedoch wenig tumor-selektive Wirkung aufweisen, sind vorderhand weitere Fortschritte in der Behandlung von akuten Leukämien und andern disseminierten hämatologischen Neoplasien nur auf Kosten erheblicher Toxizität zu erkaufen [222]. Jede fortschrittliche, nach kurativen Gesichtspunkten aufgebaute Chemotherapie wird sich daher unweigerlich mit dem Problem des Wechselspiels zwischen erwünschtem Antitumor-Effekt und unerwünschter Gefährdung des Patienten, insbesondere der heute im Vordergrund stehenden Infektgefahr, auseinandersetzen haben.

Die *Pathogenese* der erhöhten Infektanfälligkeit bei verschiedenen Hämoblastosen ist nur teilweise geklärt, und war in den letzten Jahren Gegenstand interessanter Beiträge (siehe Kapitel VIII/1). Als einigermaßen gesicherte Faktoren kommen derzeit in Frage:

1. Ausmaß und Dauer der spontanen und/oder therapeutisch induzierten Granulocytopenie, vor allem bei Leukämien [34],
2. Verminderung der Phagocytosekapazität der Granulocyten bei chronischer myeloischer Leukämie [51],
3. Verminderung der funktionellen Immunglobuline bei der chronischen lymphatischen Leukämie und beim multiplen Myelom [134, 174],

4. Störungen der zellständigen Immunreaktion vom verzögerten Typ sowie möglicherweise die Lymphopenie bei Morbus Hodgkin [3, 209, 238],
5. verminderte Antikörperbildung bei chronischer lymphatischer Leukämie und Lymphogranuloma Hodgkin [123, 159, 183],
6. verminderte bzw. verzögerte Lymphocyten-Transformation bei lymphoproliferativen Syndromen, vorwiegend bei der chronischen lymphatischen Leukämie und beim Morbus Hodgkin [9, 130].

Diese Zusammenstellung läßt jedoch viele Fragen offen. Insbesondere ist der Frage einer funktionellen Beurteilung der granulocytären Abwehrvorgänge bei verschiedenen infektgefährdeten Krankheitsgruppen bis kurzem wenig Beachtung geschenkt worden. Völlig ungeklärt erscheint das paradoxe Infektrisiko bei der blastischen Krise der chronischen myeloischen Leukämie, wo die zirkulierende Granulocytenzahl oft das 10—20fache der Norm beträgt. Ebenso lückenhaft sind unsere Kenntnisse über die granulocytäre Abwehr beim Myelom und bei den malignen Lymphomen, bei denen das Studium der humoralen und lymphocytären Abwehrfaktoren in den letzten Jahren enorm angewachsen ist [159, 183]. Da heute bei akuten Leukämien Anhaltspunkte für eine funktionelle Störung der Beteiligung morphologisch reifer Granulocyten am Entzündungsprozeß bestehen [197, 133a], ist es nicht verwunderlich, daß eine Korrelation zwischen Infektanfälligkeit und einem lediglich statischen Erfassen der peripheren Leukocyten- und Granulocytenzahl bei Hämoblastosen nicht immer befriedigend ausfällt [234].

Es ist eine ernüchternde Tatsache, daß die moderne Antibioticatherapie zur Prophylaxe und Beherrschung von schweren Infekten bei Patienten mit fehlender cellulärer Infektabwehr wenig beizutragen hat [104, 127]. Dies gilt in besonderer Weise für die gram-negative Sepsis, der heute gefürchtetsten und fast ausnahmslos letalen Komplikation bei Patienten mit Leukämien [217, 151a]. Der cellulären Infektabwehr, d. h. der raschen Mobilisation genügender Mengen funktionell intakter Abwehrzellen in Gebieten von Verletzungsherden mit bakterieller Invasion, kommt heute nach wie vor fundamentale Bedeutung zu. Die derzeitigen Bemühungen um eine wirksame Reduktion der Infektanfälligkeit bei Patienten mit Hämoblastosen erstreben deshalb folgerichtig die Schaffung keimfreier Behandlungsräume sowie eines wirksamen Leukocytenersatzes [34a, 56, 157, 167a, 220a, 269a].

Nachdem in den vergangenen Jahren quantitative Methoden zur Erfassung der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation geschaffen wurden [197, 228, 240], konnte die Dynamik der cellulären Abwehrreaktion auf breiter Basis bei Normalpersonen und Patienten mit verschiedenen durch Infektanfälligkeit gekennzeichneten Krankheiten untersucht werden.

Es ist das Ziel dieser Monographie, anhand zahlreicher eigener Untersuchungen mittels einer neuen reproduzierbaren Hautkammer-Technik bei

einer großen Gruppe von gesunden Probanden und Kranken mit verschiedensten Hämoblastosen die Methodik, Physiologie und Pathologie der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation, sowie deren klinische Bedeutung als Modell der granulocytären Abwehrlage zusammenzufassen. Darüber hinaus soll die Schrift einen Beitrag zur Pathogenese der lokalen Entzündungsreaktion unter experimentellen und klinischen Bedingungen leisten.

II. Grundlagen der cellulären Infektabwehr

1. Historische Entwicklung

Die Möglichkeit einer Beteiligung der weißen Blutkörperchen am lokalen Entzündungsgeschehen durch Auswanderung aus der Blutbahn wurde, soweit aus der älteren pathologisch-anatomischen Literatur hervorgeht, erstmals 1794 von Hunter und 1828 von Dutrochet erwogen [90]. Zimmermann definierte 1852 die Entzündungsreaktion recht „modern“ als ein lokales Geschehen, gekennzeichnet durch ungewöhnlichen Austritt von Blutzellen aus den Gefäßen, verbunden mit einem fokalen Temperaturanstieg [270]. Die Rolle und Herkunft der Leukocyten blieb jedoch weiterhin umstritten, so auch bei Virchow, der sich 1858 nicht entscheiden konnte, ob die Leukocyten ins Blut eingewanderte Eiterzellen, oder umgekehrt die Eiterzellen aus dem Blut ausgewanderte Leukocyten darstellen [252]. Schultze [243], Hering [128] und Cohnheim [69] demonstrierten in der Folge tierexperimentell in überzeugender Weise die hämatogene Herkunft der Entzündungszellen aufgrund mikroskopischer Untersuchungen am Mesenterium des lebenden Frosches. Lieberkühn beschrieb 1870 erstmals die perivascularäre Fortbewegung von Leukocyten auf einer Glasunterlage [160].

Etwa zur selben Zeit entdeckten 1862 Haeckel [114] und 1865 Schultze [243] die Fähigkeit gewisser weißer Blutkörperchen, Tusche oder feine Milchtröpfchen zu phagocytieren, ein Vorgang, welcher später in besonderer Weise um die Jahrhundertwende durch Metschnikoff erhellet wurde [179]. Für Metschnikoff war die Entzündungsreaktion, bestehend aus Leukocytenemigration und Phagocytose, eine Primitivreaktion mesodermaler Zellen auf einen körperfremden Reiz [180]. Er unterschied 1891 diese Phagocyten in zwei große Klassen, die „Mikrophagen“ (Granulocyten) und die „Makrophagen“. Die letzteren wurden entsprechend der Deutung ihrer Herkunft wiederum in hämatogene und histiogene Phagocyten unterteilt. In den folgenden Jahrzehnten beschäftigte sich eine große Zahl von Forschern unter der Führung von Maximow mit Problemen der allgemeinen Entzündungslehre und beschrieben mit teilweise anfechtbaren histologischen Methoden im Tierexperiment die Umwandlung der aus dem Blut ausgewanderten kleinen Rundzellen (Lymphocyten) in große extravasculäre Makrophagen [168 bis 171]. Damit entbrannte einer der wohl eindrucklichsten wissenschaftlichen Literaturkriege der medizinischen Geschichte. Eine ausführliche historische

Dokumentation dieser oft emotionell geführten Fehde über die Herkunft der Makrophagen im Entzündungsfeld findet sich bei Rebusch und Crowley [207], sowie auch bei Ehrlich [94] und Leder [156]. Die Kontroverse scheint auch heute noch nicht abgeschlossen (siehe Kapitel VI/5).

Eine weitere grundlegende Eigenschaft der Leukocyten wurde 1888 durch Leber entdeckt, welcher erstmals die Chemotaxis von weißen Blutkörperchen beschrieb [155]. Gabritchevsky erkannte bald darauf die funktionellen Zusammenhänge zwischen Chemotaxis und Phagocytose [101]. Die Rolle der Chemotaxis im Entzündungsvorgang wurde in hervorragender Weise durch Harris zusammengefaßt [117].

Septische Entzündungsreaktionen — im Gegensatz zu den meistens aseptisch durchgeführten Tierexperimenten — wurden bereits 1905 durch Helly [126] und Maximow [169] anhand infizierter Hautblasen am Menschen bzw. infizierter Körperhöhlen bei Tieren untersucht. Diese septischen Reaktionen unterschieden sich lediglich quantitativ, nicht aber qualitativ von den früheren aseptisch gewonnenen Erfahrungen.

In der Folge prägen Aschoff [12], Downey [88, 89] und Maximow [171] den Begriff eines umfassenden defensiven reticulo-endothelialen cellulären Abwehrsystems, wobei die Stellung der Lymphocyten in diesem System von Autor zu Autor unterschiedlich war, je nach ihrer Phagocytosekapazität für Vitalfarbstoffe unter den jeweiligen experimentellen Bedingungen. Die Rolle des Bindegewebes bzw. der darin enthaltenen Gefäße sowie die mögliche Beteiligung von Antikörpern als „Werkzeuge“ der entzündlichen Phagocytose wurde in besonderer Weise durch Rössle betont [215]. Damit waren um 1925 alle wesentlichen Grundelemente der cellulären Infektabwehr bereits bekannt.

2. Neuere Arbeiten

Methoden wie die „touch print technique“ von Kolough [152] und die „fixed tissue spread technique“ von Dougherty [86] haben viel zu einer mehr funktionell ausgerichteten Betrachtungsweise der cellulären Infektabwehr beigetragen. Diese Autoren betonten aufgrund ihrer Untersuchungen insbesondere die Rolle der Lymphocyten bereits in der Frühphase der lokalen Entzündungsreaktion. Clark und Clark bereicherten 1936 die experimentelle Entzündungsforschung mit ihrer am Ohr des lebenden Kaninchens durchgeführten „rabbit ear-chamber“-Methode, welche weite Verbreitung fand [65, 112]. Im Gegensatz zu den vorher genannten Arbeiten von Kolough und Dougherty, wurde im System der Kaninchen-Ohrkammer nach mechanischer und chemischer Reizung eine vorwiegend granulocytäre Zellenmigration beobachtet [63, 65, 112]. Große Verdienste um die Erforschung biochemischer Vorgänge des Entzündungsprozesses hat sich Menkin [176—178] erworben, wenn auch seine zahlreichen Publikationen (Literatur-

zusammenstellung bei [40]), späterer Korrekturen bedurften [172]. Eine moderne Sicht der biochemischen und enzymatischen Eigenschaften von normalen und leukämischen Leukocyten findet sich in den Übersichten von Beck [17, 18]. Um den Rahmen dieser Schrift nicht zu sprengen, wird es in der Folge nötig sein, in erster Linie die weitere Entwicklung des Studiums der cellulären Infektabwehr beim Menschen zu verfolgen. Eine umfassende Darstellung des gesamten Entzündungsproblems bis 1956 findet sich bei Ehrlich [94].

Die durch Rebeck u. Mitarb. [206—211] eingeführte Hautfenster-Deckglasmethode verlieh dem funktionellen Studium der experimentellen Entzündungsvorgänge bei gesunden und kranken Menschen neue Impulse [37, 38, 62, 131, 136, 193a, 196, 214, 242, 264, 186, 269]. Da diese Methode lediglich eine qualitative oder höchstens semi-quantitative Beurteilung der induzierten Leukocytenreaktion in den Hautfenstern gestattet, wurden in den letzten Jahren mehrere Modifikationen entwickelt, welche die genaue Quantifizierung der Zellexsudation in einem geschlossenen Kammersystem ermöglichen [40, 111, 197, 229, 240]. Mit Hilfe dieser quantitativen Hautkammer-, bzw. Hautblasen-Methoden konnte z. B. bei akuten Leukämien eine von der zirkulierenden Granulocytenzahl teilweise unabhängige, schwere Beeinträchtigung der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation ermittelt werden [133a, 197, 223, 226], was die auffallend erhöhte Infektanfälligkeit dieser Kranken experimentell größtenteils erklären dürfte. Störungen der lokalen Entzündungsreaktion wurden auch bei einzelnen myeloproliferativen und lymphoproliferativen Syndromen [224] und anderen Tumorpacienten [240], sowie während Alkoholinfusionen [52] gefunden.

3. Definition der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation

Die Entzündungsreaktion ist in ihrem Ablauf ein äußerst komplexer Vorgang, in welchem humorale und celluläre Komponenten eng miteinander vermischt ablaufen. Die Entzündungsreaktion hat prinzipiell defensiven Charakter und dient letztlich der Homöostase [94], kann jedoch wie im Beispiel der Autoimmunkrankheiten „offensiven“ Charakter annehmen. Der akute Entzündungsvorgang läßt sich — ungeachtet aller begrifflichen Spitzfindigkeiten und Kontroversen — grundsätzlich didaktisch in folgende Hauptphasen unterteilen, welche schematisch in Abb. 1 dargestellt sind:

1. entzündliche Alteration (Störphase),
2. entzündliche Kreislaufstörung (vasculäre Phase),
3. entzündliche Exsudation von Plasmabestandteilen,
4. entzündliche leukocytaire Infiltration (Überwindungsphase).

Auf diese akute Reaktion folgt (vor allem bei chronischen Entzündungen) die Phase der entzündlichen *Proliferation* mit oder ohne Anpassungsreaktion i. S. der Antikörperbildung, sowie am Ende die *Reparationsphase* [6]. Die einzelnen Phasen des Entzündungsablaufes greifen jedoch fließend ineinander über.

Beim Studium der lokalen Entzündungsreaktion mittels eines quantitativen Hautkammer-Systems [197, 228] wird in erster Linie der Vorgang der akuten leukocytären Emigration bzw. perivascularären Infiltration verfolgt.

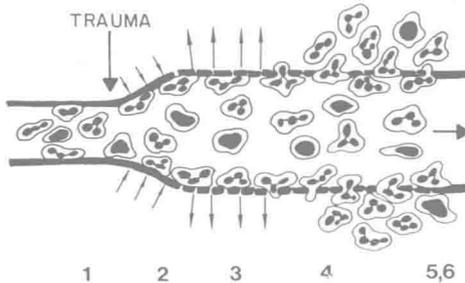


Abb. 1. Schematisierter Ablauf der akuten lokalen Entzündungsreaktion während des Leukocyten-Mobilisations-Tests. 1=Störphase, 2=Vasculäre Phase, 3=Exsudationsphase, 4=Emigrationsphase, 5, 6=Proliferations- und Reparationsphase

Um keine Vermischung mit bereits vorbelasteten pathologisch-anatomischen Begriffen zu riskieren, wurde die Summe der mit der Plastik-Hautkammermethode [228] erfaßten akuten cellulären Abwehrvorgänge als „lokalisierte Leukocyten-Mobilisation“ (LLM) definiert. Diese LLM ist die Folge aller im einzelnen noch nicht genau abgrenzbaren humoralen, vasculären und cellulären Abwehrreaktionen als Folge des gewählten (mechanischen) Entzündungsreizes. Die *lokalisierte* Leukocyten-Mobilisation umschreibt den Vorgang der Mobilisierung von Abwehrzellen aus der Blutbahn an die „Front“ im Gewebe, und unterscheidet sich damit von der *generalisierten* Leukocyten-Mobilisation (Knochenmarks-Reserve), welche das Maß der leukocytären Ausschwemmung aus dem Knochenmark-Speicher in die Blutbahn umschreibt [73, 253].

III. Eigenes Untersuchungsgut

Vom 1. 11. 1966 bis zum 31. 8. 1970 wurden im Cancer Clinical Research Center (Department of Medicine A) des Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, N.Y. USA und in der Onkologisch-Hämatologischen Station der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel insgesamt 451 Leukocyten-Mobilisations-Tests (LMT) bei 63 Normalpersonen sowie bei 161 Patienten mit vorwiegend generalisierten Hämoblastosen durchgeführt. Die dabei verwendete Plastik-Hautkammermethode zur Bestimmung der lokalisierten Leukocyten-Mobilisation wurde 1967 zusammen mit vorläufigen Resultaten bei Gesunden und Patienten mit akuter Leukämie kurz mitgeteilt [223]. Eine Zusammenstellung der verschiedenen Untersuchungsgruppen sowie deren Alters- und Geschlechtsverteilung findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Zusammenstellung von Alters- und Geschlechtsverteilung bei verschiedenen Patientengruppen der mit autologem Serum durchgeführten Leukocyten-Mobilisations-Tests (LMT)

Diagnose	Zahl der Personen	Männer	Frauen	Alter ^a Jahre	Zahl der LMT
Gesunde (Kontrollgruppe)	63	37	26	27	97
Akute myeloische Leukämie	49	30	19	40	66
Akute lymphatische Leukämie	12	7	5	24	17
Chronische myeloische Leukämie	16	10	6	38	20
Chronische lymphatische Leukämie	14	11	3	64	18
Myeloprolif. Syndrome	8	3	5	51	9
Maligne Lymphome	33	21	12	40	42
Multiplies Myelom	14	8	6	61	19
Präleukosen, Varia	15	8	7	37	16
Total	224	135	89	—	304

^a Mittelwert (Median)

Eine große Zahl weiterer LMT wurde bei Patienten mit nicht-hämato-logischen soliden Tumoren und bei nicht-malignen Erkrankungen mit erhöhter Infektanfälligkeit (v. a. Leberleiden) zu Vergleichszwecken durchgeführt. Auf diese Resultate soll im Rahmen dieser Monographie nur insofern eingegangen werden, als sie für das Verständnis der Infektabwehr bei Hämoblastosen von Bedeutung sind.

1. Normalpersonen

Die Kontrollgruppe von Normalpersonen bestand fast ausschließlich aus voll arbeitsfähigen Spitalangestellten, die sich freiwillig für die Durchführung des LMT zur Verfügung stellten. Die LMT wurden nur in Abwesenheit klinisch faßbarer Infekte vorgenommen. Mit Ausnahme einer 5köpfigen Familie, 2 Geschwisterpaaren und einem Paar eineiiger Zwillinge waren alle übrigen gesunden Probanden nicht blutsverwandt.

Alle Untersuchten hatten mindestens einen LMT mit autologem Serum als Kammermedium, was in der Folge als „Standard-Test“ betrachtet wird.

Tabelle 2. Zusammenstellung aller Leukocyten-Mobilisations-Testts (LMT) geordnet nach verwendeten Kammermedien

Kammermedium	Zahl der LMT ^a
Serum autolog	304
homolog	5
Plasma autolog	2
Kochsalzlösung ungepuffert (KS)	5
gepuffert (GKS)	12
Gewebekulturmedien	5
GKS mit 1—50% autolog. Serum	8
Varidase	10
Steroiden, Pyrogenstoffen	4
vasoaktiven Substanzen	6
Serum mit Antigenzusatz	14
Steroiden (lokal)	5
Pyrogenstoffen (lokal)	10
vasoaktiven Substanzen	8
Serum mit Einwirkung von systemisch verabreichten Steroiden und Pyrogenstoffen	53
Total LMT	441 ^b

^a Bei einem Teil der Versuchspersonen wurden 2—6 simultane oder 2—12 aufeinanderfolgende LMT durchgeführt.

^b Zahl der auswertbaren LMT=417.

Wiederholungen des LMT über kurze und längere Zeiträume wurde bei Gesunden zur Prüfung der Reproduzierbarkeit der Methode sowie des kinetischen Leukocyten-Mobilisations-Typs vorgenommen. Simultane LMT mit identischen Kammermedien wurden ebenfalls zur Bestimmung der Fehlerquellen der Methode bei einer Gruppe von Normalpersonen durchgeführt. Vergleichende Doppel-, Tripel- und Quadrupel-LMT mit verschiedenen Kammermedien wurden bei Gesunden — und ausnahmsweise auch bei Patienten — zur Bestimmung des Einflusses verschiedener endogener und exogener Faktoren auf die lokalisierte Leukocyten-Mobilisation durchgeführt (Tabelle 2). Kurzfristige Wiederholungen der LMT innert 1—3 Tagen nach einem Basis-Test erlaubten das Studium der LLM unter dem Einfluß systemisch verabreichter Medikamente, wie z. B. Corticosteroide und pyrogene Reizstoffe.

2. Patientengut

Über die Zusammensetzung der verschiedenen Patientengruppen mit akuten und chronischen Hämoblasten sowie ähnlicher Syndrome orientiert Tabelle 1. In sämtlichen Fällen von hämatologischen Neoplasien war die Diagnose durch cytologische und/oder histologische Untersuchung von Knochenmark- oder Lymphknotenmaterial gesichert. Für die Klassifikation der Leukämien und malignen Lymphome galten die Richtlinien der „Acute Leukemia Group B“, einer international organisierten Chemotherapie-Studien-gruppe [1, 95, 104]. Die Differentialdiagnose akuter Leukämien erfolgte nebst den routinemäßigen morphologischen Kriterien mittels zusätzlicher cytochemischer [22, 121, 122, 203] und enzymatische Kriterien [193, 227]. Der initiale LMT wurde in der Regel vor Beginn einer intensiven Chemotherapie durchgeführt. Bei 8 Patienten mit akuten und chronischen Leukämien und bei 4 Patienten mit Morbus Hodgkin bzw. Myelom bestanden im Zeitpunkt des initialen LMT faßbare Infekte. Knapp die Hälfte der Personen mit akuten Leukämien und die meisten Patienten mit chronischen Leukämien, malignen Lymphomen und multiplem Myelom hatten vor Eintritt in unsere Behandlung anderweitig eine medikamentöse oder radiotherapeutische Tumorbehandlung erhalten.

Wenn möglich, wurde der LMT in späteren Krankheitsphasen wiederholt, insbesondere bei Leukämiepatienten in Remission bzw. folgendem Rezidiv. In der Regel wurden alle diese LMT mit autologem Serum der jeweiligen Krankheitsphase durchgeführt. Vereinzelt wurden „cross-over-tests“ mit autologen Seren vorheriger Krankheitsphasen (Remission, Rezidiv) bzw. mit homologen Seren bei informierten Patienten mit Leukämien und terminalen soliden Tumoren vorgenommen.