



# Penitenciaria

ENCADERNAÇÃO

..... o Duração  
*S. Paulo* | Pautação



DEDALUS - Acervo - FM



10700059766

47524



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

ESCOLA DE MEDICINA

SÃO CARLOS

~~Ordem de Serviço~~

DR. OSKAR KLOTZ  
INSTITUTO ANATOMO-PATHOLOGICO  
SÃO PAULO, BRAZIL

# Studien

zur

# Physiologie und Pathologie

des Blutes und der Lymphe.

Von

**Dr. M. Löwit,**

o. ö. Professor der allgemeinen und experimentellen Pathologie in Innsbruck.

Mit 2 lithographischen Tafeln.

---

9083  
**Jena,**

Verlag von Gustav Fischer.

1892.



**DR. OSKAR KLOTZ**  
**INSTITUTO ANATOMO-PATHOLOGICO**  
**SÃO PAULO, BRAZIL**

Seinem verehrten Lehrer

**Professor Dr. Ph. Knoll in Prag.**



# Inhalt.

---

	Seite
I. Die Gewinnung von Lymphe beim Kaninchen	1
II. Die Zahl der Leukocyten beim normalen Kaninchen; Einfluss der Fesselung und Abkühlung auf dieselbe; Leukopenie	8
III. Leukolyse	23
IV. Leukolyse und Leukocytose	38
V. Leukolyse und Leukocytenregeneration	82
VI. Die Beschaffenheit der Leukocyten bei Leukocytose des Kaninchens	86
VII. Leukolyse und Blutgerinnung	91
VIII. Leukolyse und Blutplättchen	99
IX. Leukolyse und Lymphbildung	108
X. Versuchsprotokolle.	117
XI. Erläuterung zu den Curventafeln und Versuchsprotokollen.	140

---



## I. Die Gewinnung von Lymphe beim Kaninchen.

---

Die Versuche über Lymphbildung und Lymphströmung wurden bisher vorwiegend an Hunden, und zwar sowohl am ductus thoracicus als an einzelnen Lymphstämmen der Extremitäten oder am plexus pampiniformis des Hodens (TOMSA und LUDWIG) <sup>1)</sup> oder an der Zunge (HEIDENHAIN, <sup>2)</sup> OSTROUMOFF, <sup>3)</sup> ROGOWICZ) <sup>4)</sup> dieser Thiere ausgeführt. Systematische, am Kaninchen über diesen Gegenstand durchgeführte Untersuchungen sind mir nicht bekannt, wenn auch in der ältern Literatur verstreute Angaben über die Beschaffenheit und Menge der Kaninchenlymphe vorliegen (NASSE, <sup>5)</sup> COLLARD DE MARTIGNY). <sup>6)</sup>

Die Wahl des Kaninchens als Versuchsthier war mir theils durch äussere Umstände aufgedrungen, da in Innsbruck Hunde in genügender Zahl nur schwer zu beschaffen sind, andernteils aber waren mir durch frühere Untersuchungen <sup>7)</sup> die Verhältnisse der Blutzellenbildung gerade beim Kaninchen gut bekannt. Da ich nun durch später näher zu erörternde Versuche auf eine nahe Beziehung der Lymphbildung von den Leucocyten des Blutes beim Kaninchen aufmerksam geworden war, so lag es nahe, diese Frage zunächst bei diesem Thiere weiter zu prüfen.

Die Gewinnung der Lymphe beim Kaninchen habe ich durchwegs aus dem am Halse blosgelegten ductus thoracicus an der Einmündungsstelle desselben in die vena subclavia sinistra bewerkstelligt. Zu diesem

---

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. Math. nat. Klasse Bd. 46.

2) Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abthlg. Suppl.-Bd. 1883. 133.

3) PFLÜGER's Archiv f. d. ges. Physiol. XII. 252.

4) Ebendasselbst. Bd. 36. 252.

5) Handwörterbuch d. Physiol. Herausgegeben von WAGNER 1844. Bd. II.

366, 368 f.

6) Journal de la physiol. T. VIII. p. 176.

7) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien 1887. Math. nat. Kl. Bd. 95.

III. Abth.

Behufe wird nach Anlegung des medialen Hautschnittes am Halse und nach Durchtrennung der Fascienblätter beiderseits der *m. sternomastoideus* knapp an seinem Ansatz am *manubrium sterni* durchgeschnitten und so weit nach oben gezogen bis die Zusammenflussstelle der *vena jugularis externa* und der *vena subclavia* namentlich auf der linken Seite deutlich kenntlich ist. Dann wird die *vena jugularis transversa* (falls eine solche vorhanden ist) doppelt unterbunden, alle Seitenästchen derselben (oft sind deren 3—4 vorhanden) ligirt und die unterbundene Querverne in der Mediallinie durchtrennt. Der nun blossliegende *m. sternohyoideus* wird dann linkerseits frei präparirt, möglichst weit von der hinteren Fläche des *manubrium* und des *corpus sterni* hervorgezogen und nahe an der ersten Rippe durchtrennt. Die Abtragung des rechten *m. sternohyoideus* ist nicht erforderlich. Nun ist das Operationsfeld geschaffen, in welchem der gemeinsame Brustgang aufzusuchen ist. Man hält sich zu diesem Behufe am besten an jene eng umgrenzte Stelle, wo der *l. nervus vagus* an die Zusammenflussstelle der *l. vena jugularis externa* und *subclavia* herantritt, um etwas medianwärts davon gegen die Brusthöhle weiterzuziehen. Gegen diese Stelle rückt man am besten durch stumpfes Abziehen von Thymus, Fett und Bindegewebe vor. Sind die grossen Lymphgefässe an diesem Orte gut gefüllt, so sind sie bei einiger Uebung ohne weiteres an der weisslich grauen Färbung kenntlich. Ist das nicht der Fall, so genügt in der Regel ein leichter Druck auf den Unterleib, um sie sofort kenntlich zu machen. Jede stärkere Pressung des Unterleibes muss jedoch aus später zu besprechenden Gründen entschieden vermieden werden.

Der *ductus thoracicus* verläuft an der genannten Localität quer unter dem *n. vagus*, denselben meistens unter beinahe rechtem Winkel kreuzend. Die Einmündung des Brustganges in den Vereinigungswinkel der *l. vena jugularis* und *subclavia* ist meistens kaum 2—5 mm, je nach der Grösse des Thieres, seitwärts vom *n. vagus* entfernt. Die Eröffnung des Brustganges, der an dieser Stelle auch in mehrere kleinere Lymphstämme zerspalten sein kann, muss mit Schonung des *n. vagus* zwischen diesem und der Einmündungsstelle in die *l. vena subclavia* erfolgen.

Am günstigsten liegen die Verhältnisse für das Einbinden einer Canüle in den Brustgang, wenn der *duct. thoracicus* und der *truncus lymphaticus jugularis sinister* gemeinschaftlich mit einem deutlichen hinlänglich grossen ampullenförmigen Zwischenstücke in die Vene einmünden, wodurch ein genügender Raum für die Einführung einer Abflusscanüle geschaffen wird. Diese günstige Anordnung findet sich aber nur sehr selten vor und die Einführung einer Canüle in den *ductus thoracicus* gelingt bei Fehlen dieses Zwischenstückes nur bei ganz grossen Zuchtkaninchen, falls bei diesen der Brustgang als ein einheitlicher genügend weiter Stamm in die Vene einmündet. Durch diese Verhältnisse wäre die gerade für derartige Untersuchungen nöthige Häufung der Versuche

bei den mir zu Gebote stehenden Mitteln unmöglich geworden, und es drohte auch an diesem Umstande die ganze Untersuchung zu scheitern, bis ich zu dem Auskunftsmittel des Auffangens der Lymphe aus dem angeschnittenen aber nicht mit einer Canüle armirten d. thoracicus griff.

Einem solchen Verfahren stehen gewiss von vornherein schwerwiegende Bedenken gegenüber, die vor allem einer eingehenden Prüfung unterzogen werden mussten.

An zwei Fehlerquellen musste man hauptsächlich denken: 1. War es möglich, dass man aus dem nicht mit einer Ausflusscanüle armirten ductus thoracicus nicht sämtliche aus demselben austretende Lymphe gewinnen würde, so dass kein Urtheil über Ausflussmenge und Ausflussgeschwindigkeit der Lymphe erhalten werden könnte. 2. War es möglich, dass die aus dem ductus thoracicus austretende Lymphe bei der Berührung mit dem umliegenden Gewebe ihre chemische Beschaffenheit ändere, so dass kein entscheidendes Urtheil über die Zusammensetzung der Lymphe gewonnen werden könnte.

Beide Punkte wurden in einer Reihe von Controluntersuchungen an solchen Thieren geprüft, bei denen die Einführung einer Abflusscanüle in den ductus thoracicus möglich war. Es wurde zunächst die Menge und die Ausflussgeschwindigkeit der in einer Zeiteinheit (1 Minute) aus einer Canüle ausfliessenden Lymphe bestimmt und eine genügende auf diese Weise gewonnene Lymphmenge zur Prüfung der chemischen Zusammensetzung (Trockenbestimmung, Gehalt an organischen und anorganischen Substanzen) verwendet. Hierauf wurde sofort die Canüle aus dem Brustgange ausgebunden und die gleiche Prüfung an der sich nun frei entleerenden Lymphe vorgenommen. Da nun die Untersuchungen am Kaninchen mit und ohne Ausflusscanüle im ductus thoracicus ergeben haben, dass die Ausflussgeschwindigkeit und auch die chemische Zusammensetzung der Lymphe innerhalb längerer Zeitabschnitte einem ganz auffälligen Wechsel unterliegen, so dürfen zu derartigen Controlprüfungen nur solche Lymphproben Verwendung finden, die möglichst rasch hinter einander aufgefangen werden. Es muss ferner hervorgehoben werden, dass bei dem freien Ausströmen der Lymphe aus dem Brustgange durch passende Lagerung des Thieres und durch Bildung einer künstlichen Nische in der Umgebung des eröffneten Ganges dafür Sorge zu tragen ist, dass kein Abfliessen der Lymphe gegen den Brustraum erfolgt; das erstere wird durch passende Tieflagerung des Kopfes, das letztere durch Emporheben von Muskel-, Fascien- oder Bindegewebsrändern in einfacher Weise erreicht. Die aus dem eröffneten Brustgange austretende Lymphe wird in eine entsprechende Glasröhre aufgezogen, deren Mündung womöglich in die Oeffnung der Brustganges eingeführt wird, und sofort in kleine Messcylinder übertragen. Ist die nöthige Lymphmenge gewonnen, so wird sofort die Oeffnung des Brustganges

mit einer Quetschpincette verschlossen. Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass alle Lymphe, die aus dem eröffneten d. thoracicus austritt, auch aufgesammelt wird und auch nicht längere Zeit mit dem Gewebe in Berührung bleibt. Wird diese Berührung nicht vermieden, so kann die Lymphe auf dem Gewebe gerinnen, wodurch auch die Veranlassung zur raschen Gerinnung der nachträglich auf dieses Gerinnsel sich ergießenden Lymphe gegeben ist; dadurch wird aber vor allem die Zusammensetzung der Lymphe wesentlich alterirt. Es muss daher auch nach jeweiligem Verschluss des eröffneten Brustganges und nach raschem Aufsammlen der Lymphe eine sorgfältige Reinigung des Operationsfeldes mit trockenen Schwämmchen vorgenommen werden.

Ferner ist darauf zu achten, dass keine Beimengung von Blut zu der frei sich ergießenden Lymphe stattfindet. Ehe der Brustgang eröffnet wird, muss daher das angrenzende Gewebe sorgfältig gereinigt und jede Blutung gestillt werden. Kleinere Gefäße in der Umgebung der Eröffnungsstelle werden am besten doppelt unterbunden und der Einschnitt in den d. thoracicus darf nicht zu nahe an der Einmündungsstelle in die vena subclavia vorgenommen werden, da sonst die Beimengung von Blut zur Lymphe unvermeidlich ist. Trotz der an der Vereinigung von Brustgang und vena subclavia vorhandenen bereits von JOH. MÜLLER<sup>1)</sup> erwähnten Klappe, welche das Uebertreten von Blut in den Brustgang verhindern soll, findet bei dem gefesselten und aufgespannten Kaninchen wenigstens ein solches Uebertreten sehr leicht statt und man sieht dann bei jeder Expiration eine Blutsäule in den Brustgang vordringen, die bei der nächsten Einathmung wieder verschwindet. An lange gefesselten oder stark abgekühlten Thieren ist in der Regel die Lymphe des uneröffneten und des angeschnittenen Brustganges, der trunci lymphatici jugulares dauernd mit Blut vermischt; um in solchen Fällen aus dem eröffneten Lymphstamme eine blutfreie Lymphe zu erhalten, verfähre ich in der Weise, dass ich nach einem kurz dauernden Druck auf den Unterleib, der eine stärkere Füllung der Halslymphgefäße und dadurch den Uebertritt der mit Blut vermischten Lymphe in die vena subclavia bedingt, sowohl die vena jugularis als auch die vena subclavia mit Quetschpincetten sperre und dadurch den neuerlichen Uebertritt von Blut in die Lymphbahn verhindere. In analoger Weise sind auch bereits RÖMER und GÄRTNER<sup>2)</sup> für die Lymphgewinnung überhaupt vorgegangen.

Aus dem eröffneten ductus thoracicus tritt nun an den gefesselten normalen Thieren die Lymphe mit wechselnder Geschwindigkeit aus. Ich bin noch nicht in der Lage, die Bedingungen genauer fixiren zu können, welche für diese Verschiedenheiten massgebend sind. Für die folgenden

---

1) Handbuch der Physiol. d. Menschen. I. Coblenz 1835. 2. Auflage S. 268.

2) Wiener Klinische Wochenschr. 1892. Nr. 2.

Mittheilungen genügt indessen die Angabe, dass gut gefütterte oder in der Verdauung begriffene Thiere eine entschieden raschere Lymphströmung haben als schlecht gefütterte oder hungernde Thiere. Durch eine längere Dauer der Fesselung scheint eine Abnahme der Ausflussgeschwindigkeit der Lymphe nicht immer bedingt zu werden, es kann vielmehr in vielen Fällen unter diesen Bedingungen zu einer Beschleunigung derselben kommen; dagegen wirkt die künstliche Abkühlung des gefesselten Thieres entschieden verlangsamend auf den Lymphstrom.

Bei guter Lymphströmung konnte 1 ccm Lymphe in 3.5—10 Minuten gesammelt werden. Dabei habe ich oft den Eindruck gehabt, dass der Ausfluss der Lymphe auch ohne jede äussere Nachhilfe nicht ununterbrochen erfolgt, sondern dass sie sich, auch wenn keinerlei Ausflusshinderniss etwa in der Form eines Gerinnsels vorhanden war, portionenweise entleert. Bei minder guter Lymphströmung wurden zur Aufsammlung eines ccm 10—30 Minuten benöthigt, ja es kommt gar nicht so selten vor, dass namentlich nach starker Abkühlung der Thiere aus dem eröffneten Brustgange spontan überhaupt keinerlei Lymphe mehr austritt. Will man unter diesen Umständen noch Lymphe gewinnen, so muss man auch beim Kaninchen dasselbe Hilfsmittel in Anwendung ziehen, welches gelegentlich auch bei Hunden herangezogen werden muss: passive Bewegungen oder Ausstreichen der Lymphe aus den Geweben. Für das Kaninchen ist es speciell der Druck auf den Unterleib oder das Streichen der Bauchdecken, welche die Lymphströmung im ductus thoracicus wesentlich zu befördern in der Lage sind. Gelegentlich ist man wohl auch genöthigt diese Handgriffe bei normalen erst kurze Zeit aufgebundenen Thieren anzuwenden. Immer aber wird man bei der Ausübung derartiger passiver Bewegungen zur Beförderung der Lymphströmung gewisse Vorsichtsmassregeln anwenden müssen, wenn nicht die Versuchsergebnisse durch dieselben wesentlich alterirt werden sollen.

Schon in seinen ersten fundamentalen Untersuchungen über Lymphbildung hatte LUDWIG<sup>1)</sup> auf die grosse Bedeutung passiver und aktiver Muskelbewegungen für die Lymphströmung hingewiesen; aus den Untersuchungen seiner Schüler GENERSI<sup>2)</sup> LESSER,<sup>3)</sup> PASCHUTIN<sup>4)</sup> und EMMINGHAUS<sup>5)</sup> ergab sich, dass die grossen Lymphmengen, welche durch Muskelbewegungen oder durch Ausstreichen der Gewebe erhalten wurden, gegenüber der „Ruhelymphe“ bedeutend ärmer an festen Bestandtheilen sind, so dass auf diese Weise immer verdünntere Lymphmengen ge-

---

1) Wiener mediz. Jahrb. 1863. S. 57 f.

2) Arbeiten aus d. physiol. Anstalten zu Leipzig 1871 u. Ber. d. math. phys. Klasse der Ges. d. Wiss. zu Leipzig. 1878. Nr. 22.

3) Ebendasselbst. 1870. S. 53 f.

4) Vhdlgen. d. kg. sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig. Math. physik. Klasse. 1873. Bd. 25. S. 95 f.

5) Ebendasselbst. S. 396 f.

wonnen wurden, die von GENERSIGH und LESSER als die bereits in den Gewebsspalten vorhandene Lymphe angesprochen wird.

Diese Verhältnisse gelten in ganz analoger Weise für das Kaninchen. Durch starken Druck auf den Unterleib, durch kräftiges wiederholtes Zusammenpressen des ganzen Bauches kann man auch beim Kaninchen eine mächtige Beförderung der Lymphströmung (Lymphorrhö) erzielen, die gewonnenen Lymphmengen werden dabei immer ärmer an organischen Bestandtheilen. Ich verweise diesbezüglich auf das am Schlusse beigefügte Versuchsprotokoll III. Es sei aber sofort bemerkt, dass auch Thiere vorkommen können, bei denen die Abnahme an organischen Procenten auf einem gewissen einmal erreichten niedrigen Niveau durch längere Zeit verbleiben kann, so dass hierbei mehr die Beschleunigung der Lymphströmung als die Veränderung der Lymphbeschaffenheit in den Vordergrund tritt. (Prot. IV.) Ich bin vorläufig nicht in der Lage mich über die Ursache dieser Lymphorrhö und der veränderten Lymphbeschaffenheit näher aussprechen zu können. Ob hierbei nach der Auffassung von GENERSIGH und LESSER vorwiegend günstige Bedingungen für die Abfuhr der Gewebslymphe geschaffen sind, oder ob durch die länger anhaltende und kräftige Bauchpresse sowie durch die Fesselung allein nicht denn doch ein gewisser Grad von venöser Stauung im Bereich der Pfortader und der untern Hohlvene mitwirkt, welcher auf die Veränderung der Lymphströmung und der Lymphbeschaffenheit von Einfluss ist, vermag ich nicht zu entscheiden. Es kam zunächst nur darauf an festzustellen, dass schon durch den erwähnten, für die Gewinnung der einzelnen Lymphportionen auch beim Kaninchen an und für sich sehr bequemen Handgriff eine wesentliche Alteration der Lymphbeschaffenheit und Lymphströmung bedingt werden kann. Ich habe, als ich über diesen methodischen Fehler genügend orientirt war, ganze Versuchsreihen als unbrauchbar ausschalten müssen, worauf ich später werde kurz zurückzukommen haben.

Andererseits ist bei Versuchen über Veränderungen der Lymphströmung und Lymphbeschaffenheit noch auf einen weiteren Umstand zu achten. PASCHUTIN und EMMINGHAUS hatten bereits hervorgehoben, dass mit der Dauer des Versuches sich der Ausfluss der Lymphe verlangsamt und der Procentgehalt an festen (organischen) Bestandtheilen zunimmt, vorausgesetzt, dass die Bedingungen des Versuches nicht geändert werden. PASCHUTIN hat es geradezu als höchst wahrscheinlich ausgesprochen, dass eine Lymphe um so reicher an festen Bestandtheilen ist, je später im Versuche sie genommen wurde, dass sie jedoch um so ärmer an festen Bestandtheilen ist, je rascher sie strömt. Es hat aber dieser Ausspruch, der auch der Darstellung von v. WITTICH<sup>1)</sup> über die chemische Zusammensetzung des Chylus und der Lymphe zu Grunde gelegen zu haben scheint,

1) HERMANN's Handbuch der Physiol. V/2. 307.

nach EMMINGHAUS selbst für Hunde keine allgemeine Giltigkeit. Bei Kaninchen habe ich eine derartige Zunahme der Concentration der Lymphe mit der Dauer des Versuches, wenn keinerlei Eingriffe vorgenommen wurden, und wenn die Lymphe unter Mitwirkung der Bauchpressung gewonnen wurde, nicht constatiren können. Unter diesen Bedingungen tritt als Regel beim Kaninchen eine Abnahme an organischen Bestandtheilen und eine Beschleunigung der Lymphströmung ein. Bei der Gewinnung von Lymphe ohne Bauchpressung treten diese Veränderungen mehr in den Hintergrund, aber sie fehlen gleichfalls nicht vollständig; es gelingt aber unter diesen Verhältnissen doch in zahlreichen Versuchen verschiedene in nicht allzu grossen Zeitabständen von einander gewonnene Lymphportionen von annähernd gleicher Beschaffenheit und annähernd gleicher Stromgeschwindigkeit zu gewinnen. Ja es können sogar unter diesen Verhältnissen, wenn auch nur in ganz vereinzelt Fällen, Versuche vorkommen (Prot. XXXII und XXXIII), bei denen eine an organischen Bestandtheilen reichere Lymphe mit einer mehr oder minder bedeutenden Beschleunigung der Ausflussgeschwindigkeit nachzuweisen ist; ich werde auf diese Versuche später noch zurückzukommen haben.

Es herrscht also beim Kaninchen im allgemeinen die Tendenz der Abnahme an organischen Bestandtheilen in der Lymphe mit der Dauer des Versuches bei weitem vor. Es sei aber bei dieser Gelegenheit nochmals betont, dass ich bei meiner Versuchsanordnung jeden grösseren Lymphverlust auf das sorgfältigste zu vermeiden versucht habe. Niemals wurde dem Thiere mehr Lymphe entzogen, als gerade zu den betreffenden Bestimmungen erforderlich war, wozu immer nur wenige Cubikcentimeter verwendet wurden. Ein beständiges Ausströmen von Lymphe aus dem eröffneten Brustgange fand in meinen Versuchen niemals statt, während v. WIRTICH gerade für die Zunahme der Lymphconcentration während eines Versuches, auf die hochgradigen vorausgehenden Lymphentziehungen einen gewissen Nachdruck legt. Auf eine nähere Klärung dieser Frage konnte ich noch nicht eingehen.

Für die Gewinnung der Lymphe beim Kaninchen aus dem eröffneten Brustgange ist es also vor allem geboten, die Lymphe spontan aus dem eröffneten Brustgange fliessen zu lassen, da durch das Ausstreichen des Bauches oder durch starkes Pressen desselben eine Verdünnung der Lymphe bewirkt wird, deren Gründe zwar nicht mit Genauigkeit angeführt werden können, die aber anderweitig hervorgerufene Veränderungen der Lymphbeschaffenheit verdecken oder doch wesentlich beeinflussen kann. Wenn man schon, was immerhin oft genug eintritt, genöthigt ist, einer stockenden Lymphströmung aus dem Brustgange nachzuhelfen, so geschieht das am besten durch Auflegen der flachen Hand des Experimentirenden oder eines Gehilfen auf den Bauch des Thieres. Diese Art von Belastung, ohne dass irgend welche drückende oder pressende Be-

wegungen durch die Hand ausgeführt werden, genügt, um nach und nach die nöthige Menge von Lymphe aus dem Brustgange hervorzutreiben. Eigene Controluntersuchungen ergaben, dass die chemische Zusammensetzung der unter Anwendung dieses Handgriffes ausströmenden Lymphe von jener der spontan ausfliessenden keine wesentliche Verschiedenheit darbietet, sofern man nur zur Vergleichung Proben wählt, die in nicht allzu grossen Zeitabständen von einander gewonnen wurden.

Endlich wäre bezüglich der angewendeten Art der Lymphgewinnung beim Kaninchen noch darauf hinzuweisen, dass jene relativ grossen Lymphmengen, welche unmittelbar nach Abnahme der Klemme aus dem eröffneten und durch die Klemme für eine mehr oder minder längere Zeit wieder verschlossenen Brustgange ausfliessen, für die Beurtheilung der Ausflussgeschwindigkeit der Lymphe nicht verwerthet werden dürfen. Es entsteht nämlich aller Wahrscheinlichkeit nach während des Verschlusses des Brustganges ein gewisser Grad von Lymphstauung in der nächsten Umgebung der Verschlussstelle, die sich namentlich bei vermehrter Lymphbildung auch äusserlich durch ampullenförmige Erweiterung der zunächst befindlichen Lymphgefässabschnitte bemerkbar machen kann. In einem Falle konnte sogar eine allmähliche Füllung der vena jugularis externa mit Lymphe constatirt werden. In Folge dieses Umstandes strömt manchmal die Lymphe 1—2 Minuten nach Lösung der Klemme in relativ grossen Mengen und mit grosser Geschwindigkeit aus, worauf sich dann wieder, wenn kein Eingriff stattgefunden hat, annähernd die ursprünglichen Verhältnisse herstellen. Ich lasse daher regelmässig nach Lösung der Klemme die Lymphe einige Minuten abfliessen, ehe ich sie für die verschiedenen Bestimmungen aufsammele. Dazu kommt noch, dass diese Lymphportionen oft mit Blut vermenget sind, wodurch eine neue Fehlerquelle für die Bestimmung des Trockenrückstandes gegeben ist. Ich bin nämlich geneigt, jede röthliche (aber nicht die gelbliche) Färbung der Lymphe auf eine Verunreinigung mit Blut zurückzuführen; es galt als Regel, eine solche röthliche oder rothe Lymphe von der chemischen Untersuchung auszuschliessen. Für die Brauchbarkeit der angewandten Art der Lymphgewinnung verweise ich auf die beigefügten Versuchsprotokolle I und II.

---

## **II. Die Zahl der Leukocyten beim normalen Kaninchen; Einfluss der Fesselung und Abkühlung auf dieselbe; Leukopenie.**

---

Bei der Feststellung der Leukocytenzahl des Kaninchens ist zu beachten, ob das Thier im gefesselten oder ungefesselten Zustand unter-

sucht wird. In der Regel lässt sich nachweisen, dass die Fesselung des Thieres (Befestigung auf dem CZERMAK'schen Kaninchenhalter) eine mehr oder minder beträchtliche Abnahme der Leukocytenzahl mit sich bringt. Die Differenz dieser Zahl im ungefesselten und im gefesselten Zustande (unmittelbar nach der Fesselung) kann eine sehr wechselnde sein, sie kann in einzelnen Fällen kaum merklich angedeutet sein, in andern bis zu 20 und 35 % der im ungefesselten Zustande festgestellten Leukocytenmenge betragen. Nur ganz ausnahmsweise fand ich eine stärkere Abnahme der Leukocyten durch die Fesselung.

Die Zählungen der Leukocyten habe ich in der gebräuchlichen Weise im ungefesselten Zustande aus einem Ohrgefäss (Ohrarterie oder Ohrvene), im gefesselten Zustande aus der vena jugul. externa oder irgend einem kleinen Seitenaste derselben oder aus der Arteria carotis vorgenommen. Bei der Vergleichung des Arterien- und Venenblutes ist zu beachten, dass dem Venenblute in der Regel ein etwas höherer Gehalt an Leukocyten (und auch an Erythrocyten) zukommt, ein Umstand, der wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit, da wo keinerlei Gründe für locale Neubildungsvorgänge in den genannten Venengebieten <sup>1)</sup> vorliegen, auf den geringeren Wassergehalt des Venenblutes bezogen werden darf. <sup>2)</sup> In jüngster Zeit hat RIEDER, <sup>3)</sup> analoge Befunde von ROEMER bestätigend, die Angabe gemacht, dass die Leukocytenzahl (beim Kaninchen) um so beträchtlicher ist, je weiter peripherwärts das Venenblut untersucht wird, und dass das Ohrvenenblut häufig reicher an Leukocyten, als das Ohrarterienblut ist, ein Umstand den RIEDER auf die klebrige Beschaffenheit der weissen Blutzellen und auf die verlangsamte Strömung in den Venen des Ohres zurückzuführen geneigt ist. Derartige Differenzen bestehen zweifellos aber sie sind auf Grund meiner Beobachtungen niemals sehr bedeutend; den höhern Gehalt des Ohrvenenblutes an Leukocyten (und an Erythrocyten) glaube ich, wie bereits erwähnt wurde, auf die höhere Concentration des Venenblutes gegenüber dem Arterienblute zurückführen zu dürfen. Auch den höhern Gehalt des peripheren Venenblutes an Leukocyten gegenüber einem mehr central gelegenen venösen Gefässe, der übrigens gleichfalls nicht sehr beträchtlich ist und bei meinen Zählungen durchaus nicht in allen Versuchen hervortrat, glaube ich zum Theile wenigstens auf das gleiche Moment zurückführen zu dürfen.

Die Leukocytenzahl im Ohrvenenblute des ungefesselten Thieres überstieg in der Regel 10000 im cmm, erreichte nur in einem Falle den Werth von 16412 (20./1. 92), in der Regel schwankte er zwischen 10000—13000, Werthe unter 10000 gehörten im ungefesselten Zustande zu den Ausnahmen, die nur gelegentlich constatirt wurden; dagegen ge-

1) Vgl. LÖWIT, Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. 1887. Bd. 95. III. Abthlg. S. 134 f.

2) Ebendasselbst S. 170 f.

3) Beiträge z. Kenntniss der Leukocytose etc. Leipzig. 1892, S. 194.

hören gerade diese letzteren Werthe bei gefesselten Thieren zur Regel, bei diesen schwanken die Werthe zwischen 4—9000 im cmm, höhere Zahlen wurden bei gefesselten Thieren nur ganz ausnahmsweise gefunden. Ich verweise in dieser Beziehung auf die verschiedenen hier und im Folgenden mitgetheilten Versuchsprotokolle, welche zahlreiche Beispiele hierfür enthalten. An dieser Stelle will ich nur zwei besonders prägnante Versuche anführen:

24./3. 92. Um 9.10<sup>h</sup> wurden im Ohrvenenblut gezählt

Leukocyten	= 9943	Erythrocyten	
Einkernige 44.1%	= 4384	8,040,000	
Mehrkernige 55.9%	= 5559	1 : 809	

Um 9.20<sup>h</sup> nach erfolgter Fesselung wurden in einer Hautvene am Hals gezählt:

Leukocyten	= 6609	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 51.9%	= 3431	7,960,000	33.6% Lc.
Mehrkernige 48.1%	= 3178	1 : 1205	1% Ec.

27./4. 92. Bei einem Kaninchen wurde durch eine der später zu erörternden Methoden Leukocytose erzeugt. Es wurden aus einer Ohrarterie gezählt:

Leukocyten	= 34567	Erythrocyten	
Einkernige 16.5%	= 5703	7,480,000	
Mehrkernige 83.5%	= 28894	1 : 217	

Das Thier wird rasch aufgespannt und sofort werden aus der Jugularvene gezählt:

Leukocyten	= 18403	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 24.5%	= 4509	7,370,000	46.8% Lc.
Mehrkernige 75.5%	= 13894	1 : 400	1.5% Ec.

In dem Carotisblut werden gezählt:

Leukocyten	= 16888	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 16.2%	= 2735	7,520,000	50.9% Lc.
Mehrkernige 83.8%	= 13953	1 : 446	

Der Verlust an Leukocyten ist in diesem letztern Falle entsprechend der ursprünglich vorhandenen hohen Leukocytenzahl beträchtlich grösser als er je unter normalen Verhältnissen gefunden wurde.

Bezüglich des Verhältnisses von ein- und mehrkernigen Leukocyten im Blute von Kaninchen habe ich zu den über diesen Gegenstand bereits anderwärts<sup>1)</sup> gemachten Befunden Folgendes hinzuzufügen. Ich habe mich bei meinen diesmaligen Untersuchungen zur Feststellung der Kernform der Leukocyten ausschliesslich der verdünnten Essigsäure bedient, wie sie zur Zählung der Leukocyten nach THOMA-ZEISS Anwendung findet, nachdem ich mich durch diesbezügliche Vergleichung überzeugt

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien 1885. Bd. 92. III. Abthlg. S. 94f.

hatte, dass ein wesentlicher Fehler bei Verwendung dieser Verdünnungsflüssigkeit gegenüber den früher in Anwendung gezogenen nicht begangen wird, falls es nur auf die Eruirung der sogenannten „einkernigen“ und der „mehrkernigen“ Leukocyten ankommt. Genauer und sicherer sind die mit den frühern Methoden erhaltenen Resultate auf jeden Fall, besonders bei der Unterscheidung der sogenannten „eingebuchteten“ Formen, aber sie sind auch viel umständlicher und zeitraubender. Da ich nun für die diesmal verfolgten Zwecke sehr zahlreiche und sich häufig hintereinander wiederholende Zählungen der Blutkörperchen im Verlaufe desselben Versuches anstellen musste, da es für meine Zwecke ferner ausreichte, wenn ich nur genügenden Aufschluss über die einkernigen und mehrkernigen Leukocytenformen erhielt, wobei ich die sogenannten eingebuchteten Formen, da sie nach meiner Auffassung Uebergangsformen von den ein- zu den mehrkernigen darstellen, durchgehends diesen letztern zuzählte, so glaube ich auch durch die diesmal geübte Methode verwerthbare Resultate erzielt zu haben. Auf jeden Fall aber habe ich mich davon überzeugt, dass die bei den diesmaligen Zählungen von den früher erzielten abweichenden Resultate nicht auf Rechnung der bei der Zählung angewandten Verdünnungsflüssigkeit gesetzt werden dürfen.

Während ich bei den früheren Zählungen am Kaninchen <sup>1)</sup> festgestellt hatte, dass im Blute der Vena jugularis externa und der arteria carotis die mehrkernigen Leukocyten gegenüber den einkernigen überwiegen, stellte sich jetzt am ungefesselten Thiere in der Mehrzahl der Fälle das Gegentheil, d. i. ein Ueberwiegen der einkernigen gegenüber den mehrkernigen heraus, sowohl im Ohrvenen- als im Ohrarterienblute. In diesen verschiedenen Befunden ist jedoch kein unvereinbarer Widerspruch enthalten. Meine frühern Beobachtungen waren nämlich durchweg an gefesselten Kaninchen angestellt worden, und für diese bestehen auch die am angegebenen Orte gezogenen Schlussfolgerungen vollständig zu Recht, wie sich aus dem Folgenden zur Genüge ergeben wird. Dagegen zeigen ungefesselte Kaninchen, wie bereits erwähnt wurde, in der Mehrzahl der Fälle auch in dem Blute solcher Gefäßprovinzen, die zu den Blutzellen bildenden Organen in keinerlei directe Beziehung gebracht werden können, eine weit grössere Anzahl einkerniger Leukocyten, als ich sie früher an gefesselten Thieren in den gleichen Gefäßprovinzen gefunden hatte, ja vielfach sogar ein Ueberwiegen derselben über die mehrkernigen. Es soll an dieser Stelle nicht auf die nähern Gründe dieser Erscheinung am ungefesselten Kaninchen eingegangen werden, diese verlangen ein besonderes Studium, dessen Ergebnisse bei einer andern Gelegenheit mitgetheilt werden sollen. Im Allgemeinen lässt sich aber gegenwärtig bereits sagen, dass ohne besondere Eingriffe die Zufuhr einkerniger jugendlicher Leukocyten aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute bei unge-

---

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. 1887. 95. Bd. III. Abthlg. S. 137f.

fesselten Kaninchen in weit stärkerem Massstabe als beim gefesselten Thiere erfolgt. Welche Momente hierbei mitwirken, welche Verhältnisse auch am ungefesselten Kaninchen eine Abnahme der einkernigen Leukocyten im Blute bedingen können, und welche Umstände überhaupt auf das Verhältniss der ein- und mehrkernigen Leukocyten beim Kaninchen einwirken, das zu erörtern bleibt einer spätern Mittheilung vorbehalten. Auf jeden Fall besteht durch dieses Ueberwiegen der einkernigen Leukocyten im Blute zahlreicher normaler Kaninchen<sup>1)</sup> ein bemerkenswerther Unterschied gegenüber dem Blute des Menschen und anderer Säugethiere.

Macht man nun am ungefesselten und später an dem gleichen gefesselten Thiere Blutkörperchenzählungen in verschiedenen grossen Zeitabständen, so kann man sehr leicht und mit grosser Constanz die allmälige Abnahme der ursprünglich an Zahl überwiegenden einkernigen Leukocyten und gleichzeitig eine immer mehr zunehmende Abnahme der Leukocyten überhaupt feststellen. Ich greife aus meinen Versuchsprotokollen folgende Beispiele heraus:

14./1. 92. Im Ohrvenenblut werden am ungefesselten Thiere gezählt:

Leukocyten	= 8893		Erythrocyten
Einkernige 63.5%	= 5647		6,280,000
Mehrkernige 36.5%	= 3146		1 : 707

35 Minuten nach dem Aufspannen des Thieres werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten	= 4808		Erythrocyten
Einkernige 50%	= 2404		6,240,000
Mehrkernige 50%	= 2404		1 : 1299

1 Stunde nach dem Aufspannen finden sich im Jugularvenenblute:

Leukocyten	= 2459		Erythrocyten
Einkernige 40%	= 983		5,450,000
Mehrkernige 60%	= 1476		1 : 2217

2 Stunden nach dem Aufspannen werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten	= 1263		Erythrocyten		Es fehlen
Einkernige 39.3%	= 497		5,620,000		87% Lc.
Mehrkernige 60.7%	= 766		1 : 4449		11% Ec.

16./1. 92. Im Ohrartienblut werden am ungefesselten Thiere gezählt:

Leukocyten	= 8798		Erythrocyten
Einkernige 60.5%	= 5317		5,890,000
Mehrkernige 39.5%	= 3481		1 : 656

1) Die von mir verwendeten Kaninchen waren durchweg mit Trockenfutter (Mais, Hafer) gefüttert worden.

20 Minuten nach dem Aufspannen werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten	= 6298	Erythrocyten
Einkernige 53.4%	= 3364	6,420,000
Mehrkernige 46.6%	= 2934	1 : 1019

2 Stunden nach dem Aufspannen enthält das Carotisblut:

Leukocyten	= 2021	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 21%	= 424	6,120,000	77% Lc.
Mehrkernige 79%	= 1597	1 : 3028	—

In dem folgenden Beispiele sind die einkernigen Leukocyten auch am ungefesselten Thiere von vornherein in der Minderzahl, es tritt hier nur die Abnahme der Leukocyten in toto hervor:

20./1. 92. Im Ohrvenenblut werden gezählt:

Leukocyten	= 16412	Erythrocyten
Einkernige 33.1%	= 4332	7,140,000
Mehrkernige 66.9%	= 12080	1 : 435

15 Minuten nach dem Aufspannen werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten	= 13320	Erythrocyten
Einkernige 35.4%	= 4716	7,690,000
Mehrkernige 64.6%	= 8604	1 : 570

2 Stunden 15 Minuten nach dem Aufspannen werden im Carotisblut gefunden:

Leukocyten	= 3082	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 30%	= 924	5,870,000	82% Lc.
Mehrkernige 70%	= 2158	1 : 1905	18% Ec.

An dieses letztere Beispiel schliesse ich noch eines jener Fälle an, bei dem die Zahl der einkernigen Leukocyten am ungefesselten Thiere höchstens Werthe von 30—45% der Gesamtleukocyten beträgt, bei dem dann unmittelbar nach der Fesselung oder kurze Zeit nachher die einkernigen Leukocyten auf 20—30% abfallen und sich längere Zeit auf diesem Werthe erhalten, während die Gesamtzahl der Leukocyten in langsamer Abnahme begriffen ist. Diese und die vorausgehende Beobachtung, die ich aus meinen Versuchsprotokollen leicht vermehren könnte, liefert ganz analoge Werthe für das Verhältniss der ein- und mehrkernigen Leukocyten, wie ich sie bei meinen frühern Untersuchungen an gefesselten Kaninchen gefunden hatte.

15./4. 91. Im Ohrvenenblute eines ungefesselten Kaninchens werden gezählt:

Leukocyten	= 12825	Erythrocyten
Einkernige 42.8%	= 5389	7,850,000
Mehrkernige 57.2%	= 7436	1 : 612

Unmittelbar nach dem Aufspannen werden im Blute einer kleinen Halsvene gezählt:

Leukocyten	= 9875	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 32.4%	= 3199	7,280,000	23 <sub>0</sub> / <sub>0</sub> Lc.
Mehrkernige 67.6%	= 6676	1 : 738	7.3% Ec.

$\frac{1}{2}$  Stunde später werden im Blute der art. carotis d. gezählt:

Leukocyten	= 8786	Erythrocyten
Einkernige 28.8%	= 2531	7,040,000
Mehrkernige 71.2%	= 6255	1 : 802

Diese Beispiele mögen für zahlreiche genügen.

Es sind also im Wesentlichen drei Erscheinungen, welche bisher im Blute der Kaninchen hervorgetreten sind: 1. die plötzliche verhältnissmässig geringgradige Abnahme der Leukocytenzahl, welche im Anschlusse an den Akt der Fesselung selbst hervortritt, während die Erythrocyten in einzelnen Fällen keine merkliche Veränderung, in andern unbedeutende, wahrscheinlich noch innerhalb der Fehlergrenzen liegenden Schwankungen ihrer Zahl erkennen lassen. 2. Die allmälige Abnahme der Leukocytenzahl bei längere Zeit gefesselten Kaninchen, während die Erythrocyten an Zahl entweder gar nicht oder doch in weit geringerem Masse abnehmen. 3. Die allmälige Abnahme der einkernigen Leukocyten im Blute solcher gefesselter Thiere, bei denen im ungefesselten Zustande ein Ueberwiegen derselben über die mehrkernigen festgestellt werden konnte.

Was nun den ersten Punkt anbelangt, so legte schon der Umstand, dass die Abnahme der Leukocyten so prompt im Anschlusse an den Akt der Fesselung eintrat, den Gedanken nahe, dass es sich hierbei möglicherweise um eine Shokwirkung handelt, durch welche ein Theil der im Blute enthaltenen Leukocyten zerstört wird, wobei ich allerdings auf dem Boden der durch A. SCHMIDT und seinen Schülern gemachten Annahme fusse, dass die Leukocyten des Blutes labile und verhältnissmässig leicht zu zerstörende Gebilde darstellen. Zahlreiche der im Folgenden niedergelegten Beobachtungen sind, wie ich glaube, thatsächlich geeignet diese Annahme zu stützen.

Von dieser Vermuthung ausgehend versuchte ich, ob es gelänge, abgesehen von der Fesselung, auch durch andere shokartige Einwirkungen auf Kaninchen die Leukocytenzahl des Blutes zu vermindern. Die Versuche haben ergeben, dass starkes, einige Zeit anhaltendes Schütteln der Thiere, oder kräftiges in die Höhe Schleudern und zu Boden Fallenlassen der Thiere, am besten kräftige Schläge mit der Kante der Hand auf den Nacken des an den Ohren festgehaltenen Thieres von einer solchen Stärke, dass schwacher Nystagmus und vorübergehende Lähmung der Extremitäten eintritt, thatsächlich in der angegebenen Weise vermindern auf die weissen Blutkörperchen einwirken, ohne dass in der Zahl der

rothen eine auffällige Veränderung festgestellt werden konnte. Schwache Nackenschläge sind mit Bezug auf die Leukocytenzahl ganz unwirksam, durch kräftige Schläge aber kann man eine recht beträchtliche, rasch eintretende Abnahme der Leukocyten im Blute bewirken.

14./5. 92. In der Ohrarterie werden am ungefesselten Thiere gezählt:

Leukocyten	= 8873	Erythrocyten
Einkernige 48%	= 4260	7,480,000
Mehrkernige 52%	= 4613	1 : 844

Nach schwachen Nackenschlägen werden in der Ohrarterie gezählt:

Leukocyten	= 8965	Erythrocyten
Einkernige 49.6%	= 4447	7,070,000
Mehrkernige 50.4%	= 4518	1 : 789

Nach kräftigen Nackenschlägen werden in einer Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 6045	Ecythrocyten
Einkernige 60.6%	= 3663	7,060,000
Mehrkernige 39.4%	= 2382	1 : 1151

Nach erneuerten kräftigen Nackenschlägen werden in einer Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 3915	Erythrocyten	Mithin eine
Einkernige 51.9%	= 2032	7,480,000	Abnahme der
Mehrkernige 48.1%	= 1883	1 : 1911	Lc. um 56%

Auch durch die Fesselung allein kann man eine analoge hochgradige Abnahme der Leukocyten im Blute bedingen, wenn man das einmal gefesselte Thier wieder losbindet und noch ein- oder zweimal hintereinander aufspannt. Auch durch Combination von Nackenschlägen und Fesselung kann man analoge Verhältnisse bewirken.

17./5. 92. In einer Ohrvene werden am ungefesselten Thiere gezählt:

Leukocyten	= 11285	Erythrocyten
Einkernige 45.6%	= 5146	5,650,000
Mehrkernige 54.4%	= 6139	1 : 500

Nach der ersten Fesselung werden in einer kleinen Halsvene gezählt:

Leukocyten	= 8695	Erythrocyten
Einkernige 40.4%	= 3512	5,240,000
Mehrkernige 59.6%	= 5183	1 : 603

Nach der zweiten Fesselung werden aus der gleichen Vene gezählt:

Leukocyten	= 4681	Erythrocyten	Mithin eine
Einkernige 38%	= 1778	5,470,000	Abnahme der
Mehrkernige 62%	= 2903	1 : 1169	Lc. um 58.5%

Die Vermuthung, dass diese Art der Leukocytenabnahme im Blute durch einen Untergang von Leukocyten im Blute veranlasst wird, findet in den später noch genauer zu erörternden Befunden, dass man im Gefolge einer derartig bewirkten Abnahme nachträglich eine mehr oder minder beträchtliche Leukocytose, sowie in dem Umstande eine Stütze, dass es durch eine derartige Abnahme auch gelingt intravasale Thromben zu erzielen; der Zusammenhang dieser Erscheinungen soll später erörtert werden. Ich halte es mithin für wahrscheinlich, dass die durch Fesselung etc. bedingte plötzliche Leukocytenabnahme im Blute auf einen vermehrten Untergang von Leukocyten im Blute, u. z. sowohl einkerniger als mehrkerniger, zurückzuführen ist. Man könnte vielleicht in Anlehnung an die Beobachtungen von ANDREESEN<sup>1)</sup> daran denken, dass die soeben geschilderte Leukocytenabnahme auf geänderte durch den Eingriff bedingte vasomotorische Einflüsse zurückzuführen ist. Aber ganz abgesehen davon, dass es sich bei ANDREESEN um Veränderungen der Erythrocytenmenge bei veränderter Gefässweite handelt, ist doch zu berücksichtigen, dass in unserm Falle ausschliesslich oder doch nahezu ausschliesslich eine Abnahme der Leukocyten sich einstellt. Es ist schwer sich vorzustellen, dass eine Veränderung der Gefässlichtung nicht in gleicher Weise verändernd auf die Zahl der Leuko- und Erythrocyten einwirken sollte. Ich glaube daher diese Vermuthung über die Ursache der Leukocytenabnahme, als nicht hinlänglich gestützt, nicht weiter berücksichtigen zu sollen, zumal das später zu erörternde Auftreten von Leukocytose und von intravasalen Thromben nach den geschilderten Eingriffen zu Gunsten der Auffassung spricht, dass es sich um einen vermehrten Zerfall von Leukocyten handelt.

Was nun die zweite der oben erwähnten Erscheinungen, die allmälige Abnahme der Leukocytenzahl bei längerer Dauer der Fesselung anbelangt, so dürfte es angezeigt sein diese gemeinsam mit der dritten Erscheinung der allmäligen Abnahme der einkernigen Leukocyten, falls diese von vornherein in überwiegender Zahl vorhanden waren, in Betracht zu ziehen, da diese letztere eine constante Begleiterscheinung der ersteren darstellt, sobald das berührte Verhältniss zwischen ein- und mehrkernigen Leukocyten vorhanden ist. Dieser Parallelismus ist um so auffälliger, als bei der plötzlichen Abnahme der Leukocyten, die unmittelbar im Anschluss an den Akt der Fesselung eintritt, eine wesentliche oder gar eine constant wiederkehrende Aenderung des Verhältnisses zwischen ein- und mehrkernigen Leukocyten nicht vorhanden sein muss. Schon dieser Umstand weist darauf hin, dass diese beiden Formen der Leukocytenabnahme im Blute wahrscheinlich differenten Ursprungs sein dürften.

---

1) Ueber die Ursachen der Schwankungen im Verhältniss der rothen Blutkörperchen zum Plasma. Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

Sieht man nun, wie ich das an einer andern Stelle<sup>1)</sup> ausgeführt habe, die einkernigen Leukocyten des Blutes als einen Maassstab für die Zufuhr jugendlicher leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute an, so wird man das allmälige Verschwinden der ursprünglich reichlich vorhandenen einkernigen Leukocyten bei lange dauernder Fesselung wohl kaum anders, als auf eine verminderte Zufuhr dieser Elementen aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute zurückführen können, da keinerlei Zeichen vorliegen, welche auf einen vermehrten Zerfall gerade dieser Elemente allein hinweisen würden. Das würde besagen, dass durch die lange dauernde Fesselung der Thiere Bedingungen geschaffen oder eingetreten sein müssen, welche eine verminderte Neubildung leukoblastärer Elemente in den Blutzellen bildenden Organen oder doch eine verminderte Zufuhr dieser Elemente zum Blute veranlassen, da es diese doch sind, welche (als einkernige Leukocyten im Blute) bei lange dauernder Fesselung in weit stärkerem Grade als die mehrkernigen Formen an Zahl abnehmen.

Von diesem Gesichtspunkte aus kann mithin die allmälige Abnahme der Leukocytenzahl im Blute im Gefolge lange dauernder Fesselung beim Kaninchen auf das soeben erörterte Moment der mangelhaften Zufuhr jugendlicher leukocytärer Elemente zum Blute zurückgeführt werden, die ja wahrscheinlich in dem gegenüber der Abnahme der mehrkernigen Leukocyten weit stärkeren Verschwinden der einkernigen Formen nach der hier vertretenen Auffassung ihren sichtbaren Ausdruck erhält. Sind diese einkernigen Formen von vornherein nicht in überwiegender Zahl vorhanden, so fehlt zwar bei der auch in diesen Fällen nach lang dauernder Fesselung in der Regel nicht ausbleibenden Abnahme der Leukocytenzahl der soeben charakterisirte Anhaltspunkt für die Auffassung dieser Erscheinung, indessen darf es doch wohl als im hohen Grade wahrscheinlich bezeichnet werden, dass auch hier bei der Abnahme der Leukocytenzahl die analogen Verhältnisse obwalten, d. i. beständiger Untergang der im Blute enthaltenen Leukocyten bei mangelhafter Zufuhr junger leukoblastärer Elemente zum Blute, da andere Deutungen dieser Erscheinung einer eingehenden Prüfung nicht Stand halten.

Aber selbst wenn man sich dieser Auffassung über die Abnahme der Leukocytenzahl im Allgemeinen, sowie über die unter bestimmten Verhältnissen zur Beobachtung kommende relativ und absolut weit stärkere Abnahme der einkernigen Leukocyten gegenüber den mehrkernigen Formen bei lange dauernder Fesselung der Kaninchen anschliesst, so wird es doch immerhin als höchst auffällig bezeichnet werden müssen, dass nicht gleichzeitig mit der Abnahme der Leukocyten auch eine solche der Erythrocyten zur Beobachtung kommt. Es liegt die Vermuthung doch gewiss sehr nahe, dass die supponirten durch die

---

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien 1885. Bd. 92. III. Abthlg. S. 89 f.  
Löwit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. 2

lange dauernde Fesselung selbst hervorgerufenen oder durch dieselbe sich allmählig entwickelnden Bedingungen, welche eine verminderte Neubildung der leukoblastären Elemente in den Blutzellen bildenden Organen bedingen sollen, in gleicher Weise auch auf die erythroblastären Elemente einwirken werden, da diese doch, wie frühere Beobachtungen<sup>1)</sup> ergeben hatten, in allen daraufhin untersuchten Blutzellen bildenden Organen meistens in nächster Nachbarschaft der leukoblastären Elemente gelegen sind.

Thatsächlich giebt sich nun aber weder bei der plötzlichen durch den Akt der Fesselung selbst bedingten, noch bei der allmählichen im Gefolge lang dauernden Fesselung auftretenden Abnahme der Leukocyten im Blute, eine analoge oder überhaupt nur constant eintretende Veränderung der Erythrocyten kund; auf Grund der von mir gesammelten Erfahrungen kann ich vielmehr in den erwähnten Fällen nur von einer vorwiegend auf die Leukocyten isolirten Erscheinung sprechen. Ab und zu tritt wohl bei lang dauernder Fesselung eine geringgradige Verminderung der Erythrocyten auf, aber diese ist keineswegs constant nachweisbar und sie ist, wenn sie überhaupt vorhanden ist, in weit schwächerem Grade als die Verminderung der Leukocyten entwickelt. Nur ganz ausnahmsweise übersteigt während lange dauernder Fesselung die Verminderung der Erythrocyten, wenn sie überhaupt vorhanden ist, Werthe von 10—20%, während die Verminderung der Leukocyten in der Regel 50—60% häufig 70—80% beträgt und nur selten unter diese Werthe herunter geht. Die früher pag. 10—15 angeführten Versuche liefern hierfür die entsprechenden Zahlenbelege; sind zwar auch die Blutkörperchenzahlen am Anfange und am Ende dieser Versuche nicht direkt vergleichbar, da es sich um Blut verschiedener Gefäßprovinzen handelt, so sind die Differenzen zwischen der Abnahme der Leukocyten und der Erythrocyten doch so hochgradige, dass sie immerhin in dem angedeuteten Sinne verwerthet werden können. Ich lasse hier noch ein Beispiel folgen, bei dem die Abnahme der Leukocytenzahl minder hochgradig ist, das aber gut vergleichbare Werthe darbietet:

23./5. 92. Im Carotisblute eines Kaninchens werden 5 Min. nach dem Aufspannen gezählt:

Leukocyten	= 10009	Erythrocyten
Einkernige 52.1%	= 5214	9,980,000
Mehrkernige 47.9%	= 4795	1 : 998

1 Stunde 41 Min. nach dem Aufspannen werden im Carotisblute gezählt:

Leukocyten	= 7164	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 37.1%	= 2658	9,240,000	28.5% Lc.
Mehrkernige 62.9%	= 4506	1 : 1290	7.5% Ec.

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. 1885. Bd. 92. III. Abthlg. S. 22f. und Arch. f. mikrosk. Anatom. Bd. 38. 1892. S. 524f.

Ich bin geneigt die geringgradige Abnahme der Erythrocyten, die bei länger dauernder Fesselung zur Beobachtung kommen kann, soweit sie die Fehlergrenzen der Zählung übersteigt, auf Rechnung einer bei längere Zeit gefesselten Kaninchen auftretenden Abnahme an festen Bestandtheilen im Blute zu setzen, für welche die zahlenmässigen Belege in einem spätern Abschnitte erbracht werden sollen. Selbstverständlich ist die soeben angedeutete Blutveränderung auch bei der Abnahme der Leukocyten in Betracht zu ziehen; da aber die Abnahme dieser doch eine weit stärkere als jene der Erythrocyten ist, so müssen bei der Leukocytenabnahme noch besondere Momente mitwirken, welche ich im Vorausgehenden anzudeuten versucht habe. Auf eine weitere Verfolgung dieses Gegenstandes bin ich vorläufig nicht eingegangen.

Die Verminderung der rothen Blutkörperchen bei länger dauernder Fesselung tritt also, selbst wenn es sich um höhere Werthe handelt, gegenüber der weit stärkern Abnahme der Leukocytenzahl mehr in den Hintergrund. Das Auffällige dieser Erscheinung ist darin gelegen, dass der gleiche Eingriff in so verschiedener Weise auf die beiden körperlichen Elemente des Blutes einwirkt. Dem gegenüber glaube ich auf die bereits von A. SCHMIDT und seinen Schülern gesammelten und auf weitere später noch mitzutheilende Erfahrungen, welche die grössere Labilität und leichtere Zerstörbarkeit der Leukocyten des Blutes gegenüber den Erythrocyten im hohen Grade wahrscheinlich machen, und ferner auf den Umstand hinweisen zu sollen, dass nach den von mir ermittelten Beobachtungen Leukocyten und Erythrocyten höchst wahrscheinlich von zwei gesonderten Elementen, den Leukoblasten und Erythroblasten, abstammen, die zwar in den Blutzellen bildenden Organen nahe bei einander liegen können, die aber doch sowohl morphologisch als mikro-chemisch eine Reihe charakteristischer Unterscheidungsmerkmale darbieten. Von diesem Gesichtspunkte aus ist das soeben erwähnte differente Verhalten der rothen und weissen Blutkörperchen gewissen Eingriffen gegenüber dem Verständnisse näher gerückt und es wird die Beobachtung minder befremdlich erscheinen, dass unter gewissen Bedingungen eine vorwiegend isolirte Zerstörung der Leukocyten im Blute eintreten kann, anderseits wird es aber auch durchaus nicht als unumgänglich nothwendig angesehen werden müssen, dass etwaige Einflüsse, welche die Neubildung der leukoblastären Elemente in den Blutzellen bildenden Organen hemmend zu beeinflussen vermögen, auch gleichzeitig auf die erythroblastären Elemente in dem gleichen Sinne einwirken müssen. Was nun die isolirte Zerstörung der Leukocyten im Blute anbelangt, so werde ich in dem nächsten Abschnitte noch näher auf dieselbe zurückzukommen habe. Die Gründe, welche dafür sprechen, dass die allmälige und oft recht beträchtliche Abnahme der Leukocytenzahl bei lange anhaltender Fesselung der Kaninchen in Beziehung zu bringen ist mit einer verminderten Zufuhr jugendlicher leukocytärer Elemente zum Blute, mithin

doch wahrscheinlich mit einer verminderten Neubildung dieser Elemente in den Blutzellen bildenden Organen, habe ich früher bereits angeführt und es ist gegenwärtig noch die Frage zu erheben: Welches sind denn jene Einflüsse, welche bei lange dauernder Fesselung der Kaninchen vermindernd auf die Zufuhr leukocytärer Elemente zum Blute einwirken?

Da bei allen Kaninchen in Folge der lange dauernden Fesselung eine mehr oder minder beträchtliche Herabsetzung der Körpertemperatur eintritt, so lag es nahe, den Zusammenhang zwischen der Abnahme der Körpertemperatur und der allmäligen Abnahme der Leukocytenzahl zu ermitteln. Zunächst konnte festgestellt werden, dass alle Kaninchen, welche nach 1—2stündiger Fesselung eine starke Abnahme der Leukocytenzahl um 50—80% erkennen lassen, gleichzeitig eine Temperatur von 30—32° C. gegenüber der anfänglichen Körperwärme von 37—38° aufweisen. Wurde die Abkühlung des Thieres durch Einhüllen desselben in schlechte Wärmeleiter verhindert oder doch wesentlich verzögert, so war auch der Einfluss der lange dauernden Fesselung auf die Leukocytenzahl entweder gar nicht mehr vorhanden, oder er war nur in wesentlich abgeschwächtem Grade zu erkennen.

26./2. 92. Kaninchen um 12.30<sup>h</sup> aufgespannt, T. 37.5° C. 9' später werden im Jugularvenenblute gezählt:

Leukocyten	= 8372	Erythrocyten
Einkernige 73.5%	= 5954	7,460,000
Mehrkernige 26.5%	= 2218	1 : 891

Im tracheotomirten Zustand bleibt das Thier gut vor Abkühlung geschützt bis 3.30<sup>h</sup> liegen, T. 37.0 C., im Jugularvenenblute

Leukocyten	= 8058	Erythrocyten
Einkernige 62.6%	= 5044	6,840,000
Mehrkernige 37.4%	= 3014	1 : 849

Ohne Schutz vor Abkühlung zeigt das Thier um 6<sup>h</sup> eine Temperatur von 32.7° C.; im Jugularvenenblut

Leukocyten	= 3125	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 19.4%	= 606	6,780,000	62.7% Lc.
Mehrkernige 80.6%	= 2519	1 : 2169	9.1% Ec.

Nicht immer fallen die Versuche in diesem Sinne aus. Es stellt sich nämlich bei den Thieren, wahrscheinlich im Anschlusse an die am Halse angelegte Wunde, nach 2—3 Stunden eine (entzündliche) Leukocytose ein, welche die weitere Verfolgung der hier zu erörternden Frage unmöglich macht.

Immerhin konnte in einer hinlänglichen Anzahl von Versuchen festgestellt werden, dass der Schutz vor Abkühlung gleichzeitig auch das allmälige Sinken der Leukocytenzahl hintanzuhalten im Stande ist. Um nun aber bei den Thieren in etwas zuverlässigerer Weise eine Verarmung

des Blutes an Leukocyten zu erzielen, was mit Rücksicht auf später zu erörternde Versuche angestrebt wurde, als es durch die spontane Abkühlung der Thiere erfolgte, wurden die Kaninchen unmittelbar nach dem Aufspannen entweder in einem kalten Raume, oder durch kalte Uebergiessungen innerhalb einer Stunde auf ca. 30° C. abgekühlt. Die Messung des Blutdruckes unter diesen Verhältnissen ergab, dass bei sehr rasch (innerhalb 10—20 Minuten) vorgenommener Abkühlung sich in der Regel ein sehr niedriger (paralytischer) Druck (30—40 mm Hg.) einstellte, dass aber bei langsamer innerhalb 1 Stunde vorgenommener Abkühlung bei einer Temperatur von nahezu 30° C. noch ein Druck von 80—100 mm Hg., also nahezu normale Verhältnisse vorhanden sein konnten. Ich habe mehrfach Kaninchen, die in der angegebenen Weise abgekühlt worden waren, wieder losgebunden und bei gewöhnlicher Zimmertemperatur sich selbst überlassen, alle derartige Thiere erholten sich ohne weiteren Schaden zu nehmen; auf die Veränderungen der Leukocytenzahl unter diesen Verhältnissen komme ich später zurück.

Die unmittelbare Wirkung der Abkühlung auf die Leukocytenzahl ergibt sich aus folgenden Beispielen:

3./3.92. Unmittelbar nach dem Aufspannen (9.35<sup>h</sup>) wurden im Blute einer kleinen Halsvene gezählt:

Leukocyten	= 9143	Erythrocyten	T. 38.65° C.
Einkernige 50.5%	= 4617	8,175,000	
Mehrkernige 49.5%	= 4526	1 : 894	

Um 10.15<sup>h</sup> im warmen Zimmer T. 38.4° C., im Venenblute:

Leukocyten	= 8015	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 47%	= 3767	8,060,000	12.4% Lc.
Mehrkernige 73%	= 4248	1 : 1000	—

Um 12.10<sup>h</sup> im warmen Zimmer T. 38.0° C., im Venenblute:

Leukocyten	= 9412	Erythrocyten
Einkernige 43%	= 4047	7,890,000
Mehrkernige 57%	= 5365	1 : 839

Um 3<sup>h</sup> im warmen Zimmer T. 36.8° C., im Venenblut:

Leukocyten	= 8141	Erythrocyten
Einkernige 36%	= 2930	7,680,000
Mehrkernige 64%	= 5211	1 : 944

Nun wird das Thier in einen kalten Raum (−2° R) gestellt. Um 4<sup>h</sup> T. 32.8° C., um 5<sup>h</sup> 29.2° C., im Venenblute:

Leukocyten	= 3283	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 22.8%	= 750	8,240,000	64.1% Lc.
Mehrkernige 77.2%	= 2533	1 : 2510	—

Der um 5.35<sup>h</sup> gemessene Blutdruck in der art. carotis ergab 90—100 mm Hg.

4./3. 92. Nach dem Aufspannen T. 38.1 ° C., im Venenblute:

Leukocyten	= 7350	Erythrocyten
Einkernige 59.7%	= 4388	9,020,000
Mehrkernige 40.3%	= 2962	1 : 1214

Nach 1½stündigem Aufenthalt im kalten Raume im Venenblute:

Leukocyten	= 2778	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 43.5%	= 1208	8,940,000	62.3% Lc.
Mehrkernige 56.5%	= 1570	1 : 3219	—

5./3. 92. Nach dem Aufspannen T. 39.0 ° C. im, Venenblut 10253 Lc.; nach 2stündigem Aufenthalt im kalten Raum T. 30.9 ° C., im Venenblut 3050 Lc., es fehlen 85% Lc.

Es wird in den später mitzutheilenden Versuchsprotokollen noch hinlänglich Gelegenheit sein, die Wirkung der Abkühlung<sup>1)</sup> auf die Leukocytenzahl durch Zahlen zu belegen, weshalb ich hier die Beispiele nicht vermehren will. Aus den diesbezüglichen Beobachtungen habe ich den Eindruck empfangen, dass man nahezu regelmässig durch die Abkühlung eine mehr oder minder beträchtliche Verarmung des Gesamtblutes an Leukocyten bewirken kann. Die Grösse dieser Verarmung ist bei den verschiedenen Thieren eine sehr wechselnde, ohne dass ich in der Lage wäre, die Gründe hierfür angeben zu können, sie betrug in einzelnen Fällen kaum 30—40%, in andern und zwar in der Mehrzahl der Fälle 50—85%. Immerhin war durch diese Methode die Möglichkeit geboten bei Kaninchen einen Zustand der Verarmung des Blutes an Leukocyten zu erzielen, die ich mit einem kurzen Ausdruck als Leukopenie (*πενία*, Mangel, Armuth) zu bezeichnen vorschlage. Die methodische Verwerthung dieser Leukopenie wird erst aus den später mitzutheilenden Versuchen erläutert werden können.

Das Wesen dieses Zustandes der Leukopenie ist nach den hier mitgetheilten Befunden mit grosser Wahrscheinlichkeit in einer mangelhaften Zufuhr leukocyitärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute zu suchen. Schon die meistens nachweisbare intensive Abnahme der einkernigen Leukocyten im Blute nach der Abkühlung spricht zu Gunsten dieser Auffassung. Ich habe diese Anschauung weiterhin auch durch directe Zählung der in der Lymphe des ductus thoracicus enthaltenen Lymphocyten unmittelbar nach dem Aufspannen und nach erfolgter Abkühlung des Thieres zu prüfen versucht. Die Beobachtungen ergaben, dass nach erfolgter Abkühlung eine sehr spärliche und eine sehr zellenarme Lymphe dem ductus thoracicus entströmt, die Zahlenbelege hierfür sind gleichfalls in den am Schlusse der Arbeit ange-

1) Inwiefern diese durch Abkühlung bewirkte Verminderung der Leukocyten bei den interessanten Beobachtungen SAMUEL's (VIRCHOW's Archiv 1892. Bd. 127. 457f.) mit in Betracht zu ziehen ist, vermag ich nicht anzugeben, es liegt aber nahe, hier eine gewisse Beziehung zu vermuthen.

fürten Versuchsprotokollen in genügender Zahl enthalten. Es ist aber bei Zählungen der Lymphocyten zu beachten, dass schon ein ganz geringer Druck auf den Unterleib des Kaninchens, wie er beispielsweise durch das einfache Auflegen der Hand auf den Bauch des Thieres bewirkt wird, genügt, um die Zahl der Lymphocyten ganz gewaltig zu steigern. Will man in dieser Beziehung einwandfreie Zahlen erhalten, so wird man nur dann Zählungen der Lymphocyten vornehmen dürfen, wenn es gelingt genügende Lymphmengen ohne Anwendung jeglichen Druckes auf den Unterleib zu erhalten, was allerdings nicht in allen Fällen möglich ist. Ich habe bereits bei einer früheren Gelegenheit <sup>1)</sup> auf diese auffällige Vermehrung der Lymphocytenzahl durch Druck auf den Unterleib bei Kaninchen aufmerksam gemacht und werde später nochmals auf die Zählung der Lymphzellen und die dabei obwaltenden Verhältnisse zurückkommen. Die Lymphocytenzahl in der Lymphe des ductus thoracicus schwankt auf Grund meiner Beobachtungen bei Einhaltung der gebotenen Vorsichtsmassregeln zwischen 20 und 35000 im cmm. Ich möchte aber mit Rücksicht auf die grossen Schwierigkeiten völlig einwandfreier Zählungen der Lymphzellen ein definitives Urtheil über diesen Werth noch nicht abgeben. Immerhin glaube ich in diesen Zählungen eine Stütze der soeben entwickelten Auffassung über das Wesen der Leukopenie erblicken zu können. Ich will weiterhin nicht in Abrede stellen, dass an der geschilderten Leukocytenverarmung auch eine Zerstörung der Leukocyten bis zu einem gewissen Grade betheiligt sein kann. Es kann aber diese Zerstörung, wie spätere Versuche über die intravasale Blutgerinnung ergeben werden, keine sehr hochgradige sein, weshalb ich mich berechtigt halte, das Wesen der Leukopenie in einer mangelhaften Zufuhr leukocyitärer Elemente zum Blute zu suchen und diese Form der Leukocytenverarmung von einer andern beim Kaninchen beobachteten zu sondern, bei welcher eine hochgradige Zerstörung der weissen Blutkörperchen nachgewiesen werden kann.

---

### III. Leukolyse.

---

Von der soeben geschilderten Leukopenie sondere ich einen analogen Zustand des Blutes ab, bei welchem gleichfalls eine Leukocytenverarmung im Blute aber in weit intensiveren Grade als in den bisher besprochenen Fällen eintritt, und bei welchem das Wesen dieser Verarmung, wie gleich vorweg bemerkt werden soll, in einer hochgradigen Zerstörung der Leu-

---

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. 1887. Bd. 95. III. Abthlg. S. 139.

kocyten des Blutes gelegen ist. Ich schlage vor diese Form der Leukocytenverarmung im Blute als Leukolyse zu bezeichnen. Ob es nun bei jeder Form von Leukocytenverarmung, namentlich bei den am Menschen vorkommenden, möglich sein wird zu unterscheiden, ob es sich um eine Leukopenie oder um eine Leukolyse oder um eine Mischform beider handelt, muss erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.

Es sind sehr verschiedenartige Substanzen, welche beim Kaninchen in das Blut gebracht, eine sofort eintretende sehr hochgradige, in einzelnen Fällen wahrscheinlich eine totale, vorübergehende Verarmung des Blutes an Leukocyten bewirken, welche einen von der Leukopenie differenten Charakter besitzt. Es giebt gewiss noch weit mehr solcher Substanzen, als ich bisher auf diese Wirkung prüfen konnte, ich habe den Eindruck empfangen, dass diese hochgradige Verarmung des Blutes an Leukocyten sehr leicht und bei den verschiedenartigsten Eingriffen, ja sogar gelegentlich, wenn auch sehr selten, spontan eintreten kann. Von Eiweisskörpern wurden bisher untersucht, Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Nucleinsäure und Nuclein, ferner Blutegelextrakt nach HAYCRAFT<sup>1)</sup> und HEIDENHAIN,<sup>2)</sup> dessen (für die Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes) wirksames Princip nach DICKINSON<sup>3)</sup> wahrscheinlich ein der Albumosengruppe angehöriger Eiweisskörper ist, ferner wurde von den Bakterienproteinen (Alkaliproteine) das nach BUCHNER<sup>4)</sup> dargestellte Pyocyanin<sup>5)</sup> und das KOCH'sche Tuberculin,<sup>6)</sup> das nach BUCHNER<sup>7)</sup> gleichfalls dieser Gruppe zuzuzählen ist, ausserdem noch Curare, ferner Harnstoff, Harnsäure und harnsaurer Natron geprüft. Während nun der Harnstoff bezüglich der Leukocytenverminderung im Blute kein eindeutiges Resultat, gelegentlich nur geringgradige Abnahme der Leukocyten (bis zu 30 %) ergab, waren bei den übrigen Substanzen ganz constante und hochgradige Leukocytenverminderung (50—90 %) im Anschlusse an die Injection nachweisbar.

Bezüglich der einzelnen Substanzen habe ich Folgendes zu bemerken. Hemialbumose (bezogen von GRÜBLER in Leipzig) wurde, wie von BUCHNER angegeben worden war, in ca 10% Lösung angewendet, für ein mittelgrosses Kaninchen wurde 1 gr Substanz in 8—10 cmm Wasser gelöst injicirt, bei wiederholten Injectionen an dem gleichen Thiere ge-

1) Proc. of the roy. Soc. XXXVI, und Arch. f. experim. Pathol. Bd. 18.

2) PFLÜGER's Archiv f. d. ges. Physiol. 1891. Bd. 49. S. 42 f.

3) The journal of physiol. 1890. Bd. 11. S. 566 f.

4) Berlin. Klin. Wochenschr. 1890. Nr. 47.

5) Prof. POMMER hatte die Liebenswürdigkeit mir Kartoffelreinkulturen des Bacillus pyocyanus in ausgiebiger Menge zur Verfügung zu stellen, wofür ich demselben auch an dieser Stelle bestens danke.

6) Bezogen von DR. LIBBERTZ in Berlin.

7) Münch. mediz. Wochenschr. 1891. Nr. 49.

nügt für die spätern Einspritzungen zur Erreichung der Leukocytenverminderung eine weit geringere Menge der genannten Substanz, was später noch genauer zu besprechen sein wird. Auch in der concentrirteren (10%) Lösung hat die Hemialbumose auf Athmung und Kreislauf keinen wesentlichen Einfluss, abgesehen von geringgradigen Veränderungen im Anschlusse an die Injection, die für alle Substanzen in der Mehrzahl der Fälle durch die vena jugularis ext. gegen das Herz, in einzelnen Fällen jedoch auch durch die art. carotis gegen das Herz vorgenommen wurde.<sup>1)</sup>

Pepton (Pept. depur. sicc. GRÜBLER) in gleicher Menge wie Hemialbumose in das Blut gebracht, erzeugt auch bei Kaninchen eine hochgradige Blutdrucksenkung, die sich allerdings nach einiger Zeit wiederum, wenn auch nicht vollständig, zur Norm ausgleichen kann. Man kann bei Kaninchen diesen intensiven Druckabfall und die gleichzeitige Verflachung der Athmung nahezu vollständig vermeiden, wenn man nur 0.4 Pepton in 8—10 cmm Wasser zur einmaligen Injection wählt, die Wirkung auf die Leukocyten des Blutes bleibt die gleiche wie bei der 10% Lösung, während Kreislauf und Athmung nur geringgradige Veränderungen darbieten.

Pepsin (Pepsinum conc. LANGENBECK, Kopenhagen) kann gleichfalls in 10% Lösung in Anwendung kommen, da dasselbe Herz und Athmung nicht wesentlich beeinflusst; während aber Hemialbumose und wahrscheinlich auch Pepton keine wesentliche Verminderung der Erythrocytenzahl bewirkt, bringt Pepsin eine starke Lösung der rothen Blutkörperchen zu Stande, das körperchenfreie Blutserum wird deutlich roth gefärbt und spektroskopisch kann in demselben das charakteristische Absorptionsspektrum des Hämoglobin nachgewiesen werden, im Blute selbst ist eine starke Verminderung der Erythrocyten vorhanden.

Nucleinsäure und Nuclein verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Doc. Dr. H. MALFATTI,<sup>1)</sup> der mir genügende Mengen dieser Substanzen überliess. Die Nucleinsäure mit einem durchschnittlichen Gehalt an P. von 9% erwies sich im hohen Grade giftig und bewirkte bereits in Mengen unter 0,1% pro Kilo Thier rasch eintretenden Herz- und Athemtod, sie konnte daher zu den vorliegenden Versuchen nicht verwendet werden. Das Nuclein mit einem durchschnittlichen P.-Gehalt von 2% ist für das Kaninchen auch in 10% Lösung vollständig ungiftig und wird ebensogut wie die Hemialbumose vertragen. Zur Erreichung einer hochgradigen Leukocytenverminderung genügen bereits 0,15—0,2 g Nuclein für Kaninchen bis zu 1½ und 2 Kilo Gewicht.

1) Ein zuletzt von GRÜBLER bezogenes Präparat gab starke aber kurz dauernde Blutdrucksenkung; es war wahrscheinlich ein mit Pepton etwas stärker vermengtes Präparat.

2) Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chemie XVI. S. 68f. und Berichte des naturw.-mediz. Vereines in Innsbruck. XX. 1891/92.

Die genannte Menge wird in 10 ccm  $H_2O$  unter Zusatz von wenigen Tropfen  $NH_3$  einige Stunden quellen gelassen und nach vollendeter Quellung (Lösung) durch einen Wattafilter filtrirt. Es bewirkt vorübergehende Blutdrucksenkung, selten vorübergehende Athempause oder Athemverflachung, dagegen wirkt es noch intensiver lösend auf die rothen Blutkörperchen wie das Pepsin. Ob die differente Wirkung der Nucleinsäure und des Nuclein auf dem differenten Gehalte an Phosphorsäure beruht, wage ich nicht zu entscheiden.

Den Blutegelextrakt habe ich für die meisten Versuche nach den Angaben von HAYCRAFT hergestellt. Ich empfehle aber zur Extraction 0,7—1%<sub>0</sub> NaCl-Lösung zu verwenden, da bei wässriger Extraction Lösung von Erythrocyten beobachtet wurde, die bei genügendem Salzgehalte des Extractes ausblieb. Aus 10 Blutegeln gewinne ich in der Regel 20—30 ccm Extract, 8 ccm dieses Extractes, oft noch weniger, genügen bereits um hochgradige Leukocytenverminderung zu bewirken. Eine wesentliche Beeinflussung von Kreislauf und Athmung durch diesen Extract konnte ich ebenso wenig wie HAYCRAFT und HEIDENHAIN constatiren. In einem Falle habe ich die sparsamere Methode der Darstellung des Extractes nach HEIDENHAIN in Anwendung gezogen.

Bezüglich der Bakterienproteine bemerke ich, dass ich zur Darstellung des Pyocyaneusprotein mich ausschliesslich der NENCKI'schen Kalimethode, nicht des von ROEMER<sup>1)</sup> empfohlenen etwas umständlicheren Verfahrens bedient habe. 0,2—0,5 g genügen beim Kaninchen zur Erzielung einer intensiven Leukocytenverminderung. Eine Wirkung auf die Erythrocyten konnte nicht constatirt werden. Von dem KOCH'schen Tuberculin ergaben bereits 0,2 ccm in 8—10 ccm  $H_2O$  eine intensive Leukocytenverminderung. Blutdruck und Athmung zeigten nur vorübergehende und unwesentliche Veränderungen. Eine Lösung der rothen Blutkörperchen konnte beim Kaninchen durch das Tuberculin nicht nachgewiesen werden. Ich habe das besonders hervorgehoben, weil GRAMMATSCHIKOFF<sup>2)</sup> das Tuberculin allerdings bei einer wesentlich verschiedenen Untersuchungsmethode als ein Blutgift u. z. wesentlich für die rothen Blutkörperchen bei Fröschen, Katzen und Kaninchen anspricht.

Das Curare stammte von SCHUCHARDT in Görlitz und wurde in  $\frac{1}{2}$  und 1%<sub>0</sub> Lösung verwendet; 2 ccm genügten, um complete motorische Lähmung und intensive Verminderung der Leukocytenzahl zu bewirken. Die gleichzeitig eintretende Blutdrucksenkung ist meistens recht erheblich (bis auf 30—50 mm Hg), gleicht sich aber nach kurzer Zeit wieder

---

1) VIRCHOW's Archiv 1892. Bd. 128. S. 111 und Berl. Klin. Wochenschr. 1891. Nr. 51.

2) Arbeit. auf d. Gebiete d. pathol. Anatom. u. Bakteriologie, herausg. von BAUMGARTEN Bd. I. Hft. 2. 1892. S. 287. Dasselbst finden sich auch die Literaturangaben über die Wirkung des Tuberculin auf die Blutkörperchen.

nahezu vollständig aus. Eine Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen konnte nicht constatirt werden.

Der Harnstoff wurde in 1% wässriger Lösung verwendet, 8—12 ccm bringen nur gelegentlich geringgradige Abnahme der Leukocyten aber auch der Erythrocyten hervor, der Blutdruck lässt meistens, wie auch bei der Harnsäure und beim harnsauren Natron eine kurz dauernde schwache Tendenz des Ansteigens erkennen.

Harnsäure und auch harnsaurer Natron sind bekanntlich in kaltem Wasser nur in sehr geringen Mengen löslich, um nun nicht durch die Wasserwirkung gestört zu werden, habe ich die Lösung dieser beiden Substanzen stets in heisser 0,7% NaCl-Lösung vorgenommen. Die erkalteten Lösungen, die stets deutlich nachweisbare Mengen von Harnsäure enthielten, wurden zu 8—12 ccm in die Blutbahn gebracht. Da nun die Harnsäure sowohl, als auch das harnsaure Salz in der angewandten Lösung nur sehr schwer und in sehr geringer Menge löslich ist, so sind sowohl zur Erzielung der Leukocytenverminderung als auch zu der später noch zu besprechenden Steigerung der Lymphbildung nur ganz minimale Mengen dieser Substanzen erforderlich.

Controluntersuchungen mit reiner 0,7% Kochsalzlösung wurden zu wiederholten Malen vorgenommen.

Beispiele: 7./12. 89. Zählung im Carotisblute ergibt Leukocyten 9791, Erythrocyten 5,950,000 (1 : 608); 2 Min. nach Injection von 10 ccm Pepton (10%) ergibt die Zählung an der gleichen Localität Leukocyten 4412, Erythrocyten 5,380,000 (1 : 1219).

11./10. 90. Die Zählung im Carotisblut ergibt am normalen Kaninchen (3.5<sup>h</sup>):

Leukocyten	= 10150	Erythrocyten
Einkernige 31.1%	= 3157	—
Mehrkernige 68.9%	= 6993	—

Um 3.25<sup>h</sup> werden 16 ccm 1,5% NaCl-Lösung injicirt; im Carotisblut gezählt:

Leukocyten	= 10864	Erythrocyten
Einkernige 32.2%	= 3498	—
Mehrkernige 67.8%	= 7366	—

Um 3.45<sup>h</sup> Injection von 12 ccm Pepsin; nach 3' im Carotisblut gezählt:

Leukocyten	= 1750	Erythrocyten
Einkernige 70.4%	= 1233	—
Mehrkernige 29.6%	= 517	—

22./11. 90. Zählung im Carotisblut am normalen Kaninchen (9.55<sup>h</sup>):

Leukocyten	= 10397	Erythrocyten
Einkernige 43.2%	= 4492	5,670,000
Mehrkernige 56.8%	= 5905	1 : 546

10.24<sup>h</sup> Injection vom 8 ccm Blutegeleextrakt, 10.28<sup>h</sup> Zählung im Carotisblute:

Leukocyten	= 2955	Erythrocyten
Einkernige 91%	= 2931	5,860,000
Mehrkernige 9%	= 24	1 : 1984

9./11. 91. Kaninchen, im Blute einer Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 12495	Erythrocyten
Einkernige 33.8%	= 4224	6,230,000
Mehrkernige 66.2%	= 8271	1 : 499

Injection von 1 g Hemialbumose. 2 Min. später Zählung in einer Hautvene am Halse:

Leukocyten	= 3275	Erythrocyten
Einkernige 69.1%	= 2263	6,410,000
Mehrkernige 39.9%	= 1012	1 : 1958

17./12. 91. Im Blute einer Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 11156	Erythrocyten
Einkernige 50%	= 5578	8,828,000
Mehrkernige 50%	= 5578	1 : 792

5 Min. nach Injection von 0,5 Pyocyaneusprotein Zählung in einer Hautvene am Halse:

Leukocyten	= 1515	Erythrocyten
Einkernige 98%	= 1485	6,140,000
Mehrkernige 2%	= 30	1 : 4053

17./2. 92. Zählung im Carotisblute 9 Min. nach dem Aufspannen:

Leukocyten	= 6559	Erythrocyten
Einkernige 61%	= 4300	9,020,000
Mehrkernige 39%	= 2259	1 : 1370

2 Min. nach Injection von 2 ccm  $\frac{1}{2}$ % Curarelösung Zählung in einer Hautvene am Halse:

Leukocyten	= 2592	Erythrocyten
Einkernige 86%	= 2230	8,560,000
Mehrkernige 14%	= 362	1 : 3303

29./2. 92. Zählung im Blute einer kleinen Halsvene, 10' nach dem Aufspannen:

Leukocyten	= 13824	Erythrocyten
Einkernige 52.4%	= 7243	7,490,000
Mehrkernige 47.6%	= 6581	1 : 542

Injection von 1 g Pepton, Zählung 5 Min. später im Venenblute:

Leukocyten	= 3142	Erythrocyten
Einkernige 77%	= 2419	6,290,000
Mehrkernige 23%	= 723	1 : 2002

12./3. 92. Zählung im Venenblute (v. jug. ext. d.), 10 Min. nach dem Aufspannen:

Leukocyten	= 7956	Erythrocyten
Einkernige 69.8%	= 5474	8,670,000
Mehrkernige 31.2%	= 2482	1 : 1090

Injection von 8 ccm NaCl 1%. Zählung 13 Min. später im Venenblute:

Leukocyten	= 6423	Erythrocyten
Einkernige 85%	= 5460	7,260,000
Mehrkernige 15%	= 963	1 : 1130

1 Stunde nach der ersten Injection werden neuerdings 8 ccm NaCl 1% injicirt. 10 Min. später im Venenblute:

Leukocyten	= 5186	Erythrocyten
Einkernige 70.3%	= 3637	—
Mehrkernige 29.7%	= 1449	—

15./3. 92. Zählung im Venenblute: 1)

Leukocyten	= 7072	Erythrocyten
Einkernige 53.4%	= 3777	7,080,000
Mehrkernige 46.6%	= 3295	1 : 1002

10.9<sup>h</sup> Injection von 10 ccm NaCl 1,5%. 10.15<sup>h</sup> enthält das Venenblut:

Leukocyten	= 5709	Erythrocyten
Einkernige 64.6%	= 2118	7,020,000
Mehrkernige 45.4%	= 2591	1 : 1230

21./3. 92. Im Blute einer Halsvene gezählt:

Leukocyten	= 13436	Erythrocyten
Einkernige 50%	= 6718	7,460,000
Mehrkernige 50%	= 6718	1 : 556

10.15<sup>h</sup> Injection von 14 ccm Natr. uric.

10.30<sup>h</sup> Zählung in einer kleinen Hautvene am Halse:

Leukocyten	= 4361	Erythrocyten
Einkernige 89%	= 3882	5,650,000
Mehrkernige 11%	= 479	1 : 1296

23.3. 92. Im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 9934	Erythrocyten
Einkernige 76%	= 7948	6,420,000
Mehrkernige 24%	= 1986	1 : 647

10.19<sup>h</sup> Injection von 14 ccm Harnsäure in 1,5% NaCl.

10.31<sup>h</sup>. Im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 6895	Erythrocyten
Einkernige 41.6%	= 2868	4,780,000
Mehrkernige 58.4%	= 4027	1 : 694

1) Wo keine nähere Ortsangabe gemacht ist, handelt es sich um das Blut kleiner Halsvenen.

12./4. 92. Im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 5615	Erythrocyten
Einkernige 61%	= 3425	7,020,000
Mehrkernige 39%	= 2191	1 : 1250

10.32<sup>h</sup> Injection von ca. 0,4 Nuclein.

10.35<sup>h</sup> Zählung im Venenblute:

Leukocyten	= 927	Erythrocyten
Einkernige 90%	= 835	4,860,000
Mehrkernige 10%	= 92	1 : 5244

30./4. 92. Im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 13082	Erythrocyten
Einkernige 72.6%	= 9488	6,120,000
Mehrkernige 27.4%	= 3594	1 : 469

10.45<sup>h</sup> Injection von 0,2 Tuberculin.

10.47<sup>h</sup> Im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 4242	Erythrocyten
Einkernige 80%	= 3394	5,840,000
Mehrkernige 20%	= 848	1 : 1377

6./5. 92. Im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 6845	Erythrocyten
Einkernige 40.9%	= 2799	5,180,000
Mehrkernige 59.1%	= 4046	1 : 757

11.16<sup>h</sup> Injection von 12 ccm Natr. uric.

11.25<sup>h</sup> enthält das Venenblut:

Leukocyten	= 1356	Erythrocyten
Einkernige 50%	= 678	4,020,000
Mehrkernige 50%	= 678	1 : 2958

19./5. 92. Im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 11499	Erythrocyten
Einkernige 45%	= 5174	—
Mehrkernige 55%	= 6325	—

10.13<sup>h</sup> Injection von 12 ccm Harnsäurelösung.

10.15<sup>h</sup> werden im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 6693	Erythrocyten
Einkernige 43%	= 2877	—
Mehrkernige 57%	= 3816	—

2./6. 92. Im Venenblute gezählt (8.46<sup>h</sup>):

Leucocyten	= 9816	Erythrocyten
Einkernige 50%	= 4908	5,560,000
Mehrkernige 50%	= 4908	1 : 567

Um 10.2<sup>h</sup> ohne jeden Eingriff im Venenblute gezählt:

Leukocyten	= 2652	Erythrocyten
Einkernige 76%	= 2039	5,070,000
Mehrkernige 24%	= 613	1:1910

Weitere Zahlenangaben über diese auffällige Verminderung der Leukocyten im Blute finden sich noch in den am Schlusse angefügten Versuchstabellen. Als ein wesentliches Kennzeichen dieser Form der Leukocytenverminderung muss das unmittelbar im Anschluss an den vorgenommenen Eingriff erfolgende Auftreten derselben bezeichnet werden, wodurch sie sich bereits bedeutsam von der durch die Abkühlung bedingten Leukopenie unterscheidet, bei welcher doch in der Regel eine gewisse Zeit erforderlich ist, ehe dieselbe eintritt. Ausserdem ist die Leukocytenverminderung in diesen Fällen, die Leukolyse, in der Regel bedeutend intensiver als in den früher besprochenen Formen der Leukopenie. In dieser Beziehung sind jedoch durchaus nicht alle bis jetzt daraufhin geprüften Substanzen gleichwerthig, die untersuchten Eiweisskörper mit Einschluss der Bakterienproteine wirken auf jeden Fall weit mächtiger als das Curare, Harnsäure und harnsaurer Natron. Ein so tiefer Stand der Leukocytenzahl, wie er für die erstern bereits angeführt wurde und wie er für besondere Verhältnisse noch in weit stärkerem Grade anzuführen sein wird, kommt bei Anwendung der letzteren Substanzen niemals zur Beobachtung.

Für die Auffassung dieser Form der Leukocytenverminderung ist der plötzliche Eintritt derselben gewiss sehr beachtenswerth. Man wird schon mit Rücksicht darauf an eine Leukocytenverminderung durch verminderte Leukocytenzufuhr aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute nicht denken können. Am nächsten liegt es wohl, an eine durch die in das Blut gebrachten Substanzen bedingte Zerstörung eines grossen Theiles der Leukocyten im Blute zu denken und der Umstand, dass einzelne dieser Substanzen auch die rothen Blutkörperchen zweifellos zu zerstören im Stande sind, ist gewiss geeignet diese Auffassung zu stützen. Nichtsdestoweniger habe ich doch versucht noch weitere Anhaltspunkte für die soeben ausgesprochene Vermuthung zu erhalten.

Nimmt man eine Zerstörung der Leukocyten im Blute durch die eingeführten Substanzen als wahrscheinlich an, so müsste von der eben erörterten Annahme aus nach der Injection auch in allen übrigen Gefässprovinzen des Körpers (ausser dem bis jetzt darauf hin untersuchten) eine hochgradige Leukocytenverminderung nachgewiesen werden können. Die auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen haben diese Voraussetzung auch bestätigt. Ob die Injection der betreffenden Substanz durch eine Vene oder durch eine Arterie gegen das Herz injicirt wurde, stets konnte in allen daraufhin untersuchten Fällen eine hochgradige und nahezu gleichmässige Leukocytenverminderung im gesammten Gefässsystem nachgewiesen werden. Gezählt wurde in diesen Fällen das Blut aus der

Ohrarterie, art. carotis externa und interna, art. subclavia, Aorta descendens, art. renalis, lienalis und femoralis, aus den Jugular- und Ohrvenen, der vena cav. sup. und inferior, der vena lienalis, renalis und femoralis. Die in den einzelnen Gefässbezirken nachweisbaren Differenzen konnten im wesentlichen durch die Beziehung derselben zu den Blutzellen bildenden Organen erklärt werden; ich komme auf diese Differenzen später nochmals zurück.

Ferner war das Augenmerk auf die der supponirten Zerstörung entgangenen Leukocyten, auf den Leukocytenrest zu richten, der nach der Injection der Substanzen im Blute nachweisbar blieb. Es lag wohl die Vermuthung am nächsten, dass nur ein Theil der im Blute enthaltenen Leukocyten zerstört wurde, ein anderer aber erhalten blieb. Die Zählungsergebnisse der ein- und mehrkernigen Leukocyten, nach der Injection, schienen ja geradezu auf diese Vermuthung hinzuweisen, da nach der Injection vorwiegend einkernige Leukocyten im Blute nachweisbar waren. Diese hätten also als die resistenteren angesprochen werden müssen, so dass ein grösserer Theil derselben dem Eingriffe zu widerstehen vermochte, eine Hypothese, die mit dem Umstande, dass gerade diese Formen der Leukocyten den Jugendformen derselben mit grosser Wahrscheinlichkeit entsprechen, so wie mit gewissen bereits von A. SCHMIDT und seinen Schülern, namentlich von RAUSCHENBACH, gemachten Erfahrungen, in Einklang zu stehen schien. Thatsächlich war ich auch längere Zeit in dieser Auffassung befangen, sie vermochte aber einer genauern Prüfung für alle Fälle nicht Stand zu halten.

Wenn man den Versuch in der Weise einrichtet, dass sofort nach vollendeter Injection eine Zählung im Venenblute vorgenommen wird,<sup>1)</sup> ohne länger als einige Sekunden zwischen dem Ende der Injection und der Blutentnahme behufs Zählung verstreichen zu lassen, so kann man sich oft davon überzeugen, dass kaum einige hundert Leukocyten im cmm nachweisbar sind, es werden also Leukocytenwerthe gefunden, die weit tiefer als die in den vorausgehenden Beispielen erwähnten sind. 1—2 Minuten nach vollendeter Injection ist dieser tiefe Stand der Leukocyten nicht mehr nachzuweisen, und spätere Versuche werden zeigen, dass von diesem tiefsten Stande aus ein allmäliges Anwachsen der Leukocytenzahl zu beobachten ist.

7./12. 91. In dem Ohrvenenblute eines normalen Kaninchens werden gezählt:

Leukocyten	= 9143	Erythrocyten
Einkernige 64.2%	= 5869	7,050,000
Mehrkernige 35.8%	= 3274	1 : 771

1) Auf die Verhältnisse im Arterienblute komme ich später noch zurück.

Injection von 1 g Hemialbumose in die ven. jug. sin. extr. Nach 5 Sek. Zählung aus einem kl. Seitenaste der ven. subclav. dextra.

Leukocyten	= 413	Erythrocyten
Einkernige 95.3 %	= 394	6,280,000
Mehrkernige 4.7 %	= 19	1 : 15206

23./12. 91. In dem Ohrvenenblute eines normalen Kaninchens werden gezählt:

Leukocyten	= 14522	Erythrocyten
Einkernige 65 %	= 9440	7,180,000
Mehrkernige 35 %	= 5082	1 : 495

Injection von 1 g Hemialbumose in die ven. jug. sin. ext. Nach 15 Sek. Zählung aus einem kl. Seitenaste der ven. subclav. dext.

Leukocyten	= 749	Erythrocyten
Einkernige 97 %	= 727	6,022,000
Mehrkernige 3 %	= 22	1 : 8330

Dieses Versuchsergebniss, das übrigens für Curare, Harnsäure und harnsaurer Natron nicht zu erhalten ist, ist sehr wahrscheinlich dahin zu deuten, dass durch gewisse Substanzen in zahlreichen Fällen sämtliche Leukocyten des Blutes zerstört werden; durch die beständige, in vielen Fällen unmittelbar nach der Injection rasch ansteigende Nachfuhr leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute erfolgt aber rasch ein wenigstens theilweiser Ersatz der zerstörten Leukocyten, so dass es nicht gelang, den Zustand des vollständigen Fehlens der Leukocyten im Blute nachzuweisen. Dagegen kann man die Steigerung der Zufuhr der leukocytären Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute, speciell in der Lymphe durch Zählung leicht feststellen. Die Zahlenangaben hierfür sollen später beigebracht werden. Die im Blute nach der Injection nachweisbaren einkernigen Leukocyten können also in zahlreichen Fällen wahrscheinlich nicht als der Zerstörung entgangene Leukocyten, wie A. SCHMIDT und seine Schüler in analogen später noch zu erörternden Versuchen im Allgemeinen annehmen, sondern als in das Blut neu eingeschwemmte Jugendformen aus den Blutzellen bildenden Organen angesprochen werden; die wenigen mehrkernigen Formen, die man unter diesen Verhältnissen findet, dürften wahrscheinlich bereits im Blute selbst aus den einkernigen sich entwickelt haben. <sup>1)</sup> Nur durch diese Annahme ist, wie ich glaube, die Beobachtung in ungezwungener Weise deutbar, dass je rascher nach der Injection die Leukocyten im Venenblute gezählt werden, desto weniger von ihnen nachgewiesen werden können. Eine strenge Beweisführung ist allerdings für die Annahme der Zerstörung aller Leukocyten in so lange nicht möglich, als es nicht gelingt das vollständige Verschwinden der Leukocyten im Blute sicher zu stellen, was aber aus dem bereits erwähnten Grunde kaum

1) Vgl. Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien 1885. Bd. 92. III. Abth. S. 78 f.  
L ö w i t, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. 3

möglich sein dürfte. Immerhin glaube ich, dass schon die bisher angeführten Beobachtungen mit der Annahme einer hochgradigen Zerstörung von Leukocyten im Blute, einer echten Leukolyse, am besten vereinbar sind; später mitzutheilende Versuche werden noch als weitere Stütze dieser Annahme anzuführen sein.

Nicht alle der angeführten Substanzen bewirken eine gleich hochgradige Leukolyse und gewiss tritt auch nicht immer eine Zerstörung sämtlicher Leukocyten im Blute ein. Dafür spricht nicht nur der verschieden tiefe Stand der Leukocyten nach den verschiedenen Injectionen, auch das verschiedene Verhältniss der ein- und mehrkernigen Leukocyten nach der Injection deutet darauf hin.

Es kann nämlich als Regel bezeichnet werden, dass nach hochgradiger Leukolyse im Blute die einkernigen Leukocyten so an Zahl überwiegen, dass dieselben 70—90% der Gesamtzahl betragen; ich habe bereits darauf hingewiesen, dass diese Erscheinung als der Ausdruck des Nachströmens jugendlicher leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute als Ersatz für die zerstörten Leukocyten aufgefasst werden kann. Es tritt nun im Allgemeinen mit Deutlichkeit hervor, dass je tiefer der Stand der Leukocyten nach der Injection ist, desto grösser auch die Zahl der einkernigen den mehrkernigen Leukocyten gegenüber gefunden wird. Dieses Verhältniss tritt nicht mehr ein, wenn die Leukolyse etwa nur die Hälfte der vorhandenen Leukocyten betroffen hatte. Wahrscheinlich findet dann auch nur ein schwächeres Nachströmen jugendlicher leukocytärer Elemente zum Blute statt, so dass das Verhältniss der ein- und mehrkernigen Leukocyten nicht mehr in so intensiver Weise geändert wird.

Die Zurückführung der geringen Leukocytenzahl nach den erwähnten Injectionen auf eine hochgradige Zerstörung von Leukocyten im Blute bedarf nun noch mit Rücksicht auf die der Pflanzenphysiologie entlehnte Theorie des Chemotropismus (Chemotaxis) eine kurze Besprechung. Auf Grund dieser Theorie, auf deren nähere Darlegung hier nicht eingegangen werden soll, könnte die Verminderung der Leukocyten im Blute auch als negativer Chemotropismus aufgefasst werden. Man hätte sich dann vorzustellen, dass die Leukocyten, von den in das Blut gebrachten Substanzen abgestossen, aus dem Blute gleichsam geflohen wären. So wenig mir nun auch die Lehre von der Chemotaxis speciell für die Physiologie und Pathologie der Leukocyten namentlich für die durch die supponirte Anlockung von Leukocyten zum Blute hervorgerufene Vermehrung von Leukocyten im Blute gesichert zu sein scheint, so glaubte ich doch auf eine nähere Prüfung dieser Annahme eingehen zu sollen. Ich habe nun mit Rücksicht auf die supponirte Flucht der Leukocyten aus dem Blute eine grosse Anzahl von Gefässterritorien (vgl. höher oben) so rasch als möglich nach erfolgter Injection auf ihren Leukocytengehalt geprüft, aber ich konnte jene Localität nicht auffinden, wohin die Flucht

der Leukocyten erfolgt wäre. Am nächsten lag es ja, an eine Flucht in die Blutzellen bildenden Organe zu denken, ich habe mithin auch die Lymphe des truncus intestinalis, der mit dem pancreas Asellii in Verbindung steht, ferner das Milzvenen- und Arterienblut, ferner das Blut jener Knochenmarksvene im Anschlusse an die Injection geprüft, die ich bereits bei einer andern Gelegenheit<sup>1)</sup> erwähnt hatte. Niemals aber habe ich an irgend einer Localität jene Zunahme der Leukocytenzahl konstatiren können, welche auf Grund der Annahme der negativen Chemotaxis doch an gewissen Localitäten hätte erwartet werden müssen. Ich muss vielmehr betonen, dass wo immer die Verhältnisse der Leukocyten im Blute im unmittelbaren Anschlusse an die Injection geprüft wurden, stets annähernd die gleiche Verminderung derselben gefunden werden konnte. Ich halte die Annahme des negativen Chemotropismus für die angeführten Versuche durchaus nicht erwiesen, und sehe auch nicht die Möglichkeit, wie diese Annahme in exacter Weise erwiesen werden könnte.

RIEDER<sup>2)</sup> hat in einzelnen Fällen nach gewissen Eingriffen gleichfalls eine auffällige Verminderung der Leukocyten im Blute beobachtet, er lässt es aber unentschieden, ob dieselbe der Ausdruck einer ungleichmässigen (abnormen) Vertheilung der Leukocyten im Gefässsystem ist, oder ob es sich dabei um negativen Chemotropismus handelt. Was nun die erste Vermuthung von RIEDER anbelangt, so kann ich auch in RIEDER's Versuchen keinen hinlänglichen Grund für die Aufstellung derselben auffinden, auf Grund meiner eigenen Beobachtungen halte ich dieselbe für vollkommen unerwiesen, da ich die Verminderung der Leukocyten nicht nur in peripheren sondern auch in centralen Gefässbezirken, überall wo darauf hin untersucht wurde, nachweisen konnte. Bezüglich der chemotaktischen Vorgänge bei den Injectionen stellt sich RIEDER<sup>3)</sup> vor, „dass anfänglich ein grosser Theil der im Blute kreisenden Leukocyten nach dem locus laesionis angelockt wird, so dass eine gewisse Leukocytenarmuth des circulirenden Blutes eintritt, und dass nach längerer Zeitdauer die chemotaktisch wirkenden resp. Leukocyten anlockenden Reizstoffe in das Blut gelangen, wo sie zu einer Anschwemmung resp. Anlockung einer grösseren Menge von Leukocyten führen.“ Ich habe demgegenüber nur zu bemerken, dass ich diesen „locus laesionis“ bisher nicht auffinden konnte, und dass ich auch bei RIEDER keine nähere Angabe über denselben auffand.

Ich glaube daher vorläufig auf die näheren Beziehungen der uns interessirenden Erscheinung mit dem negativen Chemotropismus an dieser Stelle nicht näher eingehen zu sollen.

Die Annahme nun, dass die weissen Blutkörperchen im Blute durch

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien 1887. Bd. 95.

2) a. a. O. S. 190.

3) a. a. O. S. 183.

verschiedenartige Eingriffe leicht zerstört werden können, ist durchaus keine neue. Sie bildet ja geradezu die Grundlage der für die Blutgerinnungsfrage fundamentalen Arbeiten von A. SCHMIDT und seinen Schülern. Nahezu in allen Arbeiten SCHMIDT's und in zahlreichen unter seiner Leitung gearbeiteten Dissertationen seiner Schüler finden sich hierher gehörige Befunde mitgetheilt, auf welche aber hier im Einzelnen nicht eingegangen werden soll. Ich verweise hier nur auf die Untersuchungen von BIRK,<sup>1)</sup> BOJANUS,<sup>2)</sup> HOFFMANN,<sup>3)</sup> v. SAMSON-HIMMELSTJERNA,<sup>4)</sup> HEYL<sup>5)</sup> und GROTH,<sup>6)</sup> in welchen der zahlenmässig belegte Nachweis über den Zerfall der Leukocyten nach der Injection von Fibrin-ferment, Hämoglobin, verschiedenen Faulflüssigkeiten, Eiter, Lymphdrüsenzellen etc. bei verschiedenen Thieren erbracht wird. Insbesondere muss ich auf die Resultate von v. SAMSON-HIMMELSTJERNA aufmerksam machen, der an Hunden, an denen ich nicht zu arbeiten in der Lage war, unter anderen auch nach der Injection von Pepton und Pepsin hochgradige Verminderung der Leukocyten constatirte, und auf jene von GROTH, der nach der Injection von aufgeschwemmten Leukocyten verschiedener Provenienz bei Hunden gleichfalls hochgradige Abnahme der Leukocytenzahl, im Anschlusse daran aber ebenso wie v. SAMSON-HIMMELSTJERNA in einzelnen Versuchen hochgradige Leukocytose eintreten sah. Namentlich bei GROTH finden sich bereits sehr werthvolle Befunde über diese nachträgliche Vermehrung der Leukocyten. Es haben aber, wie es scheint, alle diese Angaben der Dorpater Schule nicht die ihnen gebührende Beachtung gefunden.

BUCHNER<sup>7)</sup> und HEIDENHAIN,<sup>8)</sup> die ja mehrfach mit den gleichen Substanzen wie ich gearbeitet haben, erwähnen die anfängliche Verminderung der Leukocytenzahl überhaupt nicht. BUCHNER hat sein Hauptaugenmerk vorzüglich auf die durch diese Substanzen bedingte Leukocytose, HEIDENHAIN hingegen vorwiegend auf die Veränderung der Lymphbildung gerichtet, welche durch diese Substanzen hervorgerufen wird. Hingegen hat RÖMER<sup>9)</sup> in seiner zuletzt erschienenen ausführlichen Publication die anfängliche Verminderung der Leukocytenmenge im Blute nach der Injection von abgetödteten Bakterien und von Bakterienextrakten

1) Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Dorpat 1880.

2) Exp. Beiträge z. Physiologie u. Pathologie des Blutes der Säugethiere. Dorpat 1881.

3) Ein Beitrag z. Physiologie und Pathologie der farblosen Blutkörperchen. Dorpat 1881.

4) Exp. Studien über das Blut in physiolog. u. patholog. Beziehung. Dorpat 1882.

5) Zählungsresultate betreffend die farblosen u. die rothen Blutkörperchen. Dorpat 1882.

6) Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. Dorpat 1884.

7) Berl. Klin. Wochenschr. 1890. Nr. 47.

8) PFLÜGER's Archiv f. d. ges. Physiol. 1891. Bd. 49.

9) VIRCHOW's Archiv 1892. Bd. 128. S. 98 f.

in das Blut von Kaninchen beschrieben, er hebt aber besonders hervor,<sup>1)</sup> dass die nach der NENCKI'schen Methode hergestellten Alkaliproteine BUCHNER's diese Verminderung der Leukocyten nicht bedingen, vielmehr von vornherein eine progressive Metamorphose der Leukocyten (Leukocytose) auslösen, eine Angabe, die ich wie auch RIEDER<sup>2)</sup> nicht zu bestätigen in der Lage bin, da ich nach der Injection von sterilisirtem Alkaliprotein des *Bac. pyocyaneus*, sowie auch nach Injection des KOCH'schen Tuberculin stets die anfängliche Abnahme der Leukocyten beobachten konnte. RÖMER lässt es unentschieden, inwieweit bei der von ihm beobachteten Verminderung der Leukocyten negative Chemotaxis betheilig ist, vermuthet aber, dass in den Bakterienextrakten Stoffe enthalten sind, die den Zerfall der weissen Blutkörperchen anregen. Eine Beziehung zwischen der anfänglichen Verminderung der Leukocyten und der nachträglich eintretenden Leukocytose findet sich bei RÖMER nirgends erwähnt.

Auch über die Einwirkung des Curare auf Leukocyten liegen bereits einzelne Angaben in der Literatur vor. DROSDOFF<sup>3)</sup> hatte bereits 1872 in einer russisch erschienenen Arbeit darauf hingewiesen, dass die Froschleukocyten in einer mit Zuhilfenahme eines Säugethierserum hergestellten gesättigten Curarelösung allmählig zerfallen. Dieser Angabe kommt wohl wegen mehrerer gegen dieselbe zu erhebenden Bedenken keine weitere Bedeutung zu. DROSDOFF giebt aber auch an, bei der Curaresirung der Frösche im strömenden Blute selbst vom zweiten Tage nach der Vergiftung angefangen allmähliges Verschwinden der Leukocyten gefunden zu haben, so dass man leukocytenfreie Thiere herstellen könne. Mit dem Wiedererscheinen der Locomotion treten auch wieder Leukocyten im Blute auf. Bei einer Nachprüfung dieser Angaben konnte TARCHANOFF<sup>4)</sup> sich von der Zerstörung der Leukocyten ausserhalb des Körpers durch Curare nicht mit Sicherheit überzeugen. Auch an curaresirten Fröschen konnte TARCHANOFF ein vollständiges Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute niemals feststellen, er giebt aber zu, dass das Blut curaresirter Frösche immer bedeutend leukocytenärmer als das unvergifteter Thiere ist, während gleichzeitig die Zahl der Erythrocyten bei den ersteren bedeutend ansteigt. Eine Zerstörung von weissen Blutkörperchen durch Curare nimmt aber TARCHANOFF nicht an, er vermuthet vielmehr, dass durch das Gift in Folge geänderter Druckverhältnisse im Capillargefässsystem eine mächtige Transsudation aus dem Blutplasma und gleichzeitig eine bedeutende Emigration von Leukocyten aus dem Blute in die Lymphe erfolgt. Die Beweise für diese Vermuthung werden wohl nicht als vollständig erbracht angesehen werden können:

1) a. a. O. S. 115.

2) a. a. O. S. 189.

3) Jahresber. v. SCHWALBE-HOFMANN 1873. I. S. 67.

4) Archives de physiol. 1875. T. II. Ser. 2. p. 33 f.

Die Veränderungen der Lymphbildung durch Curare werden später im Zusammenhange erörtert werden.

#### IV. Leukolyse und Leukocytose.

Ueber die weiteren Veränderungen der Leukocytenzahl, die sich im Blute der anfänglichen Leukolyse anschliessen, konnten die bis jetzt erwähnten Beobachtungen keinen Aufschluss gewähren. Am gefesselten Kaninchen nun verlaufen die Versuche, welche über diese Veränderungen Aufschluss gewähren sollen, im Wesentlichen folgendermassen:

18./10. 90. Um 9.46<sup>h</sup> Zählung im Carotisblute des normalen Thieres:

Leukocyten	= 12834	Erythrocyten
Einkernige 31.9%	= 4095	—
Mehrkernige 68.1%	= 8739	—

Um 10.20<sup>h</sup> Injection von 8 ccm 10% Pepsinlösung.  
10.24<sup>h</sup> Zählung im Carotisblute:

Leukocyten	= 1288	Erythrocyten
Einkernige 92.6%	= 1193	—
Mehrkernige 7.4%	= 95	—

Um 10.48<sup>h</sup> Zählung im Carotisblute:

Leukocyten	= 3131	Erythrocyten
Einkernige 88.5%	= 2770	—
Mehrkernige 11.5%	= 361	—

Um 11.21<sup>h</sup> Zählung im Carotisblute:

Leukocyten	= 3291	Erythrocyten
Einkernige 63.6%	= 2093	—
Mehrkernige 36.4%	= 1198	—

Um 11.48<sup>h</sup> Zählung im Carotisblute:

Leukocyten	= 2006	Erythrocyten
Einkernige 62.3%	= 1249	—
Mehrkernige 37.7%	= 757	—

Um 12.30<sup>h</sup> Zählung im Carotisblute:

Leukocyten	= 1223	Erythrocyten
Einkernige 69.2%	= 847	—
Mehrkernige 30.8%	= 376	—

25./10. 90. Um 9.50<sup>h</sup> werden im Jugularvenenblute gezählt:

Leukocyten	= 13820	Erythrocyten
Einkernige 26.5%	= 3663	6,250,000
Mehrkernige 73.5%	= 10157	1 : 453

10.25<sup>h</sup> Injection von 6 ccm 10% Pepsinlösung.

10.30<sup>h</sup> Zählung im Venenblute:

Leukocyten	= 3071	Erythrocyten
Einkernige 67.9%	= 2085	4,810,000
Mehrkernige 32.1%	= 986	1 : 1566

11.0<sup>h</sup> Zählung im Venenblute:

Leukocyten	= 2159	Erythrocyten
Einkernige 91.5%	= 1965	4,020,000
Mehrkernige 8.5%	= 184	1 : 1862

11.42<sup>h</sup> Zählung im Venenblute:

Leukocyten	= 3141	Erythrocyten
Einkernige 76.3%	= 2426	—
Mehrkernige 23.7%	= 715	—

12.28<sup>h</sup> Zählung im Venenblute:

Leukocyten	= 5317	Erythrocyten
Einkernige 69.4%	= 3690	4,810,000
Mehrkernige 30.6%	= 1627	1 : 905

1.15<sup>h</sup> Zählung im Venenblute:

Leukocyten	= 3141	Erythrocyten
Einkernige 70%	= 2198	5,420,000
Mehrkernige 30%	= 943	1 : 1723

22./11. 90. Um 9.55<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 10397	Erythrocyten
Einkernige 43.2%	= 4492	5,670,000
Mehrkernige 56.8%	= 5905	1 : 546

10.24<sup>h</sup> Injection von 8 ccm Blutegelextrakt.

10.28<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 2955	Erythrocyten
Einkernige 91%	= 2931	5,860,000
Mehrkernige 9%	= 24	1 : 1984

11.8<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 5616	Erythrocyten
Einkernige 87.7%	= 4915	6,900,000
Mehrkernige 12.3%	= 691	1 : 1230

11.50<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 3368	Erythrocyten
Einkernige 60%	= 2021	671,000
Mehrkernige 40%	= 1347	1 : 1993

29./11. 90. Kleines Kaninchen von 944 g Gewicht.

10.5<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 3141	Erythrocyten
Einkernige 53%	= 1664	5,800,000
Mehrkernige 47%	= 1477	1 : 1847

10.42<sup>h</sup> Injection von 4 ccm Blutegelextrakt.

10.45<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 708	Erythrocyten
Einkernige 84.1%	= 595	—
Mehrkernige 15.9%	= 113	—

11.15<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 1078	Erythrocyten
Einkernige 75.7%	= 816	5,600,000
Mehrkernige 24.3%	= 262	1 : 5186

11.53<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 2028	Erythrocyten
Einkernige 62.7%	= 1271	6,800,000
Mehrkernige 37.3%	= 757	1 : 3353

12.28<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 990	Erythrocyten
Einkernige 83%	= 821	5,260,000
Mehrkernige 17%	= 169	1 : 5312

Um 3.10<sup>h</sup> Zählung aus dem Carotisblute:

Leukocyten	= 817	Erythrocyten
Einkernige 48.6%	= 397	5,150,000
Mehrkernige 51.4%	= 420	1 : 6308

Aus diesen Beispielen, welche in den Curven 1, 2, 3, 4 eine übersichtliche graphische Darstellung erfahren haben, geht hervor, dass schon kurze Zeit nach der Injection ein Wiederansteigen der Leukocytenzahl beginnt, das aber bald einem neuerlichen Absinken Platz macht. Als bemerkenswerth muss bei diesen Versuchen hervorgehoben werden, was ja auch bei den früheren Versuchen über Leukolyse hervortrat, dass schon unmittelbar nach der Injection die Zahl der einkernigen Leukocyten eine relativ hohe ist, und dass auch im weitem Verlaufe der Versuche der Stand der einkernigen Leukocyten in der Regel höher ist, als jener der mehrkernigen. Wenn es nun auch auf Grund dieses Befundes nicht statthaft ist, einen sichern Schluss auf den Wiederersatz der im Blute zerstörten Leukocyten zu ziehen, so wird derselbe bei der Beantwortung dieser Frage doch immerhin zu beachten sein. Vergleicht man die Curven der Leukocyten in toto mit jenen der ein- und mehrkernigen Leukocyten in den einzelnen Versuchen, so treten gewisse Verschiedenheiten hervor. In den Curven 2 und 4 erfolgt das Absinken und Ansteigen der drei einzelnen Curvenlinien nahezu gleichmässig, oder doch nahezu

gleichsinnig; in den Curven 1 und 3 ist das nicht der Fall. Die Curvenlinien der Leukocyten in toto und der einkernigen Leukocyten zeigen auch hier ein im Wesentlichen gleichsinniges Verhalten, während die Curvenlinien der mehrkernigen Leukocyten zu einer Zeit noch im Ansteigen begriffen sind, da die beiden andern Curvenlinien bereits absinken. Ein solches Verhalten ist mir noch öfter begegnet. Ein bestimmter Schluss auf den Wiederersatz der Leukocyten im Allgemeinen kann meines Erachtens nach auch aus dem soeben erwähnten Umstande nicht gezogen werden. Von der Annahme einer Umwandlung einkerniger in mehrkernige Leukocyten ausgehend, könnte dieses Verhalten dahin gedeutet werden, dass eine solche auch bei geringer Zufuhr einkerniger Formen zum Blute stattfinden kann, dass diese Umwandlung sich aber wahrscheinlich wegen der ungenügenden Zufuhr der einkernigen Formen nicht in dem Masse vollzieht, dass daraus ein Ansteigen der Leukocyten in toto resultirt. Es könnte aber allerdings dieses Verhältniss für sich allein auch durch eine von den einkernigen Leukocyten unabhängige Neubildung der mehrkernigen (ARNOLD) zu erklären versucht werden, die nicht in dem Masse erfolgt, um eine Vermehrung der Leukocyten in toto zu bewirken. Das wichtigste Resultat der soeben erwähnten Versuche am gefesselten Kaninchen scheint mir darin zu liegen, dass nach hochgradiger Leukolyse ein Wiederersatz der Leukocyten im Blute bei gleichzeitig relativ und absolut hohem Stande der einkernigen Leukocyten beginnt, der aber wahrscheinlich wegen ungünstiger Bedingungen ein unvollständiger bleibt.

Um nun günstigere Bedingungen für den Wiederersatz der durch die Injection zerstörten Leukocyten zu schaffen, wurde eine grosse Reihe von diesbezüglichen Beobachtungen an ungefesselten Thieren in analoger Weise wie von BUCHNER, RÖMER und RIEDER angestellt. Ich habe aber die Injection der betreffenden Substanz niemals durch Einstich in eine uneröffnete Ohrvene, sondern stets in die eröffnete vena jugularis externa oder interna, ab und zu auch durch die Femoralarterie oder Vene vorgenommen; auf diesen Umstand dürfte, wie später noch auseinanderzusetzen sein wird, der etwas geringere Grad von Leukocytose zurückzuführen sein, der in meinen Versuchen gegenüber jenen von BUCHNER, RÖMER und RIEDER vorhanden war. Nach jeder Injection habe ich mich durch Zählung von dem unmittelbaren Effekt auf die körperlichen Elemente des Blutes überzeugt, was von den eben genannten Autoren verabsäumt worden war. Durch passende Einrichtung der Versuche konnte ich an demselben Thiere die Injection 10—12 mal wiederholen. Durch streng antiseptisches Operationsverfahren habe ich die Wundeiterung vollständig vermeiden können. Darauf ist sorgfältig zu achten, da die Wundeiterung schon an und für sich Leukocytose im Blute verursachen kann. Ausser strenger Reinhaltung der Instrumente, Desinfection der Wunde mit 0,5 % Carbolsäure halte ich den Verschluss der gut genähten Hautwunde mit Collodium für sehr vortheilhaft; dadurch

wird, wie es scheint, ein vollständiger Occlusivverband geschaffen, unter welchem eine Eiterung nicht eintritt. Ich verfähre für diese Versuche derart, dass ich zunächst die Zählung im arteriellen oder venösen Ohrblut des ungefesselten Thieres vornehme und unmittelbar nach der Injection entweder noch im gefesselten oder bereits im ungefesselten Zustand die Zählung wiederhole, dann bleibt das Thier meistens durch 24 Stunden sich selbst überlassen, worauf der Versuch neuerdings beginnen kann. Ich theile hier der Raumersparniss halber nur solche Versuche mit, bei welchen die Injection mehreremale an dem gleichen Thiere wiederholt wurde; zu solchen Injectionen verwendete ich meistens Hemialbumose, da die Kaninchen dieselbe sehr gut vertragen.

Beispiele: A. 20./10. 91. Zählung aus einem kleinen arter. Ohrgefäße:

Leukocyten	= 8318	Erythrocyten
Einkernige 45.7 %	= 3801	4,990,000
Mehrkernig 54.3 %	= 4517	1 : 599

1. Injection von 1 g Hemialbumose durch die vena jug. externa gegen das Herz. Unmittelbar darauf Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 1640	Erythrocyten
Einkernige 79 %	= 1296	4,480,000
Mehrkernige 21 %	= 344	1 : 2732

21./10. 91. Zählung im Ohrarterienblute:

Leukocyten	= 21811	Erythrocyten
Einkernige 38.2 %	= 8331	6,540,000
Mehrkernige 61.8 %	= 13480	1 : 299

2. Injection von  $\frac{1}{2}$  g Hemialbumose in gleicher Weise. Zählung 10 Min. später:

Leukocyten	= 6846	Erythrocyten
Einkernige 76.4 %	= 5231	6,230,000
Mehrkernige 23.6 %	= 1615	1 : 910

22./10. Zählung in einer kleinen Ohrvene:

Leukocyten	= 11989	Erythrocyten
Einkernige 39.2 %	= 4520	5,440,000
Mehrkernige 60.8 %	= 7469	1 : 450

3. Injection von 1 g Hemialbumose, 7 Min. später Zählung in einer kleinen Halsvene:

Leukocyten	= 3839	Erythrocyten
Einkernige 84 %	= 3225	5,200,000
Mehrkernige 16 %	= 614	1 : 1355

## 23./10. Zählung in einer Ohrvene;

Leukocyten	= 14429	Erythrocyten
Einkernige 33.7 %	= 4862	6,840,000
Mehrkernige 66.3 %	= 9567	1 : 476

## 4. Injection von 1 g Hemialbumose, 5 Min, später Zählung in einer kleinen Halsvene:

Leukocyten	= 2316	Erythrocyten
Einkernige 83 %	= 1923	6,240,000
Mehrkernige 17 %	= 393	1 : 2694

## 24./10. Zählung aus einer Ohrvene :

Leukocyten	= 43735	Erythrocyten
Einkernige 13 %	= 5685	6,120,000
Mehrkernige 87 %	= 38050	1 : 139

## B. 26./10. 91. Zählung aus einer Ohrvene :

Leukocyten	= 7333	Erythrocyten
Einkernige 38.3 %	= 2808	5,654,000
Mehrkernige 61.7 %	= 4525	1 : 769

## 1. Injection von 12 ccm 1% NaCl-Lösung, 5 Min. später Zählung in einer kleinen Halsvene :

Leukocyten	= 6825	Erythrocyten
Einkernige 39.8 %	= 2745	5,820,000
Mehrkernige 60.2 %	= 4150	1 : 845

## 27./10. Zählung aus einer Ohrvene :

Leukocyten	= 8042	Erythrocyten
Einkernige 40.1 %	= 3225	6,120,000
Mehrkernige 59.9 %	= 4817	1 : 761

## 2. Injection von 1 g Hemialbumose, 15 Min. später Zählung in einer Ohrvene :

Leukocyten	= 4866	Erythrocyten
Einkernige 51.5 %	= 2505	—
Mehrkernige 48.5 %	= 2361	—

## 28./10. Zählung aus einer Ohrvene:

Leukocyten	= 15036	Erythrocyten
Einkernige 32.5 %	= 4886	—
Mehrkernige 67.5 %	= 10150	—

## 3. Injection von 1 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Halsvene :

Leukocyten	= 1988	Erythrocyten
Einkernige 90 %	= 1789	—
Mehrkernige 10 %	= 199	—

## 29./10. Zählung aus einer Ohrvene:

Leukocyten	= 27167	Erythrocyten
Einkernige 37.2%	= 10109	6,925,000
Mehrkernige 62.8%	= 17058	1 : 256

## 4. Injection von 1 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 4287	Erythrocyten
Einkernige 84%	= 3601	6,280,000
Mehrkernige 16%	= 686	1 : 1465

## 30./10. Zählung in einer Ohrarterie:

Leukocyten	= 22040	Erythrocyten
Einkernige 37.7%	= 8420	6,825,000
Mehrkernige 62.3%	= 13620	1 : 310

## 5. Injection von 0,75 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 6710	Erythrocyten
Einkernige 75%	= 5033	6,556,000
Mehrkernige 25%	= 1677	1 : 978

## 31./10. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 18563	Erythrocyten
Einkernige 33.7%	= 6254	5,825,000
Mehrkernige 66.3%	= 12309	1 : 314

## 6. Injection von 1 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 3711	Erythrocyten
Einkernige 90.4%	= 3354	6,280,000
Mehrkernige 9.6%	= 357	1 : 1691

## 1./11. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 16729	Erythrocyten
Einkernige 36.5%	= 6107	6,560,000
Mehrkernige 64.5%	= 10622	1 : 393

## 7. Injection von 0,5 g Hemialbumose, 6 Min. später Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 4976	Erythrocyten
Einkernige 73.1%	= 3638	6,120,000
Mehrkernige 26.9%	= 1338	1 : 1230

## 2./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 21688	Erythrocyten
Einkernige 45.3%	= 9820	6,650,000
Mehrkernige 54.7%	= 11858	1 : 307

8. Injection von 0,5 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 5657	Erythrocyten
Einkernige 63 %	= 3618	5,940,000
Mehrkernige 37 %	= 2039	1 : 1050

3./11. Zählung in einer Ohrarterie:

Leukocyten	= 18639	Erythrocyten
Einkernige 28.6 %	= 5331	5,840,000
Mehrkernige 71.4 %	= 13308	1 : 314

Keine Injection.

4./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 10165	Erythrocyten
Einkernige 35.6 %	= 3616	5,812,000
Mehrkernige 64.4 %	= 6549	1 : 573

9. Injection 1 g Hemialbumose, 7 Min. später Zählung aus der vena femoral.

Leukocyten	= 1549	Erythrocyten
Einkernige 86 %	= 1312	—
Mehrkernige 14 %	= 237	—

5./11. Zählung aus der Ohrarterie:

Leukocyten	= 20087	Erythrocyten
Einkernige 42.6 %	= 8557	6,120,000
Mehrkernige 57.4 %	= 11530	1 : 305

10. Injection von  $\frac{1}{2}$  g Hemialbumose, 8 Min. später Zählung aus der Femoralvene:

Leukocyten	= 4909	Erythrocyten
Einkernige 71.6 %	= 3519	4,580,000
Mehrkernige 28.4 %	= 1390	1 : 1137

6./11. Zählung aus einer Ohrvene:

Leukocyten	= 9809	Erythrocyten
Einkernige 47.2 %	= 4630	5,526,000
Mehrkernige 52.8 %	= 5179	1 : 564

11. Injection von 1 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer kleinen Halsvene:

Leukocyten	= 2147	Erythrocyten
Einkernige 90 %	= 1932	5,620,000
Mehrkernige 10 %	= 215	1 : 2618

7./11. Zählung aus einer Ohrvene:

Leukocyten	= 9741	Erythrocyten
Einkernige 41.9 %	= 4082	4,720,000
Mehrkernige 58.1 %	= 5659	1 : 485

## C. 9./11. 91. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 13285	Erythrocyten
Einkernige 55.9%	= 7427	8,120,000
Mehrkernige 44.1%	= 5858	1 : 612

1. Injection von 0,5 g Hemialbumose. Nach 10 Min. in einer Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 12234	Erythrocyten
Einkernige 50.9%	= 6230	8,020,000
Mehrkernige 49.1%	= 6004	1 : 841

## 10./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 12495	Erythrocyten
Einkernige 33.8%	= 4224	6,230,000
Mehrkernige 66.2%	= 8271	1 : 499

2. Injection von 1 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 3275	Erythrocyten
Einkernige 69.1%	= 2263	6,410,000
Mehrkernige 30.9%	= 1012	1 : 1958

## 11./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 15945	Erythrocyten
Einkernige 42.3%	= 6745	8,050,000
Mehrkernige 57.7%	= 11200	1 : 506

3. Injection von 0,75 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Hautvene am Halse:

Leukocyten	= 6146	Erythrocyten
Einkernige 67.2%	= 4131	7,140,000
Mehrkernige 32.8%	= 2015	1 : 1162

## 12./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 11332	Erythrocyten
Einkernige 56.4%	= 6392	8,250,000
Mehrkernige 43.6%	= 4940	1 : 729

4. Injection von 1 g Hemialbumose, 6 Min. später Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 3545	Erythrocyten
Einkernige 84%	= 2978	6,480,000
Mehrkernige 16%	= 567	1 : 1829

## 13./11. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 17520	Erythrocyten
Einkernige 48.1%	= 8428	7,820,000
Mehrkernige 51.9%	= 9092	1 : 446

5. Injection von 1 g Hemialbumose, 7 Min. später Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 4783	Erythrocyten
Einkernige 82 %	= 3912	6,150,000
Mehrkernige 18 %	= 871	1 : 1287

14./11. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 21189	Erythrocyten
Einkernige 46.4 %	= 9832	7,240,000
Mehrkernige 53.6 %	= 11357	1 : 342

6. Injection von 0,5 g Hemialbumose, 4 Min. später Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 6359	Erythrocyten
Einkernige 83 %	= 5278	6,120,000
Mehrkernige 17 %	= 1081	1 : 963

15./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 21729	Erythrocyten
Einkernige 44.5 %	= 9667	6,050,000
Mehrkernige 55.5 %	= 12062	1 : 279

7. Injection von 0,5 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 6473	Erythrocyten
Einkernige 91 %	= 5880	6,125,000
Mehrkernige 9 %	= 593	1 : 930

16./11. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 37741	Erythrocyten
Einkernige 45.3 %	= 17097	6,950,000
Mehrkernige 54.7 %	= 20644	1 : 185

8. Injection von 0,5 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 6197	Erythrocyten
Einkernige 82 %	= 5081	5,120,000
Mehrkernige 18 %	= 1116	1 : 827

17./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 28135	Erythrocyten
Einkernige 38.1 %	= 10720	6,560,000
Mehrkernige 61.9 %	= 17415	1 : 230

9. Injection von 0,25 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 3730	Erythrocyten
Einkernige 67.4 %	= 2514	4,540,000
Mehrkernige 32.6 %	= 1216	1 : 1219

## 18./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 36647	Erythrocyten
Einkernige 32 %	= 11727	6,420,000
Mehrkernige 68 %	= 24920	1 : 176

## 10. Injection von 8 ccm NaCl 1,5%, 5 Min. später Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 9842	Erythrocyten
Einkernige 45.9 %	= 4518	5,040,000
Mehrkernige 54.1 %	= 5324	1 : 513

## Nach 15 Min. 11. Injection von 8 ccm NaCl 1,5%, 5 Min. später Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 3907	Erythrocyten
Einkernige 38.3 %	= 1497	5,140,000
Mehrkernige 61.7 %	= 2410	1 : 1319

## 19./11. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 19905	Erythrocyten
Einkernige 26.6 %	= 5295	6,680,000
Mehrkernige 73.4 %	= 14610	1 : 336

## D. 24./11. 91. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 11096	Erythrocyten
Einkernige 45.7 %	= 5071	9,250,000
Mehrkernige 54.3 %	= 6025	1 : 834

## 1. Injection von 1 g Hemialbumose:

Leukocyten	= 4909	Erythrocyten
Einkernige 61.4 %	= 3015	—
Mehrkernige 38.6 %	= 1894	—

## 25./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 22209	Erythrocyten
Einkernige 32.8 %	= 7285	9,620,000
Mehrkernige 67.2 %	= 14924	1 : 434

## 2. Injection von 0,5 g Hemialbumose, 5 Min. später Zählung aus einer kleinen (Muskel-)Arterie am Halse.

Leukocyten	= 6903	Erythrocyten
Einkernige 62.7 %	= 4328	6,240,000
Mehrkernige 37.3 %	= 2575	1 : 905

## 26./11. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 20466	Erythrocyten
Einkernige 42.9 %	= 8580	7,480,000
Mehrkernige 57.1 %	= 11886	1 : 362

## 3. Injection von 8 ccm 1,5% NaCl:

Leukocyten	= 11231	Erythrocyten
Einkernige 48%	= 5390	6,080,000
Mehrkernige 52%	= 5841	1 : 542

## 27./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 21107	Erythrocyten
Einkernige 53.6%	= 11367	6,540,000
Mehrkernige 46.4%	= 9840	1 : 309

## 4. Injection von 12 ccm NaCl 1,5%:

Leukocyten	= 10045	Erythrocyten
Einkernige 58.4%	= 5861	5,870,000
Mehrkernige 41.6%	= 4174	1 : 585

## 28./11. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 20878	Erythrocyten
Einkernige 39.1%	= 8163	6,450,000
Mehrkernige 60.9%	= 12715	1 : 309

## 5. Injection von 16 ccm NaCl 1,5%:

Leukocyten	= 12334	Erythrocyten
Einkernige 36.1%	= 4453	6,325,000
Mehrkernige 63.9%	= 7881	1 : 513

## 29./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 27327	Erythrocyten
Einkernige 33.4%	= 9128	5,980,000
Mehrkernige 66.6%	= 18199	1 : 220

## 6. Injection von 16 ccm NaCl 1,5%:

Leukocyten	= 13580	Erythrocyten
Einkernige 40.2%	= 5460	6,120,000
Mehrkernige 59.8%	= 8120	1 : 450

## 30./11. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 10042	Erythrocyten
Einkernige 37.1%	= 3725	6,025,000
Mehrkernige 62.9%	= 6317	1 : 600

## 7. Injection von 0,5 Hemialbumose:

Leukocyten	= 2737	Erythrocyten
Einkernige 76%	= 2080	5,560,000
Mehrkernige 24%	= 657	1 : 2032

## 1./12. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 13183	Erythrocyten
Einkernige 53.9%	= 7105	5,420,000
Mehrkernige 46.1%	= 6077	1 : 412

## 8. Injection von 0,25 g Hemialbumose:

Leukocyten	= 4370	Erythrocyten
Einkernige 70%	= 3059	5,645,000
Mehrkernige 30%	= 1311	1 : 1292

## 2./12. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 13420	Erythrocyten
Einkernige 57.8 %	= 7767	5,825,000
Mehrkernige 42.2 %	= 5663	1 : 435

Keine Injection.

## 3./12. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 8318	Erythrocyten
Einkernige 51.8 %	= 4208	6,850,000
Mehrkernige 48.2 %	= 4110	1 : 824

## 9. Injection von 0,5 g Hemialbumose:

Leukocyten	= 2770	Erythrocyten
Einkernige 70.5 %	= 1952	5,945,000
Mehrkernige 29.5 %	= 818	1 : 2148

## 4./12. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 25871	Erythrocyten
Einkernige 37.8 %	= 9780	5,870,000
Mehrkernige 62.2 %	= 16091	1 : 228

## 10. Injection von 0,25 g Hemialbumose:

Leukocyten	= 2753	Erythrocyten
Einkernige 51.6 %	= 1420	5,000,000
Mehrkernige 48.4 %	= 1333	1 : 1817

## 5./12. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 15853	Erythrocyten
Einkernige 37.6 %	= 5999	5,840,000
Mehrkernige 62.4 %	= 9854	1 : 369

## 11. Injection von 0,5 g Hemialbumose:

Leukocyten	= 3528	Erythrocyten
Einkernige 59.7 %	= 2107	4,720,000
Mehrkernige 40.3 %	= 1421	1 : 1339

## 6./12. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 13083	Erythrocyten
Einkernige 37.1 %	= 4850	5,490,000
Mehrkernige 62.9 %	= 8233	1 : 420

## E. 17./12. 91. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 11156	Erythrocyten
Einkernige 50 %	= 5578	8,828,000
Mehrkernige 50 %	= 5578	1 : 792

## 1. Injection 0,4 g Pyocyaneusprotein:

Leukocyten	= 1515	Erythrocyten
Einkernige 98 %	= 1485	6,140,000
Mehrkernige 2 %	= 30	1 : 4053

## 18./12. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 38625	Erythrocyten
Einkernige 30.4 %	= 11742	7,256,000
Mehrkernige 69.6 %	= 26683	1 : 188

## 2. Injection 0,4 g Pyocyaneusprotein:

Leukocyten	= 4749	Erythrocyten
Einkernige 60.2 %	= 2858	7,320,000
Mehrkernige 39.8 %	= 1891	1 : 1542

## 19./12. Zählung in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 26469	Erythrocyten
Einkernige 37.2 %	= 9846	8,460,000
Mehrkernige 62.8 %	= 16623	1 : 320

Nach dem Aufspannen des Thieres wird neuerdings gezählt:

Leukocyten	= 11483	Es sind also jetzt
Einkernige 37.1 %	= 4260	14986 Leukocyten
Mehrkernige 62.9 %	= 7223	weniger vorhanden.

## 3. Injection von 0,3 g Pyocyaneusprotein:

Leukocyten	= 7114	Erythrocyten
Einkernige 62.1 %	= 4417	7,080,000
Mehrkernige 37.9 %	= 2697	1 : 996

## 20./12. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 1 319	Erythrocyten
Einkernige 44.7 %	= 5953	6,840,000
Mehrkernige 55.3 %	= 7366	1 : 514

## 4. Injection von 0,4 Pyocyaneusprotein:

Leukocyten	= 4126	Erythrocyten
Einkernige 77 %	= 3177	6,520,000
Mehrkernige 23 %	= 949	1 : 1581

## 21./12. Zählung in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 44460	Erythrocyten
Einkernige 35.2 %	= 15649	6,720,000
Mehrkernige 64.8 %	= 28811	1 : 152

Analoge Versuche wurden noch mit Nuclein und Pepton ausgeführt, da sie jedoch keine wesentlich neuen Gesichtspunkte lieferten, so soll auf dieselben hier nicht weiter eingegangen werden. Das wesentliche Resultat aller dieser Beobachtungen ist darin gelegen, dass es gelingt durch eine Reihe von Substanzen eine hochgradige, wenn auch nur vorübergehende Vermehrung der Leukocyten im Blute (Leukocytose) zu erzeugen, wobei aber, was bisher keine Beachtung gefunden hatte, der Vermehrung der Leukocyten eine entsprechende Verminderung derselben (Leukolyse) vorausgeht. Ich kann nicht umhin, gleich an dieser Stelle dem Gedanken Ausdruck zu geben, dass Leukolyse und Leukocytose zu ein-

ander in dem Verhältnisse wie Ursache und Wirkung stehen oder mit andern Worten, dass die Leukocytose Folge der vorausgegangenen Zerstörung einer grossen Anzahl von Leukocyten ist.

Ehe ich nun auf die nähere Begründung der soeben erwähnten Anschauung eingehe, sollen noch einige Einzelheiten der angeführten Versuche besprochen werden. Zunächst sei erwähnt, dass die einmal erzeugte Leukocytose in der Regel nach 24—48 Stunden verschwunden ist, wenn nicht neuerdings durch eine der erwähnten Substanzen Leukolyse hervorgerufen wurde. Eine bleibende Leukocytose könnte, so vielfach ich auch die Versuche variirte, nicht erzielt werden. Schon hierin liegt ein Grund, die erzielte Zunahme der Leukocyten nicht ohne Weiteres den leukämischen Zuständen des Blutes beizugesellen. Die später zu erörternden Befunde an den Leukocyten selbst sprechen in dem gleichen Sinne.

RÖMER und auch RIEDER haben in zahlreichen Fällen eine weit intensivere Leukocytose erzielt, als ich sie je erhalten konnte; RÖMER hat Verhältnisszahlen von 1:38 und 1:59 constatiren können, während ich als höchsten Grad der Leukocytose 1:139 fand, in den meisten Fällen schwankte in meinen Beobachtungen das Verhältniss zwischen 1:200 und 1:300. Für die Auffassung dieser Differenz muss auf mehrere Umstände hingewiesen werden. Zunächst finden sich bei RÖMER und auch bei RIEDER in der Regel weit niedrigere Werthe für die Erythrocyten angegeben, als ich sie in meinen Versuchen fand; dementsprechend fiel auch bei den von mir untersuchten Kaninchen der Normalwerth des Verhältnisses von Erythro- und Leukocyten zwischen 1:500—1:900; ich fand sehr oft 6—9,000,000 Erythrocyten im cmm beim normalen Thiere, Werthe, die auch im Stadium der Leukolyse und der Leukocytose mehrfach bestehen blieben. Selbstverständlich musste eine derartig hohe Erythrocytenzahl für die Feststellung des eben genannten Verhältnisses im Stadium der Leukocytose von Einfluss sein; worauf diese Differenz der Erythrocytenwerthe zurückzuführen ist, vermag ich vorläufig nicht anzugeben. Weiterhin muss ich die Möglichkeit offen lassen, dass ich in meinen Versuchen die Zählung der Leukocyten nicht zu jener Zeit vorgenommen hatte, da dieselben ihren höchsten Stand erreicht hatten. Mir kam es aber hauptsächlich darauf an, die Thiere möglichst lange zu erhalten und die Injectionen möglichst oft wiederholen zu können, worauf ich hätte verzichten müssen, wenn ich mich durch allzu oft wiederholte Zählungen hätte über den höchsten Stand der Leukocyten orientiren wollen. Endlich kann ich die Vermuthung nicht unterdrücken, dass das von RÖMER und zum Theil auch von RIEDER gewählte Injectionsverfahren, Einstich in die uneröffnete Ohrvene, die von diesen Autoren vorwiegend im Ohrvenenblute nachgewiesene hohe Leukocytenzahl zum Theile mitbedingt hat, und dass die in diesem Blute nachgewiesene hohe Verhältnisszahl zwischen Erythro- und Leukocyten durchaus nicht der Ausdruck einer allgemeinen, d. i. einer

auch in den übrigen Gefäßprovinzen ebenso hochgradigen Leukocytose ist. Ich halte es nämlich für sehr naheliegend, dass beim Einstiche in die uneröffnete Ohrvene ein Theil der Injectionsflüssigkeit in das subcutane Gewebe gelangt, hier zu entzündlichen Prozessen Veranlassung giebt, welche dann erhöhend auf die Zahl der Leukocyten im Ohrvenenblute in verschiedener Weise einwirken können. Entzündungserregende Eigenschaften im sucutanen Gewebe haben RÖMER und RIEDER bei einzelnen Substanzen selbst beobachtet. Ich finde ferner in den Zählungsergebnissen RÖMER's selbst eine Reihe von Hinweisen darauf, dass die von ihm im Ohrvenenblute constatirte hochgradige Leukocytose in andern Gefäßgebieten in weit schwächerem Grade entwickelt war, gelegentlich sogar ganz fehlen konnte. So berichtet RÖMER<sup>1)</sup> in seinem 6. Versuche von einem Kaninchen, dem in Intervallen von 24 Stunden Pyocyaneusprotein in die Ohrvene injicirt worden war. Am 3. Tage constatirt er im Ohrvenenblut ein Verhältniss von 1:59, im Blute der art. cruralis aber ein solches von 1:242, während beim normalen Thiere im Ohrvenenblute 1:304 bestimmt worden war. Im 21. Versuche<sup>2)</sup> ist das Verhältniss im Ohrvenenblute des normalen Kaninchens 1:596; nach der intravenösen Injection des Bakterienextraktes von Bac. pyocyaneus findet RÖMER am nächsten Tage im Ohrvenenblute 1:137, während das etwas später untersuchte Blut aus der art. carotis und dem linken Herzen Verhältnisse von 1:1720 und 1:1035, das des rechten Herzens 1:574, das der vena cava und einer Vene des Sprunggelenkes 1:221 und 1:274 darbot. RÖMER hat aus diesen Differenzen sehr weitgehende Schlüsse über das Zustandekommen der Leukocytose überhaupt gezogen, auf die ich später noch zurückkomme. Ich muss aber hier nochmals hervorheben, dass ich mich zu wiederholten Malen, sobald Leukocytose in einem Gefäßgebiet nachgewiesen war, davon überzeugt habe, dass dieselbe eine allgemeine war, wobei aber auf den Zustand des Thieres, sowie auf die miteinander zu vergleichenden Gefäßprovinzen in entsprechender Weise Rücksicht genommen werden muss. Untersucht man beispielsweise das Ohrvenenblut am ungefesselten und nachträglich das Arterien- oder Venenblut irgend einer andern Gefäßprovinz am gefesselten leukocytotischen Thiere, so können sich sehr bedeutende Differenzen einstellen, deren Deutung auf Grund der im Vorausgehenden gemachten Angaben nicht schwer fallen kann. Auch kann das Blut des rechten und linken Herzens, das Blut der Ohrvene und der vena cava inferior, das Blut der art. carotis oder einer andern Arterie mit dem Blute der untern Hohlvene und ähnliches mehr bezüglich seines Leukocytengehaltes nicht ohne Weiteres verglichen werden. Ich bin geneigt, die von RÖMER angeführten Differenzen dahin aufzufassen, dass durch seine Versuchsanordnung eine wahrscheinlich

---

1) a. a. O. S. 99.

2) a. a. O. S. 122.

durch locale Umstände bedingte sehr hochgradige Leukocytose im Ohrvenenblute, und eine schwächere Leukocytose in andern Gefässabschnitten hervorgerufen wurde, wobei ich noch betone, dass schon unter normalen Verhältnissen sehr beträchtliche Differenzen in dem Leukocytengehalte des rechten und linken Herzens und verschiedener Venengebiete überhaupt bestehen können.<sup>1)</sup>

Ich habe ferner mein Augenmerk darauf gerichtet, ob es nicht durch irgend ein Versuchsverfahren gelingt, in sicherer Weise eine progressive Zunahme der Leukocyten nach den einzelnen Injectionen zu erzielen. In einzelnen Fällen (Versuch C. 13/11.—16/11. 91) gelingt das wohl, allein man ist dabei doch mehr oder weniger vom Zufall abhängig. Es kann nämlich der höchste Leukocytenwerth schon im Anschlusse an die erste oder zweite Injection (Versuch B. 29/10. 91) erreicht werden, während in andern Fällen hierzu mehrere Injectionen erforderlich sind, wobei ein mehr oder weniger progressives Ansteigen der Leukocytenzahl oder aber ein Ansteigen mit mehrfachen Unterbrechungen des Anstieges kenntlich sein kann.

Wesentlich ist es, dass dem wiederholten Eintreten der Leukocytose an dem gleichen Thiere ein Ziel gesetzt ist, und zwar nicht etwa dadurch, dass das Thier den wiederholten Injectionen unterliegt, oder dass weitere Injectionen überhaupt nicht mehr ausgeführt werden können, sondern vielmehr dadurch, dass wahrscheinlich die Bedingungen, welche das Eintreten der Leukocytose ermöglichen, erschöpft sind (Versuch B). Es kommt aber gelegentlich auch vor, dass, wenn dieser Zustand der Erschöpfung eingetreten ist, nach einigen Tagen der Ruhe neuerdings Leukocytose (Versuch D. 4/12. 91) hervorgerufen werden kann.

Die Menge der injicirten Substanz scheint in gewisser Beziehung für die Auslösung der Leukocytose bei den ersten Injectionen von Belang zu sein; hierbei habe ich des Oefteren erfahren, dass recht grosse Dosen der angewandten Substanz nötig waren, um Leukolyse und darauf folgende Leukocytose zu erzielen, während bei den spätern Injectionen die verwendete Dosis zur Hervorrufung von Leukolyse und Leukocytose um so kleiner sein kann, je mehr Injectionen bereits vorausgegangen sind. Nimmt man nun an, dass der injicirten Substanz eine gewisse zerstörende Kraft für die Leukocyten des Blutes zukommt, so wird man wohl auch die weitere Annahme machen müssen, dass, wenn erst einige Male ein Wechsel zwischen Leukolyse und Leukocytose eingetreten ist, die vorhandenen Leukocyten weit leichter als zu Beginn des Versuches zerstört werden können. Und hier reiht sich nun auch die auffällige Erscheinung an, dass selbst indifferente Kochsalzlösung, die zu Beginn des Versuches keinen Einfluss auf die Leukocytenzahl besitzt, wenn erst einige Male ein Wechsel von Leukolyse und Leukocytose eingetreten ist, eine mehr oder minder beträchtliche Leukolyse und Leukocytose auszulösen vermag. In dieser Be-

---

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. Math. naturw. Klasse. 1887. Bd. 95.

ziehung ist aber zu bemerken, dass die durch Kochsalz hervorgerufene Leukocytose in der Regel nicht so bedeutend ausfällt, wie bei den andern früher erwähnten Substanzen (Versuch C. 19/11. 91 und Versuch D. 26/11.—29/11. 91); allerdings kann aber gerade in diesen Versuchen nicht entschieden werden, ob die relativ niedrige Leukocytose nicht bereits den Ausdruck einer Erschöpfung des Thieres in dem früher erwähnten Sinne darstellt.

Bezüglich dieses Verhaltens des Kochsalzes ist auf folgende Umstände zu achten. Ich habe bereits früher darauf hingewiesen, dass schon am normalen Thiere durch den Akt der Fesselung selbst, wahrscheinlich durch eine Art Shokwirkung, eine theilweise Zerstörung der Leukocyten des Blutes bedingt wird, bei welcher einkernige und mehrkernige Leukocyten nahezu gleichmässig oder doch ohne eine wesentlich stärkere Betheiligung des einen dieser beiden Elemente gegenüber dem andern zu Grunde gehen. Das ist nun bei Kaninchen mit Leukocytose in noch weit höherem Grade der Fall, und ein Theil der Kochsalzwirkung bei leukocytotischen Kaninchen ist wohl zweifellos auf den Akt der Fesselung zurückzuführen, wie ich mich in besondern Versuchen überzeugt habe. Für diese Auffassung spricht noch ein anderes hier kurz zu berührendes Verhalten. Während nämlich bei der durch Hemialbumose, Pepton, Pepsin etc. bewirkten Leukolyse die Zahl der mehrkernigen Leukocyten stets kleiner ist als die der einkernigen, ist bei der Leukolyse durch Kochsalz das Umgekehrte oft der Fall, ab und zu ist der tiefste Stand der ein- und mehrkernigen Leukocyten nahezu der gleiche. Da nun auch bei der durch Shokwirkung bedingten Leukocytenabnahme ein analoges Verhalten zur Beobachtung kommt, da ferner bei leukocytotischen Kaninchen im Anschlusse an den Akt der Fesselung eine hochgradige Leukocytenabnahme im Blute durch Zählung nachgewiesen werden kann, so bin ich geneigt, einen Theil der Kochsalzwirkung auf Rechnung des vorausgegangenen Aktes der Fesselung zu setzen. Ich will aber durchaus nicht in Abrede stellen, dass nicht auch ein Theil der Leukocyten durch die Kochsalzinjection direct geschädigt und zerstört wird, und dass die nach der Kochsalzinjection beobachtete Leukocytose zum Theil eine Folge der durch die Fesselung der Thiere, zum Theil aber auch der durch die Injection selbst bedingten Leukolyse ist. Es muss nämlich, wie auch die folgenden Versuche ergeben, die Möglichkeit im Auge behalten werden, dass die bei hochgradiger und oft wiederholter Leukolyse und Leukocytose im Blute vorhandenen Leukocyten so labile Gebilde sind, dass dieselben bereits durch Injection einer Kochsalzlösung von 0.7—1.5% zerstört werden können.

Dass thatsächlich geringgradige, zunächst noch kaum definirbare Einwirkungen genügen, um bei vorhandener Leukocytose einen hochgradigen Zerfall von Leukocyten zu bewirken, geht aus folgenden Beobachtungen hervor:

Bei einem Kaninchen wurde durch Hemialbumose Leukocytose erzeugt. Am 11./12. 91 werden in einer Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 23548	Erythrocyten
Einkernige 36.3 %	= 8547	8,790,000
Mehrkernige 63.7 %	= 15001	1 : 371

Inject. von 0.25 g. Hemialbumose. Nach 5 Min. Zählung in einer Hautvene:

Leukocyten	= 2644	Erythrocyten
Einkernige 75 %	= 2033	7,560,000
Mehrkernige 25 %	= 611	1 : 2860

Am 12./12. bleibt das Blut einer Ohrvene 5 Min. der Einwirkung der äussern Luft ausgesetzt, ehe es in die Zählcapillare angesaugt wird; es werden gezählt:

Leukocyten	= 7964	Erythrocyten
Einkernige 75 %	= 6028	7,560,000
Mehrkernige 25 %	= 1936	1 : 949

Unmittelbar darauf wird aus der gleichen Ohrvene das Blut möglichst rasch in die Zählcapillare aufgesaugt; es werden gezählt:

Leukocyten	= 35586	Erythrocyten
Einkernige 33.4 %	= 11885	7,080,000
Mehrkernige 66.6 %	= 23701	1 : 197

Es sind also durch das Verweilen an der Luft zerstört worden 27 622 Leukocyten und zwar 5857 einkernige und 21 765 mehrkernige Formen.

Ähnliche Beobachtungen wurden zu wiederholten Malen mit dem gleichen Erfolge angestellt, sie können, so weit ich sehe, nur in dem Sinne aufgefasst werden, dass längeres Verweilen des Blutes an der Luft (bei leukocytotischen Kaninchen) bereits genügt, um einen nicht unbedeutlichen Theil der Leukocyten zum Verschwinden zu bringen. A. SCHMIDT und seine Schüler, namentlich HEYL, hatte sowohl bei normalen als auch bei kranken Thieren ähnliche Beobachtungen gemacht, und ich selbst habe am Blute des Menschen <sup>1)</sup> gleichfalls in diesem Sinne zu deutende Erfahrungen gesammelt. Es liegt wohl sehr nahe daran zu denken, dass auch bei den hier besprochenen Zählungen an normalen und leukocytotischen Kaninchen, wenn auch das Verweilen des Blutes an der Luft auf die möglichst kürzeste Frist beschränkt wurde, nur ein Theil der thatsächlich im Blute vorhandenen Leukocyten bestimmt wurde. Ich habe auch, von diesem Gedanken ausgehend, Zählungen der Leukocyten unter Bedingungen versucht, durch welche ein Zerfall derselben hintangehalten werden sollte; ich will aber auf diese Versuche an dieser Stelle nicht eingehen.

Wie kommt nun die Leukocytose im Anschlusse an die Injection

1) VIRCHOW's Archiv Bd. 117. S. 545 f.

der erwähnten Substanzen zu Stande? Ich habe die Antwort auf diese Frage im Wesentlichen bereits oben gegeben und will nun die Gründe dieser Auffassung beibringen. Zunächst ist die durch die genannten Substanzen bedingte Leukolyse stets mit Sicherheit nachzuweisen, der Grad der Leukolyse ist zwar verschieden, aber der Zustand als solcher ist seinem Wesen nach stets vorhanden. Es wird also durch eine Reihe von Substanzen eine mehr oder minder hochgradige Verarmung des Blutes an Leukocyten bedingt und es erhebt sich nun die Frage, wie dieser Mangel wieder ausgeglichen wird? Die Untersuchung der Lymphe des ductus thoracicus, sowie des aus Milz und Knochenmark abfließenden Venenblutes gestattet die Beantwortung dieser Frage. Ich habe mich in den meisten auf diesen Punkt gerichteten Beobachtungen mit der Zählung der Lymphocyten in der Lymphe des ductus thoracicus begnügt, unter welchem Namen ich die Gesamtheit der in der Lymphe enthaltenen Zellen begreife. Auf die verschiedenen Arten dieser Zellen soll hier um so weniger eingegangen werden, als der Fehler, der durch Vernachlässigung derselben begangen wird, nur ein geringgradiger, für das Wesen der Sache nicht in Betracht kommender ist.

Für die Zählung der Lymphocyten muss ich nochmals besondern Nachdruck darauf legen, dass nur solche Resultate als einwandfrei angesehen werden können, die ohne Anwendung irgend eines auch noch so geringen Druckes auf den Unterleib erzielt wurden, da jeder auch noch so schwache Druck auf den Unterleib im Stande ist, die Zahl der Lymphocyten beträchtlich zu erhöhen. Rein mechanisch werden wahrscheinlich bei Anwendung eines Druckes auf den Unterleib und auf die in demselben enthaltenen Lymphdrüsen, die in dem adenoiden Spalt-system der Lymphdrüsen enthaltenen Lymphocyten herausgedrängt und durch die grössern Lymphgefässe dem duct. thoracicus zugeführt, wo sie eine auf andere Ursachen zurückzuführende Vermehrung der Lymphocyten sehr leicht vortäuschen können. Es kann diese Vermehrung schon bei nicht allzu starkem Druck über 100 % der ohne Anwendung von Druck nachweisbaren Lymphocyten betragen, wie besondere Versuche, auf die hier im Detail nicht weiter eingegangen werden soll, ergeben haben. Nur ein Beispiel sei hier angeführt:

Am 19./3. 92 wurden bei einem normalen Kaninchen in der Lymphe gezählt 32645 Lymphocyten; nach Anwendung eines schwachen Druckes auf den Unterleib steigt die Zahl der Lyc. auf 45682, nach weiterem stärkern Druck auf 82675, und nach starker Pressung des Unterleibes auf 126254.

Nicht in allen Fällen war der Effekt ein so eclatanter, im wesentlichen war er aber immer nachweisbar. Es dürfen daher nur solche Fälle zur Zählung der Lymphocyten benutzt werden, in denen die zur Zählung verwendete Lymphe im gefesselten Zustande des Thieres spontan, namentlich ohne Anwendung von Druck auf den Unterleib fliesst. Da dies

durchaus nicht bei allen Thieren der Fall ist, so können auch nicht alle Thiere zur fehlerfreien Zählung der Lymphocyten verwendet werden.

Wenn man nun in der Lage ist, an den normalen gefesselten Kaninchen vor und nach der Injection der zu prüfenden Substanz die Lymphocyten zu zählen, so ergibt sich zunächst, dass unmittelbar nach der Injection eine Abnahme der Lymphocyten nicht constatirt werden kann, während im Blute bereits Leukolyse nachweisbar ist. Ueberhaupt habe ich bei allen diesen Versuchen eine analoge Abnahme der Lymphocyten, wie sie im Blute für die Leukocyten nachweisbar war, niemals auffinden können. Die Lymphocyten werden also durch dieselben Substanzen nicht zerstört, welche die Leukocyten des Blutes zum Zerfalle bringen, wobei allerdings die Voraussetzung gemacht wird, dass diese Substanzen in die Lymphe übergehen; diese Annahme fand ich speciell für das Pepton bestätigt, das ich in den darauf hin untersuchten Fällen nach der Methode von SHORE<sup>1)</sup> stets in der Lymphe nachweisen konnte. Es weist dieses Verhalten auf chemische Verschiedenheiten dieser beiden einander so nahestehenden Zellenarten hin, auf welche ich bei einer andern Gelegenheit<sup>2)</sup> schon vor mehreren Jahren aufmerksam geworden bin.

Untersucht man nun die Lymphe am gefesselten Thiere in verschiedenen Zeitabständen, so stellt sich heraus, dass ca. 5—15 Minuten nach der Injection ein beträchtliches Ansteigen der Lymphocyten constatirt werden kann, so dass dann die 3—4 fache Menge der ursprünglich vorhandenen Lymphocyten nachgewiesen werden kann (Vergl. Prot. VIII, XI, XII, XIII, XVIII, XXI, XXII, XXXII); im Blute ist um diese Zeit in einzelnen Fällen noch ein tiefer Stand der Leukocytenzahl in anderen aber bereits ein schwaches Ansteigen der Leukocyten gegen die ursprüngliche Zahl zu erkennen, das sich, was sehr wesentlich ist, hauptsächlich durch eine Zunahme der einkernigen Leukocyten gegenüber den mehrkernigen kund giebt. Es weist dieser Umstand mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass der Wiederersatz der zerstörten Leukocyten im Blute unter Vermittlung der einkernigen Leukocyten aus den Blutzellen bildenden Organen erfolgt, die nach meiner bereits bei einer frühern Gelegenheit<sup>3)</sup> begründeten Anschauung, mit den kleinen einkernigen Lymphocyten identisch sind. Auch in der Milzvene und in der Knochenmarkvene konnte in den darauf hin untersuchten Fällen um die genannte Zeit nach der Injection der erwähnten Substanzen eine analoge Zunahme der einkernigen Leukocyten constatirt werden, welche von den gleichen Gesichtspunkten aufzufassen sein dürfte, wie die oben erwähnte Zunahme der Lymphocyten. Die Auffassung, dass die eben geschilderten Verhältnisse der Lymphocyten im ductus thoracicus und der Leukocyten in gewissen Gefässprovinzen in Beziehung zu bringen sind mit der früher erörterten Annahme des

1) Journ. of physiolog. 1890. XI. S. 528.

2) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. 1884. Bd. 89. III. Abthlg. S. 285 f.

3) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. 1885. Bd. 92. III. Abthlg. S. 89 f.

negativen Chemotropisums, halte ich nicht für zulässig. Gerade die Versuche an leukocytotischen Kaninchen sprechen ganz entschieden gegen eine solche Auffassung. Bei diesen sind im strömenden Blute die mehrkernigen Leukocyten in der Regel in grosser Uebersahl vorhanden; in der Lymphe aber, wie in den genannten Gefässprovinzen sind am normalen wie am leukocytotischen Kaninchen im Zustande der Leukolyse stets die einkernigen Leukocyten in überwiegender Zahl vorhanden. Es kann also die eben besprochene Zunahme der Leukocyten in den genannten Lymph- und Blutgefässen unmöglich den Ausdruck einer Flucht der im Blute vorhandenen Leukocyten in die genannten Gefässabschnitte darstellen.

Am gefesselten Thiere hält nun, wie früher auseinander gesetzt wurde, die anfänglich nachweisbare Wiederzunahme der Leukocyten nach der Injection nicht an; auch bei Zählung der Lymphocyten ist ca. 30–60 Minuten nach der Injection eine wieder beginnende Abnahme derselben zu constatiren. Ich habe bereits früher darauf hingewiesen, dass die Studien über den Wiederersatz der Leukocyten am gefesselten Thiere nicht vorgenommen, dass dieselben vielmehr nur an ungefesselten Thieren durchgeführt werden können. Aber an solchen Thieren ist es nicht möglich die Zunahme der Lymphocytenzahl vor und nach der Injection festzustellen. Die Blosslegung des ductus thoracicus am Kaninchen ist eine so eingreifende Operation, dass es nicht möglich ist, die Thiere nachträglich am Leben zu erhalten. Ich war also nicht in der Lage, die Lymphocytenzahl vor der Injection und später wieder am ungefesselten Thiere zu verschiedenen Zeiten feststellen zu können, wenn die Leukocytenzahl im Blute wieder normale Werthe erreicht hatte, oder wenn bereits Leukocytose eingetreten war. Ich musste mich damit begnügen gleichsam nur Stichproben vorzunehmen und die Lymphocytenzahl in mehreren Fällen (nach erfolgter Fesselung) zu bestimmen, wenn mehrere Stunden nach der Injection der Wiederersatz der Leukocyten im Blute bereits eingetreten war, oder wenn sich bereits Leukocytose eingestellt hatte. Solche Versuche müssen natürlich lückenhaft bleiben. Ich will deshalb auf das Detail derselben sowie auf die Anführung einzelner hierher gehöriger Beispiele nicht eingehen, sondern nur bemerken, dass ich unter den eben angeführten Versuchsbedingungen bei vorhandener Leukocytose im Blute so hohe Lymphocytenzahlen fand, wie sie am normalen Kaninchen niemals constatirt wurden. Der höchste Wert, den ich unter diesen Verhältnissen antraf, betrug 196 285, der niedrigste 78 637 Lymphocyten im cmm.

Wenn es nun auch nicht gelingt den Zusammenhang der Entstehung der Leukocytose mit dieser hochgradigen Zunahme der Lymphocyten durch ununterbrochene Zählungsreihen festzustellen, so glaube ich ihn doch schon durch die hier mitgetheilten Angaben im hohen Grade wahrscheinlich gemacht zu haben. Ich stelle mir diesen Zusammenhang in der Weise vor, dass entweder sofort oder kurze Zeit nachdem sich im

Blute ein mehr oder weniger hochgradiger Mangel an Leukocyten durch die Injection der erwähnten Substanzen eingestellt hat, aus den Blutzellen bildenden Organen eine intensive Zufuhr von Lymphocyten zum Blute beginnt, die insolange anhält, bis der Mangel ausgeglichen, eventuell durch übermässige Zufuhr übercompensirt ist. Mit dieser Vorstellung stimmt es überein, dass der Wiederersatz der zerstörten Leukocyten unmittelbar nach der Injection durch einkernige kleine Leukocyten, d. i. den der Hauptmasse der Lymphocyten entsprechenden Gebilden, vor sich geht, nicht aber von vornherein durch die sogenannten mehrkernigen Leukocyten, die man, wenn erst einmal Leukocytose vorhanden ist, stets in überwiegender Zahl im Blute vorfindet. Ich kann mich also der von BUCHNER und von RÖMER ausgesprochenen Annahme, dass die Leukocytose nach Injection der genannten Substanzen durch die mehrkernigen Leukocyten erfolgt, nur bedingungsweise, der von RÖMER aber gemachten Annahme, dass die Leukocytose geradezu durch vermehrte Neubildung der mehrkernigen Leukocyten erfolgt, überhaupt nicht anschliessen. Diese Beobachter haben die vermehrte Zufuhr der Lymphocyten aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute nach der Injection, sowie den anfänglich nach der Injection stets überwiegenden Stand der einkernigen Leukocyten im Blute gegenüber den mehrkernigen nicht erkannt, zwei Verhältnisse, auf die ich für das Zustandekommen der Leukocytose bei dem von mir gewählten Versuchsthiere einen grossen Nachdruck legen muss. Die nach der Injection in vermehrter Menge dem Blute zugeführten einkernigen Leukocyten aus den Blutzellen bildenden Organen werden wahrscheinlich im Blute, falls die zerstörende Kraft der injicirten Substanz sich noch zu äussern vermag, zum Theil gleichfalls noch der Zerstörung anheimfallen, oder sie gehen die von mir andernorts beschriebene Umwandlung in die mehrkernigen Formen ein, die, wenn die schädigende Substanz allmählig ausgeschieden, oder auf andere Weise im Blute unwirksam geworden ist, schliesslich in abnorm grosser, die normale Menge stets weitaus überwiegender Masse im Blute angetroffen werden, falls es zur Entwicklung einer Leukocytose gekommen ist. Es sind also wohl die mehrkernigen Leukocyten, welche im leukocytotischen Blute der Kaninchen (und auch anderer Säuger) die Hauptmasse der vorhandenen Leukocyten ausmachen, ich halte mich aber zu der Auffassung berechtigt, dass dieselben nicht als solche im Blute gebildet werden, sondern dass sie aus den in abnorm grosser Menge aus den Blutzellen bildenden Organen dem Blute zugeführten einkernigen Formen hervorgehen. Durch diese in meinen frühern Untersuchungen begründete Annahme, die ja auch mit gewissen Angaben EHRlich's, auf die ich noch zurückkomme, in guter Uebereinstimmung steht, wird das Zustandekommen der Leukocytose, wie ich glaube, doch verständlicher gemacht, als durch die Auseinandersetzungen RIEDER's, auf die ich hier in Kürze hinweisen will. RIEDER<sup>1)</sup> constatirt zwar in einzelnen Versuchen mit Leukocytose eine

1) a. a. O. S. 190f.

vermehrte Ausfuhr der weissen Blutkörperchen aus den Blutzellen bildenden Organen, er erwähnt ferner,<sup>1)</sup> dass bei Leukocytose im Beginne zuweilen ein Ueberwiegen der einkernigen Formen zu beobachten ist, aber er glaubt<sup>2)</sup> gerade den Umstand, dass bei Leukocytose im Blute die mehrkernigen Leukocyten in überwiegender Zahl angetroffen werden, nicht mit der Thatsache im Einklang bringen zu können, dass aus den hämatopoëtischen Organen vorwiegend einkernige Formen dem Blute zugeführt werden. Die Möglichkeit des Entstehens der mehrkernigen aus den einkernigen Leukocyten wird von RIEDER nicht näher berücksichtigt. Da nun RIEDER über die Herkunft der grossen Menge weisser Blutzellen bei Leukocytose keine bestimmten Angaben zu machen weiss, da er ferner aus seinen Beobachtungen über experimentelle Leukocytose den Eindruck erhielt, dass es sich dabei nicht so sehr um vermehrte Neubildung von Leukocyten, als vielmehr nur um eine ungleichmässige Vertheilung der weissen Blutkörperchen in verschiedenen Gefässprovinzen handelt, so hält er es für wahrscheinlich,<sup>3)</sup> „dass die Leukocytose nur auf einer unbedeutenden Vermehrung der Gesamtsumme der im Blute kreisenden weissen Blutzellen basirt, indem eine abnorme Vertheilung derselben in den verschiedenen Gefässbahnen zu Gunsten der Peripherie statthat.“ Ich kann mich nun mit dieser Auffassung der Leukocytose in keinem Punkte befreunden, da sie auf der Annahme basirt, dass die (künstlich erzeugte) Leukocytose keine allgemeine ist, sondern vorwiegend die peripheren Gefässbahnen betrifft, was ich nicht zu bestätigen vermag, und weil sie von der Voraussetzung ausgeht, dass bei der Leukocytose keine vermehrte Ausfuhr leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute besteht, was ich gleichfalls nicht zu bestätigen in der Lage bin. Die Vermuthung RIEDER's aber, dass die Leukocytose hauptsächlich durch eine ungleichmässige Vertheilung der weissen Blutzellen in den verschiedenen Gefässbahnen nicht durch eine vermehrte Neubildung derselben bedingt ist, würde eine nach meiner Auffassung unbewiesene Verschiebung des Begriffes „Leukocytose“ bedeuten, bei welcher nach unseren bisherigen auch durch meine Beobachtungen gestützten Kenntnissen, gerade der vermehrten Ausfuhr weisser Blutkörperchen (aus den Blutzellen bildenden Organen) eine sehr wesentliche Rolle zufällt. Ich bin daher nicht in der Lage, die Hypothese RIEDER's über die Genese der Leukocytose acceptiren zu können.

Nach der hier vertretenen Auffassung ist die Leukolyse das Bedingende für die sich daran anschliessende Leukocytose; ich kann nicht sagen, dass jeder Form von Leukocytose eine Leukolyse vorausgeht, aber für zahlreiche Formen derselben ist das im hohen Grade wahrscheinlich, wie noch später näher auszuführen sein wird, und für die hier studirte Form der Leukocytose glaube ich genügende Gründe für eine solche Annahme im Vorausgehenden erbracht zu haben. An die Leukolyse schliesst

1) a. a. O. S. 199. 2) a. a. O. S. 191. 3) a. a. O. S. 203.

sich ein vermehrtes Einströmen von Lymphocyten aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute an, welches zum Ausgleich der gesetzten Störung eventuell sogar zum Uebercompensiren derselben führt. Ich glaube, dass diese Deutung sich aus den Versuchsergebnissen selbst ergibt und mit denselben in vollem Einklange steht.

Auf die Frage, weshalb die Leukolyse zu einer so hochgradigen Zufuhr von Leukocyten im Blute Veranlassung giebt, dass daraus Leukocytose resultirt, bin ich nicht in der Lage in bestimmter Weise antworten zu können. Vermuthungsweise kann darauf hingewiesen werden, dass in den Blutzellen bildenden Organen stets grosse Massen lymphatischer Elemente neugebildet werden und zur Ausfuhr bereit in denselben vorräthig liegen; unter normalen Verhältnissen dürfte Zerfall (Verbrauch) der körperlichen Elemente des Blutes und Wiederersatz derselben in einem im Grossen und Ganzen bestimmt regulirten Verhältnisse stehen, in das wir allerdings noch keinen nähern Einblick besitzen. Findet aber im Blute ein hochgradiger Zerfall der körperlichen Elemente statt, so wird das Blut aus vorläufig nicht näher bekannten Gründen mit jugendlichen Zellen aus den Blutzellen bildenden Organen überschwemmt, die, wenn es sich um einen vorausgegangenen intensiven Verbrauch von Leukocyten handelt, zur Leukocytose führen. Schon LYON <sup>1)</sup> war es bekannt, dass jeder starke Aderlass bei Thieren, der ja gleichfalls zu einer hochgradigen Verminderung der in den Gefässbahnen zurückbleibenden Leukocyten führen muss, im weiteren Verlaufe zu einer mächtigen Leukocytose führen kann, und für die rothen Blutkörperchen hat JOHN MARSHALL <sup>2)</sup> erst vor Kurzem auf ein ganz analoges Verhältniss hingewiesen. Ich werde später nochmals darauf zurückzukommen haben, dass das Auftreten, der Leukocytose nach einer vorausgegangenen starken Zerstörung der weissen Blutkörperchen wahrscheinlich eine geradezu gesetzmässige Erscheinung darstellt.

Was nun die rothen Blutkörperchen in den hier besprochenen Versuchen anbelangt, so lehrt ein Blick auf die beigegebenen Curven, dass bei öfter wiederholter Anwendung auch solcher Substanzen, welche nach ein- oder zweimaliger Injection keine oder nur eine unbedeutende Verminderung der Erythrocyten ergeben, schliesslich doch ein tieferer Stand der Erythrocytencurve erreicht wird. Aber die Abnahme der Erythrocyten ist auch dann keine derartige, dass man von einer irgendwie beträchtlicheren Oligoglobulie sprechen könnte. Keinesfalls wird man der Verminderung der Erythrocyten irgend einen Einfluss auf das Zustandekommen der Leukocytose zuschreiben können, da die letztere auch dann zu Stande kommen kann, wenn die Zahl der Erythrocyten durch die Injection überhaupt nicht beeinflusst wird, oder gar gleich nach der Injection eine Zunahme constatirt wird. Ueber die der Leukocytose analoge, füglich als

1) VIRCHOW's Archiv etc. Bd. 84. S. 226 f.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 15. S. 62 f.

Erythrocytose zu bezeichnende Veränderung des Blutes liegen vorläufig nur wenige Angaben vor, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Die hier besprochene Form der Leukocytose ist bereits von verschiedenen Autoren beschrieben und auch verschieden gedeutet worden. A. SCHMIDT und seine Schüler, namentlich GROTH, haben wohl zum ersten Male eingehend auf dieselbe hingewiesen und auch die Wichtigkeit des Leukocytenzerfalles für das Zustandekommen der Leukocytose erkannt; doch wurden diese Beobachtungen nicht weiter verfolgt. BUCHNER, und nach ihm RÖMER und RIEDER haben sich in letzterer Zeit am eingehendsten mit dieser Form der Leukocytose beschäftigt, ja sie haben mehrfach die gleichen Substanzen zur Erzielung einer Leukocytose in das Blut injicirt, die auch von mir verwendet wurden. Endlich wurde in jüngster Zeit anlässlich der Anwendung des KOCH'schen Tuberculin am Menschen und am Thiere von zahlreichen Autoren das Auftreten von Leukocytose constatirt,<sup>1)</sup> welche, wie auch bereits von RÖMER betont wurde, zweifellos unter die gleichen Gesichtspunkte, wie die von BUCHNER, RÖMER und RIEDER und wie die hier von mir studirte Leukocytose fällt. Ganz allgemein neigt man sich der Auffassung zu, dass diese Form der Leukocytose auf eine chemotaktische Wirkung (Anlockung) gewisser in das Blut gebrachter Substanzen auf die Leukocyten zurückzuführen ist.

Seitdem PFEFFER<sup>2)</sup> in einwandfreier Weise die chemotaktische Wirkung zahlreicher Substanzen auf Bacterien, Flagellaten und Volvocineen festgestellt hatte, wurden auch von Physiologen und Pathologen zahlreiche Versuche unternommen, die unter verschiedenen Bedingungen stattfindenden Bewegungen und Ansammlungen der Leukocyten im Thierkörper vom Standpunkte der chemischen Anlockung aufzufassen. Hierher gehören die Arbeiten von MASSART und BORDET,<sup>3)</sup> von PECKELHARING,<sup>4)</sup> GABRITSCHESKY,<sup>5)</sup> LEBER,<sup>6)</sup> v. LIMBECK,<sup>7)</sup> HÜPPE und SCHOLL,<sup>8)</sup> HÜPPE,<sup>9)</sup> PERNICE und ALESSE,<sup>10)</sup> O. HERTWIG<sup>11)</sup> und Andere mehr. Auf diese Arbeiten soll aber an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden, da es sich in ihnen doch hauptsächlich um die Erörterung und Auffassung von

1) Vgl. u. A. H. BISCHOFF, Blutuntersuchungen an mit Tuberculin behandelten Tuberculösen. Inaug.-Diss. Berlin 1891. Ferner TSCHISTOWITSCH, Berl. Klin. Woch. 1891. Nr. 34.

2) Unters. aus dem Botan. Institut in Tübingen. Bd. II. S. 581 ff.

3) Journal publié par la société roy. des sciences médic. et naturelles de Bruxelles 1890 und Annales de l'Institut. Pasteur 1891.

4) La semaine médic. 1889. p. 184.

5) Annales de l'Institut Pasteur 1890. p. 346.

6) Die Entstehung der Entzündung etc. Leipzig 1891. S. 423 ff.

7) Zeitschr. f. Heilkunde 1889. X. 1. und Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1892. S. 136 f.

8) Berl. Klin. Wochenschr. 1891. Nr. 8.

9) Ebendasselbst Nr. 11 und 12.

10) Arbeiten aus dem pathol. anat. Institut in Palermo. Referat im Centralbl. f. allg. Path. etc. II. 1891. 816.

11) Ueber die physiol. Grundlage der Tuberculinwirkung. Jena 1891.

Leukocytenansammlungen ausserhalb des Blutes handelt. Nur v. LIMBECK, HÜPPE und HERTWIG haben bereits darauf hingewiesen, dass auch die Ansammlung der Leukocyten im Blute, die Leukocytose, durch eine Anlockung derselben in das Blut (positive Chemotaxis) in Folge Gegenwart gewisser im Blute enthaltener Stoffe zu Stande kommen könne. Diese Auffassung haben BUCHNER, RÖMER und RIEDER vollständig acceptirt, und RÖMER verlegt den Ort der Leukocytenneubildung bei dieser Form der Leukocytose nicht, wie das bis dahin in der Regel geschah, in die Blutzellen bildenden Organe überhaupt, sondern geradezu in das strömende Blut<sup>1)</sup> und zwar nur in das venöse Blut, da er im arteriellen Blute weder Zeichen der Leukocytenneubildung noch Leukocytose in irgendwie beträchtlicherem Grade auffinden konnte. RIEDER hingegen hat, wie bereits erörtert wurde, bei der Leukocytose mehr eine ungleichmässige Vertheilung der Leukocyten in den verschiedenen Gefässprovinzen als eine vermehrte Neubildung derselben im Auge gehabt.

Ich kann mich nun für die hier studirten Formen der Leukocytose nicht der Auffassung anschliessen, dass die Leukocytenvermehrung im Blute die Folge einer Anlockung weisser Blutkörperchen in das Blut durch gewisse im Blute enthaltene Substanzen darstellt; ich habe bereits erwähnt, dass ich nicht auf die Gegenwart der von mir und auch von Andern in das Blut gebrachten Substanzen, sondern auf die durch diese Substanzen hervorgerufene Zerstörung von Leukocyten im Blute den wesentlichsten Nachdruck für das Zustandekommen der Leukocytose zu legen mich veranlasst sehe. Ist diese Auffassung richtig, dann muss es auch gelingen, eine Leukocytose zu erzeugen, wenn überhaupt keinerlei fremde Substanzen in das Blut gebracht werden, sondern wenn man eine hinlänglich starke Zerstörung von Leukocyten im Blute oder eine hinlänglich starke Leukocytenarmuth überhaupt ohne gleichzeitige Einführung chemotaktisch wirkender Lockmittel in das Blut zu erzielen im Stande war. Die Eingangs dieser Studien mitgetheilten Versuche über die Einwirkung der Fesselung und Abkühlung der Kaninchen auf die Leukocytenzahl boten den Weg dar, um die eben erörterte Annahme zu prüfen.

1) RIEDER (a. a. O. S. 171 Anm.) bemerkt, dass RÖMER sich mit dieser Annahme „auf den Boden der LÖWIT'schen Anschauungen über Zellregeneration im Blute“ stellt. Ich muss gestehen, dass mir diese Bemerkung unverständlich ist; ich bin mir nicht bewusst, besondere Anschauungen über Zellregeneration im Blute aufgestellt zu haben. Wohl habe ich darauf hingewiesen, dass namentlich beim Kaltblüter auch eine Neubildung der jugendlichen leuko- und erythroblastären Elemente im Blute erfolgen könne, und dass bei entzündlicher Leukocytose an Fröschen und Salamandern Neubildung von Leukocyten im Blute selbst beobachtet werden könne, aber die Annahme einer ausschliesslichen Neubildung der zelligen Elemente im Blute habe ich niemals aufgestellt, im Gegentheil habe ich stets auf die grosse Bedeutung der Blutzellen bildenden Organe für die Neubildung der zelligen Elemente des Blutes hingewiesen, was übrigens auch von RIEDER an einer andern Stelle (S. 52) ausdrücklich angeführt wird.

Von mehreren in dieser Richtung ausgeführten Versuchen, die stets das gleiche Resultat ergaben, lasse ich hier nur zwei folgen:

25./4. 92. Kaninchen hat nach dem Aufspannen Temp. 37.7° C. In einer kleinen Halsvene werden gezählt:

Leukocyten	= 8648	Erythrocyten
Einkernige 58.2%	= 5134	7,840,000
Mehrkernige 41.8%	= 3514	1 : 676

Das Thier wird durch langsame Wasserirrigation innerhalb 1½ Stunden auf 29.5° C abgekühlt; in einer Halsvene werden jetzt gezählt:

Leukocyten	= 3055	Erythrocyten
Einkernige 20.4%	= 623	—
Mehrkernige 79.6%	= 2432	—

Das Thier wird losgebunden, gut abgetrocknet, in Watte eingehüllt. Am 26./4. früh Temp. 39.2° C; im Ohrvenenblute werden gezählt:

Leukocyten	= 17713	Erythrocyten
Einkernige 34%	= 6022	8,040,000
Mehrkernige 66%	= 11691	1 : 456

Nach dem Aufspannen werden in einer kleinen Halsvene 15868 Leukocyten gezählt.

14./5. 92. Ein ungefesselt Kaninchen hat im Ohrarterienblut:

Leukocyten	= 8873	Erythrocyten
Einkernige 48%	= 4260	7,480,000
Mehrkernige 52%	= 4613	1 : 844

Nach kräftigen Nackenschlägen werden in einer Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 6045	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 60.6%	= 3663	7,060,000	32.6% Lc.
Mehrkernige 39.4%	= 2382	1 : 1151	

Nochmals kräftige Nackenschläge, in der Ohrvene werden gezählt (Temp. 36.9°):

Leukocyten	= 3915	Erythrocyten	Es fehlen
Einkernige 51.9%	= 2032	7,480,000	56% Lc.
Mehrkernige 48.1%	= 1883	1 : 1911	

Abkühlung des Thieres innerhalb einer Stunde auf 30° C. Zählung in einer Halsvene:

Leukocyten	= 3698	Erythrocyten
Einkernige 13%	= 479	—
Mehrkernige 87%	= 3219	—

Das Thier wird losgebunden und ebenso behandelt wie das frühere. Am 15./5. früh Temp. 38.2°; in einer Ohrvene:

Leukocyten	= 14812	Erythrocyten
Einkernige 37.9%	= 5626	7,620,000
Mehrkernige 62.1%	= 9216	1 : 514

In dem unmittelbar darauf entnommenen Ohrarterienblut werden gezählt:

Leukocyten	= 12848	Erythrocyten
Einkernige 36%	= 4625	6,670,000
Mehrkernige 64%	= 8223	1 : 520

Am 16./5. wurden in der Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 7812	Erythrocyten
Einkernige 50%	= 3906	5,480,000
Mehrkernige 50%	= 3906	1 : 702

Unmittelbar darauf in der Ohrarterie:

Leukocyten	= 6845	Erythrocyten
Einkernige 46.8%	= 3204	5,260,000
Mehrkernige 53.2%	= 3641	1 : 769

Es ist also wohl fraglos, dass Leukocytose auch dann eintritt, wenn eine hochgradige Verarmung des Blutes an Leukocyten ohne Anwesenheit chemotaktisch wirksamer Substanzen im Blut vorhanden ist. Man könnte daher wohl sagen, dass durch den Mangel an Leukocyten im Blute eine Anlockung von weissen Blutkörperchen in das Blut in vermehrtem Grade stattfindet; eine Anlockung durch irgend welche chemotaktisch wirksame Substanzen kann bei diesen Versuchen doch wohl nicht in Betracht kommen. Es ist nämlich zu berücksichtigen, dass es sich bei der Verarmung des Blutes an Leukocyten durch Abkühlung, wie die vorausgehenden Untersuchungen ergeben haben, nicht um einen vermehrten Zerfall, sondern höchst wahrscheinlich um eine verminderte Zufuhr von Leukocyten zum Blute handelt. Es können also auch nicht die etwa im Blute vorhandenen Produkte eines vermehrten Leukocytenzerfalles als Anlockungsstoffe für die weissen Blutkörperchen im Blute supponirt werden, da ein solcher vermehrter Zerfall bei diesen Versuchen nicht nachgewiesen werden kann. Und weiterhin ist zu berücksichtigen, dass auch ein vermehrter Zerfall von Leukocyten im Blute nur dann zu einer nachfolgenden Leukocytose führt, wenn derselbe hochgradig ist. Auf diesen Punkt gerichtete Untersuchungen haben ergeben, dass ein Leukocytenzerfall (durch Shok) von etwa 20—30% der ursprünglich vorhandenen Menge keine Leukocytose nach sich zieht, dass diese erst bei einem Zerfalle von ca. 50% und darüber zu erwarten ist. Sollen also die Produkte des Leukocytenzerfalles als Anlockungsstoffe im Blute dienen, woran man ja mit Rücksicht auf die Beobachtungen von HORBACZEWSKI über Nucleinleukocytose denken könnte, so müssen sie doch immerhin im Blute in grösserer Menge vorhanden sein. Da man nun Leukocytose durch Leukopenie in Folge Abkühlung erzielen kann, wobei ein beträchtlicherer Leukocytenzerfall mit grosser Wahrscheinlichkeit auszuschliessen ist, so scheint mir die Bedeutung des Leukocytenmangels für sich allein als das bedingende Moment für das Zustandekommen der Leukocytose durch diese Versuche im hohen

Grade wahrscheinlich geworden zu sein. Ich glaube daher diese Versuche als eine Stütze der früher bereits erwähnten Annahme ansehen zu können, dass der Mangel an Leukocyten im Blute an sich das bedingende Moment für den Eintritt der Leukocytose darstellt. Nicht die Gegenwart irgend welcher Substanzen im Blute ist nach der hier verbreiteten Auffassung die Ursache einer durch Leukocytenanlockung bedingten Leukocytose, sondern der durch diese Substanzen hervorgerufene hochgradige Leukocytenmangel ist als das auslösende Moment für die Leukocytose anzusehen. Auch die Annahme, dass nicht die in das Blut injicirten Substanzen, sondern die Produkte des durch diese Substanzen angeregten Leukocytenzerfalles — etwa das Nuclein nach HORBACZEWSKI — das anlockende Moment für die vermehrte Zufuhr von Leukocyten zum Blute darstellt, scheint mir unhaltbar, weil man, wie im Vorausgehenden gezeigt wurde, auch Leukocytose bei bestehendem Leukocytenmangel ohne vermehrten Leukocytenzerfall erzeugen kann, und weil das Nuclein selbst stets mächtigen Leukocytenzerfall hervorruft. Der Nucleinleukocytose geht eben gleichfalls eine intensive Leukolyse voraus. Gerade der Umstand nun, dass man Leukocytose auch ohne nachweisbaren vermehrten Leukocytenzerfall nur durch Leukopenie auslösen kann, legt den Gedanken nahe, dass der Mangel an Leukocyten im Blute als solcher, nicht aber die Gegenwart der aus dem Leukocytenzerfall hervorgehenden Substanzen im Blute das auslösende Moment für die nachfolgende Leukocytose darstellt, wenn sich auch diese Annahme nicht für alle Formen der Leukocytose erweisen lässt. Vorläufig halte ich aber die Leukocytose, welche durch chemische Anlockung weisser Blutkörperchen zum Blute in Folge Anwesenheit bestimmter als Lockmittel dienender Substanzen im Blute ausgelöst werden soll, für nicht erwiesen, in so lange nicht derartige Substanzen ohne Eintritt einer Leukolyse im Stande sind, Leukocytose hervorzurufen. Alle bis jetzt von mir auf diesen Punkt hin untersuchten Stoffe bewirken aber primär Leukolyse und erst secundär Leukocytose, eine „chemotaktische Leukocytose“ ohne vorausgehende Leukolyse habe ich bisher nicht nachweisen können; vielleicht werden weitere Untersuchungen erst eine solche Form der Leukocytose kennen lehren.

Das Wesen der soeben studirten Form von Leukocytose finde ich in dem Eintreten einer mächtigen Leukocytenzufuhr zum Blute, die durch den Mangel des Blutes an Leukocyten angeregt wird, und bei welcher aus noch nicht genau gekannten Gründen durch übermässige Neubildung der Leukocyten in den Blutzellen bildenden Organen und Zufuhr derselben zum Blute eine Vermehrung derselben im Blute bedingt wird. Es geht aus den diesbezüglichen Versuchen hervor, dass innerhalb gewisser Grenzen die Zufuhr der weissen Blutkörperchen zum Blute um so intensiver wird, je öfter sie durch die vorgenommene Injection angeregt wird. In der Regel fand ich nämlich nach der ersten Injection eine verhältnissmässig geringgradige Leukocytose im Vergleiche zu jener, welche

bei dem gleichen Thiere durch fortgesetzte Injection ausgelöst werden kann. Es dürften also die regenerativen Vorgänge, die zur Leukocytose führen, nur allmählig zu ihrer vollen Höhe anwachsen. Auch bei jener Form der Leukocytose, die ohne jede Injection durch Leukocytenmangel allein angeregt wird, scheinen analoge Verhältnisse obzuwalten, auch bei dieser Form gelang es mir niemals gleich beim ersten Male sehr hohe Werthe der Leukocytose zu erzielen. Ob es auch hier möglich ist, durch öfter wiederholten Leukocytenmangel so hochgradige Leukocytose wie bei der leukolytischen Form zu erhalten, werden erst weitere Versuche ergeben müssen; die Leukocytose nach Kochsalzinjection ist zur Entscheidung der hier aufgeworfenen Frage nicht geeignet, da der durch die Kochsalzinjection hervorgerufene Leukocytenmangel in der Regel kein sehr hochgradiger ist.

Von dem soeben erörterten Gesichtspunkte aus, kann gegenwärtig bereits der Versuch unternommen werden, die verschiedenen Formen der Leukocytose auf ein gemeinsames Moment zurückzuführen. Ich will mich dabei im Wesentlichen der von RIEDER entworfenen Eintheilung der verschiedenen Formen von Leukocytose bedienen. Hierbei kommt es mir aber durchaus nicht auf eine genauere Erörterung dieser einzelnen Formen, sondern nur darauf an, zu erörtern, ob auch bei diesen Formen der Leukocytose Leukocytenmangel als das auslösende Moment im Blute nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht werden kann.

Für die experimentell (an Thieren) zu erzeugenden Leukocytosen (e bei RIEDER), wenigstens für eine grössere Zahl derselben, glaube ich diesen Nachweis im Vorausgehenden geführt zu haben, wenn auch noch durchaus nicht alle Substanzen, durch welche experimentell Leukocytose erzeugt werden kann, nach dieser Richtung geprüft wurden.

Bei der Aderlassleukocytose (nach RIEDER posthämorrhagische Leukocytose II a.) ist ein durch die Blutentnahme bedingter Mangel an Leukocyten im Blute ebenso vorhanden, wie bei der eben erörterten experimentellen Leukocytose, ja man kann geradezu sagen, dass die Leukolyse in ihrer reinsten Form nur einen einseitigen ausschliesslich auf die Leukocyten des Blutes beschränkten Aderlass darstellt. Es liegt also bei diesen beiden Formen der Leukocytose wahrscheinlich das gleiche bedingende Moment des Leukocytenmangels vor, und ein zwingender Grund zur Trennung dieser beiden Formen besteht eigentlich mit Rücksicht auf diesen Umstand nicht. RIEDER<sup>1)</sup> weist für die Erklärung dieser Form der Leukocytose, ebenso wie für die kachektische und praemortale Leukocytose auf die gleichzeitig bestehende, oder allmählig sich entwickelnde Hydrämie hin, indem er von der Voraussetzung ausgeht, dass bei vermehrtem Wassergehalte des Blutes auch eine intensivere Lymphströmung und dadurch ein vermehrter Zufluss von Leukocyten

1) a. a. O. S. 82f., 95f., 104 f.

zum Blute bedingt wird. Allerdings hält er es im Allgemeinen nicht für wahrscheinlich,<sup>1)</sup> dass durch diesen Umstand allein Leukocytose bedingt werden kann, weil er die Lymphe für sehr zellenarm ansieht und weil dem Blute durch die Lymphe nicht die bei der Leukocytose im Blute überwiegenden mehrkernigen (neutrophilen) Leukocyten zugeführt werden.

Den Zellengehalt der Lymphe hat nun RIEDER namentlich nach vorausgegangener Leukolyse im Blute entschieden unterschätzt, ich stimme aber nichts destoweniger mit ihm darin überein, dass nicht die vermehrte Lymphbildung als solche für die Leukocytose verantwortlich gemacht werden kann. Denn für die vermehrte Leukocytenzufuhr zum Blute durch die Lymphe kommt es nicht so sehr auf die Lymphmenge, als vielmehr auf ihren Zellengehalt an. Wie die folgenden Untersuchungen über Lymphbildung ergeben werden geht nun vermehrte Lymphströmung und vermehrter Zellengehalt derselben in der Regel Hand in Hand, aber ein absoluter Parallelismus besteht in dieser Beziehung nicht; es kann eine vermehrte Lymphbildung ohne wesentlich gesteigerten Gehalt am Lymphzellen vorhanden sein. Das bestimmende Moment für den Gehalt der Lymphe an Lymphzellen ist mit grosser Wahrscheinlichkeit in dem Gehalte des Blutes an körperlichen Elementen gelegen, wobei allerdings eine vermehrte und beschleunigte Lymphströmung auf die Zufuhr der lymphatischen Elemente zum Blute begünstigend einwirken kann; das bestimmende Moment aber für die Bildung einer grösseren Lymphmenge als solcher ist mit grosser Wahrscheinlichkeit auf gewisse chemische Bedingungen im Blute zurückzuführen, auf deren nähere Erörterung ich später einzugehen haben werde. Ich glaube also, dass die vermehrte Lymphbildung als solche, wie sie möglicher Weise bei hydrämischer Beschaffenheit des Blutes bestehen kann, nicht als die Ursache einer bei gleichzeitiger Hydrämie vorhandenen Leukocytose angesprochen werden kann; was speziell die posthämorrhagische Leukocytose anbelangt, so habe ich bereits auf die Bedeutung des Leukocytenmangels im Blute für die Entstehung derselben aufmerksam gemacht, auf die prämortale und kachektische Form komme ich sofort noch zurück.

Für die entzündliche Leukocytose (II. d. bei RIEDER) hat bereits JOAS<sup>2)</sup> beim Frosche darauf hingewiesen, dass diese Form der Leukocytose erst eintritt, wenn eine Auswanderung der Leukocyten aus dem Blute in erheblicherem Grade stattgefunden hat; es geht also auch hier wahrscheinlich eine Verarmung des Blutes an Leukocyten der Leukocytose voraus. Selbst wenn man nun den von v. LIMBECK<sup>3)</sup> vertretenen Standpunkt, dass die entzündliche Leukocytose primär durch chemotaktische Wirkung gewisser im Blute enthaltener bakterieller Stoffwechselproducte bedingt wird, in ihrer Allgemeinheit als durch die Be-

1) a. a. O. S. 191.

2) ZIEGLER's Beiträge etc. 1891. X. 298 f.

3) Zeitschr. f. Heilkunde 1889. X.

funde von JOAS noch nicht für widerlegt ansieht, so wird doch zu bedenken sein, dass auch der durch diese Stoffwechselprodukte bedingten Leukocytose wahrscheinlich eine Leukolyse vorangeht; für das Pyocyaneusprotein und für das KOCH'sche Tuberculin halte ich diese Annahme für erwiesen, und es wird zu untersuchen sein, ob nicht auch andere Stoffwechselprodukte der Bakterien und andere Bakterienzellstoffe, die Leukocytose erzeugen, in analoger Weise wirken. Ich halte es gegenwärtig bereits für im hohen Grade wahrscheinlich, dass auch der entzündlichen Leukocytose mit Bezug auf ihre Entstehung keine Sonderstellung gegenüber den bis jetzt besprochenen Formen der Leukocytose zukommt, da ich die Auffassung derselben als einer vorwiegend chemotaktischen Form (v. LIMBECK, RIEDER) nicht theilen kann. Ohne nun im Einzelnen auf den mannigfachen Wechsel der Erscheinungen, wie er nach RIEDER<sup>1)</sup> bei entzündlicher Leukocytose vorkommen kann, an dieser Stelle einzugehen, möchte ich namentlich mit Rücksicht auf die auch von RIEDER<sup>2)</sup> bei verschiedenen Krankheiten nachgewiesene Verminderung der Leukocytenmenge im Blute Folgendes hervorheben. Die Krankheitsursache oder eine Krankheitserscheinung kann möglicher Weise Leukopenie oder Leukolyse, aber gleichzeitig auch einen derartigen Zustand im Organismus hervorrufen, dass sei es durch Erschöpfung, sei es durch Giftwirkung oder durch eine andere Ursache, eine vermehrte Neubildung von Leukocyten und eine vermehrte Zufuhr derselben zum Blute unmöglich ist. Es ist aber vorläufig müßig, sich, so lange wir über die angeführte Verminderung der Leukocyten in Krankheiten selbst noch so ungenügend orientirt sind, über die Deutung derselben auseinanderzusetzen; ich wollte an dieser Stelle nur darauf hinweisen, dass auch das Bestehenbleiben einer Verminderung der Leukocyten nicht in unlösbarem Widerspruche mit der hier vertretenen Anschauung über das Wesen der Leukocytose steht. Es ist auch von diesem Standpunkte wohl einleuchtend, dass im Allgemeinen eine Leukocytose auch bei vorausgegangener Leukopenie oder Leukolyse nur dann entstehen kann, wenn im Organismus die Möglichkeit einer reichlichen Neubildung von Leukocyten und der Zufuhr derselben zum Blute gegeben ist.

Was nun die sogenannte Verdauungsleukocytose (I. a. bei RIEDER) anbelangt, so haben die werthvollen Untersuchungen von POHL<sup>3)</sup> ergeben, dass unter den Nahrungsstoffen, welche diese Erscheinung vor allem hervorrufen, den Eiweisskörpern eine sehr wesentliche Rolle zufällt.

Die bei der Verdauung der Eiweissstoffe im Darmkanal sich bildenden Körper aus der Gruppe der Peptone und Albumosen besitzen nun aber ebenso wie wahrscheinlich noch andere Eiweisskörper, die Eigenschaft, leukolytisch zu wirken im hohen Grade, und es liegt daher die Möglichkeit

1) a. a. O. S. 108 f.

2) a. a. O. S. 43 f.

3) Archiv f. exp. Pathol. etc. Bd. 25. S. 31 f.

vor, dass, wenn sie aus dem Darne in das Blut gelangen, sie dort eine mehr oder minder hochgradige Abnahme der Leukocyten bedingen, welcher die Leukocytose nachfolgt. Allerdings ist diese Abnahme der Leukocyten im Blute zu Beginn der Verdauungsperiode noch nicht nachgewiesen, es ist aber wahrscheinlich bisher auf diesen Punkt nicht genügend geachtet worden; POHL<sup>1)</sup> bemerkt übrigens, dass die Verdauungsleukocytose kaum vor 1 Stunde nach der Nahrungsaufnahme bemerkbar wird, und RIEDER<sup>2)</sup> empfiehlt zum sichern Nachweis der Verdauungsleukocytose beim Menschen geradezu, die Blutentnahme in den ersten Stunden nach der Mahlzeit besser zu vermeiden. Die Versuche, welche mit Beziehung auf diese Frage am Thiere zum Theil bereits vorgenommen wurden, sollen bei einer andern Gelegenheit erörtert werden. Ich bin vorläufig geneigt auch die Verdauungsleukocytose in dem soeben erörterten Sinne, nicht aber in der von v. LIMBECK<sup>3)</sup> und RIEDER<sup>4)</sup> gegebenen Weise als Folge der chemotaktischen Wirkung der in das Blut gelangten Eiweisskörper, aufzufassen; ich behalte mir vor die diesbezüglichen Beobachtungen später beizubringen.

Ueber die übrigen Formen der Leukocytose fehlen mit eigene Erfahrungen, ich will dieselben daher nur kurz berühren.

Was die kachektische oder hydrämische Leukocytose (ESCHERICH)<sup>5)</sup> (II b. bei RIEDER) anbelangt, so hat HORBACZEWSKI<sup>6)</sup> in einer für die Frage der Entstehung der Leukocytosen im Säugethierorganismus sehr wichtigen Untersuchung darauf hingewiesen, dass bei der Kachexie wahrscheinlich nucleinhaltige Gewebselemente zerfallen; das Nuclein ist aber nach HORBACZEWSKI im Stande, falls es nicht im Organismus rasch zerstört wird, eine starke Leukocytose zu erzeugen. Ich schliesse mich dieser Auffassung von HORBACZEWSKI vollständig an, muss aber hinzufügen, dass auch das Nuclein (beim Kaninchen) eine primäre hochgradige Leukolyse und erst daran anschliessend Leukocytose hervorruft. Es liegt also auch für diese Form die Möglichkeit vor, dieselbe auf leukolytische Prozesse zurückführen zu können. Es ist möglich, dass die Leukocytose bei malignen Tumoren<sup>7)</sup> auf analogen Verhältnissen beruht.

Bei dieser Gelegenheit sei noch darauf hingewiesen, dass die so häufige Vergesellschaftung von kachektischer Leukocytose mit Hydrämie noch eine andere Deutung zulässt, als von ESCHERICH gegeben wurde. Nimmt man mit HORBACZEWSKI an, dass für die Leukocytose bei Gewebszerfall dem Nuclein eine wesentliche Rolle zufällt, so wird man auch, wie aus den später mitzutheilenden Versuchen hervorgeht, zu erwägen

1) a. a. O. S. 37.

2) a. a. O. S. 64.

3) Grundriss einer klin. Pathol. d. Blutes etc. S. 136.

4) a. a. O. S. 68.

5) Berl. Klin. Wochenschr. 1889. Nr. 10.

6) Monatshefte f. Chemie etc. Wien 1891. XII. S. 221 ff.

7) Vgl. v. LIMBECK, Klinische Pathologie des Blutes etc. S. 148.

haben, dass das Nuclein und wahrscheinlich auch seine Zersetzungsprodukte (Harnsäure) für die Lymphbildung von hervorragender Bedeutung sind. Bei Gegenwart grösserer Mengen von Nuclein im Blute wird man daher eine doppelte Wirkung desselben auf die Leukocytenzahl und auf die Lymphbildung zu berücksichtigen haben.

Diese doppelte Wirkung, die, wie die späteren Untersuchungen ergeben werden, bei sehr zahlreichen lymphagogen Substanzen vorhanden ist, muss bis zu einem gewissen Grade als eine sehr zweckmässige Einrichtung aufgefasst werden, da durch dieselbe die rege Zufuhr leukocytärer Elemente zum Blute in hohem Grade begünstigt wird. Aber andererseits kann durch die lymphagoge Wirkung des Nucleins oder anderer in gleichem Sinne wirkender lymphagoger Substanzen Veranlassung zu einer mehr oder minder hochgradigen Verwässerung des Blutes gegeben sein. Es besteht daher allerdings ein gewisser Zusammenhang zwischen Leukocytose und Hydrämie, insofern als beide Zustände mit grosser Wahrscheinlichkeit durch die gleiche Ursache, die Gegenwart einer gleichzeitig leukolytisch und lymphagog wirkenden Substanz im Blute bedingt werden, wobei es von verschiedenen Umständen abhängen kann, ob die eine oder die andere Wirkung mehr in den Vordergrund tritt. Während nun aber ESCHERICH die Leukocytose als eine Folge des stärkeren Vermischens von Lymphe mit Blut bezeichnet, muss ich hervorheben, dass auf Grund der hier vertretenen Anschauung der stärkere Zufluss von Lymphe zum Blute wohl als die Ursache einer hydrämischen Beschaffenheit desselben, nicht aber als die Ursache einer etwa gleichzeitig vorhandenen Leukocytose angesprochen werden kann; Leukocytose und Hydrämie können zwar durch die gleiche Ursache bedingt werden, aber die Hydrämie kann nicht als die Ursache der Leukocytose bezeichnet werden, wenn sie auch begünstigend auf das Eintreten der letzteren wirken kann.

Bezüglich der Leukocytose bei Neugeborenen (I. c. bei RIEDER) verweist RIEDER 1. auf die beim Embryo vorhandene „ungewöhnliche Blutbildung“ in der Leber und Placenta und 2. auf den Eintritt der Darmverdauung. Ich will nun durchaus nicht in Abrede stellen, dass diese beiden Momente bei der Entstehung dieser Leukocytose mitwirken, aber ich möchte doch auf den Umstand aufmerksam machen, dass beim Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt eine Abnahme der Leukocytenzahl eintritt, um erst gegen das Ende der ersten Woche wieder zuzunehmen.<sup>1)</sup> Gerade diese letztere Zunahme wird doch wohl kaum auf die von RIEDER betonten Umstände zurückgeführt werden können; ich möchte für die Auffassung dieser Form von Leukocytose auf die von verschiedener Seite gemachte Beobachtung hinweisen, dass einige Zeit nach der Geburt ein deutlich nachweisbarer Zerfall von rothen und weissen Blutkörperchen stattfindet. Ob nun dieser Zerfall als solcher,

---

1) Vgl. RIEDER a. a. O. S. 77,

oder ob erst die Zerfallsprodukte der Blutzellen das auslösende Moment für eine nachträgliche Leukocytose darstellen, vermag ich nicht zu entscheiden. Es wird aber durch diesen Hinweis diese (secundäre) Leukocytose der Neugeborenen in ihrer Genese den früher erörterten Formen nahe gerückt.

Ueber die agonale und Schwangerschaftsleukocytose (II. c. und I. b. bei RIEDER) bin ich nicht in der Lage nähere Angaben machen zu können. Das Beobachtungsmaterial, das über beide Formen vorliegt, ist noch ein so geringes, dass eine nähere Beurtheilung derselben nicht möglich ist. Die agonale Form ist RIEDER<sup>1)</sup> im Anschlusse an COHNHEIM geneigt in Parallele zur hydrämischen Leukocytose zu setzen, indem er für das Zustandekommen derselben eine hochgradige Herabsetzung des Blutdruckes, Ueberwiegen des Gewebsdruckes und vermehrten Lymphstrom voraussetzt. Indessen konnte er sich an Thieren selbst davon überzeugen, dass hochgradige Herabsetzung des Blutdruckes nicht genügt, um Leukocytose zu erzeugen, und ich habe höher oben bereits darauf hingewiesen, dass auch vermehrte Lymphströmung für sich allein nicht genügt, um Leukocytose zu bewirken. Auch für die agonale Leukocytose möchte ich darauf hinweisen, dass möglicher Weise vor dem Tode unter gewissen Umständen ein vermehrter Gewebszerfall eintritt, der in der früher erörterten Weise zur Leukocytose führt. Auch bei RIEDER<sup>2)</sup> findet sich ein solcher Hinweis, den er jedoch im Sinne einer chemotaktischen Wirkung auf die Leukocyten zu deuten geneigt ist.

Hält die hier vertretene Auffassung über das Wesen der Leukocytose auch einer weiteren Prüfung Stand, so dürfte die Aufstellung einer einzigen Form der Leukocytose genügen, nämlich jener, bei der in Folge eines vorausgegangenen Verlustes des Blutes an Leukocyten (Leukopenie und Leukolyse) eine intensive Zufuhr junger leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute erfolgt, die zu einer vorübergehenden Uebercompensirung des gesetzten Verlustes führt, da gegenwärtig bereits für die meisten Formen der Leukocytose ein derartiger, der Leukocytose vorausgehender Verlust von Leukocyten im Blute wahrscheinlich gemacht werden kann. Dabei kann man dann immerhin je nach der Art und Weise, in welcher dieser Verlust zu Stande kommt, verschiedene Unterarten der Leukocytose etwa in der von RIEDER gegebenen Weise unterscheiden. Statt der von RIEDER erwähnten achten Form (II. e. Die experimentell [an Thieren] zu erzeugende Leukocytose) würde ich aber die Aufstellung einer toxischen Leukocytose empfehlen, da ja auch die meisten der von RIEDER aufgestellten sieben andern Formen von Leukocytose experimentell an Thieren erzeugt werden können.

Die Leukocytose stellt demnach auf Grund der hier gegebenen

1) a. a. O. S. 105.

2) a. a. O. S. 107.

Auffassung eine vorübergehende Zunahme der Leukocyten im gesammten Blute über die Norm dar, welche nach einer vorausgehenden, durch verschiedene Momente auslösbaren Verminderung derselben in Folge vermehrten Zuflusses jugendlicher leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute bedingt wird. Leukocytose entsteht wahrscheinlich in allen Fällen in Folge vermehrten Wiederersatzes der im Blute zerstörten oder sonstwie verschwundenen Leukocyten. Auf die jeweilige Grösse dieses Wiederersatzes ist für die Beurtheilung der vorliegenden Veränderung im Blute wahrscheinlich weniger Gewicht zu legen, als auf gewisse Verhältnisse der Leukocyten selbst, auf welche ich im Folgenden noch zurückzukommen habe.

Wie ich bereits höher oben mitgetheilt habe, hat RÖMER die Anschauung zu begründen versucht, dass die Leukocytose nach der Injection der von ihm verwendeten Substanzen vorwiegend auf das venöse Blut beschränkt ist, und dass die Neubildung der Leukocyten im strömenden venösen Blut selbst durch einen formativen Reiz bedingt wird, welchen die injicirte Substanz auf die Leukocyten des Blutes ausübt, und wodurch sie zur Theilung veranlasst werden. Mit keiner dieser von RÖMER gemachten Annahmen stehen die Resultate meiner Versuche in Einklang.

Dass man, wenn es überhaupt erst zur Entwicklung der Leukocytose gekommen ist, dieselbe im Venen- wie im Arterienblute der Thiere nachweisen kann, geht wohl aus den früher angeführten Beispielen zur Genüge hervor; allerdings wird im Allgemeinen im Arterienblute in der Regel eine etwas niedrigere Leukocytenzahl als im Venenblute gefunden, allein diese Differenz ist niemals sehr beträchtlich, und vermuthlich durch den differenten Wassergehalt des Arterien- und Venenblutes bedingt. Ich habe niemals, so oft ich auch Parallelzählungen im Ohrvenen- und Ohrarterienblute, oder im Blute der vena jugularis und der arteria carotis bei leukocytotischen Kaninchen (in vivo) machte, die Leukocytose im Arterienblute vermisst, wenn sie auch im Arterienblute entsprechend geringer als im Venenblute war. Ich habe ähnliche Resultate, wie sie RÖMER in seinem 21. Versuche anführt, niemals erhalten, vorausgesetzt, dass bei den verschiedenen mit einander zu vergleichenden Zählungen auf möglichste Gleichheit der Versuchsbedingungen geachtet wurde. Auf einen Punkt möchte ich bezüglich des differenten Gehaltes von Arterien- und Venenblut an Leukocyten nach der Injection der erwähnten Substanzen noch aufmerksam machen, der mir nicht unwichtig zu sein scheint.

Macht man die Injection intravenös, so wird man gelegentlich die Leukolyse zuerst im Venenblut in der Nähe der Injectionsstelle und erst nach einigen Minuten auch im Arterienblute entwickelt finden;

werden also unmittelbar nach der intravenösen Injection vergleichende Zählungen im Venen- und Arterienblute vorgenommen, so kann man bereits hochgradige Leukolyse im Venenblute in unmittelbarer Nähe der Injectionsstelle und weit geringere im Arterienblute vorfinden.

Bei einem Kaninchen (3./6. 92), das nach dem Aufspannen in einer kl. Halsvene 9628 Leukocyten hatte, wurden unmittelbar nach der intravenösen (rechtsseitigen) Injection von 0.4 Pepton im Blute der rechten Jugularvene 824, im Blute der l. art. carotis 5826 Leukocyten gezählt.

Das gleicht sich aber schon nach wenigen Minuten aus, dann ist der Stand der Leukocyten im Arterien- und Venenblute nahezu der gleiche. Macht man nun nach der Injection nachdem die Leukolyse eine allgemeine geworden war, vergleichende Zählungen im Arterien- und Venenblute, so kann man in der Regel bereits im Venenblute eine Zunahme von Leukocyten constatiren, während im Arterienblute davon noch gar nichts oder doch nur eine ganz unbedeutende Zunahme zu beobachten ist. An gefesselten Thieren wurde diese Differenz in einzelnen Fällen einige Zeit während jener kurzen Periode beobachtet, während welcher die Zunahme der Leukocyten am gefesselten Thiere überhaupt vorhanden ist. Auch für derartige Fälle ist also die Angabe von RÖMER,<sup>1)</sup> „dass zu einer Zeit, wo im arteriellen Blute keine oder nur eine schwache Vermehrung der Leukocyten sich nachweisen lässt, die Leukocytose im venösen Gebiete bereits einen hohen Grad erreicht hat“, nur zum Theile zutreffend, da es sich hierbei doch eigentlich noch nicht um eine Leukocytose im venösen Blute handelt. Es ist aber auch diese Differenz nur kurze Zeit nach der Injection von mir beobachtet worden, niemals war sie auf der Höhe der Leukocytose vorhanden. Diese Differenz innerhalb der ersten Stunden nach der Injection hängt nach meinen Befunden nicht mit einer vermehrten Neubildung von Leukocyten im venösen Blute zusammen, wie RÖMER anzunehmen geneigt ist, sondern sie ist wahrscheinlich der Ausdruck der vermehrten Zufuhr der jugendlichen leukocytären Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute, der ja nahezu ausschliesslich durch das venöse Blut erfolgt. Ist Leukolyse eingetreten, so wird zunächst das venöse Blut mit jugendlichen Leukocyten überschwemmt. Ehe dieselben auf dem Wege der Circulation in die arterielle Strombahn gelangen, dürfte wahrscheinlich, falls die leukocytenerstörende Schädlichkeit im Blute noch wirksam ist, ein mehr oder weniger grosser Theil derselben im Blute neuerdings zerstört worden sein. Diese nachträgliche Zerstörung der in das Blut eingeströmten leukocytären Elemente geht wahrscheinlich im Gesamtblute vor sich, aber die directe Zufuhr der jungen Leukocyten in das Venenblut gleicht diesen Verlust

1) a. a. O. S. 106.

viel rascher in diesem aus, als dies beim Arterienblute der Fall sein kann. Auf diese Momente glaube ich die angeführte Differenz zurückführen zu sollen.

RÖMER hat dann weiterhin auch die Meinung vertreten, dass die von ihm beobachtete Leukocytose sich durch Neubildung der weissen Blutkörperchen im Venenblut entwickelt und hierfür eine Reihe von Gründen geltend gemacht: 1. hat er, wenn 2—3 $\frac{1}{2}$  Stunden nach der Injection der Alkaliproteine das Ohr des Kaninchens abgeschnitten und auf 4 $\frac{1}{2}$ —6 Stunden bei einer Temperatur von 37—38° in den Brütöfen gebracht wurde, in dem venösen Blute dieses Ohres eine Vermehrung der Leukocyten auf das dreifache constatiren können. 2. Hat er in dem venösen Blute dieses Ohres sowohl, als auch im venösen (Ohr-)Blute leukocytotischer Kaninchen überhaupt ein gruppen- und haufenweises Beisammenliegen der weissen Blutkörperchen beobachtet, das er nicht auf ein vermehrtes Einströmen der leukocytotischen Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen in das Venenblut, sondern auf eine Neubildung der Leukocyten im Venenblute selbst zurückführt. 3. Hat er im Arterienblute leukocytotischer Kaninchen ein derartiges Zusammenliegen der weissen Blutkörperchen niemals, und nur eine unbedeutende Vermehrung der Leukocyten im ganzen arteriellen Gebiete feststellen können. 4. Hat er an den Leukocyten aus dem Venenblute leukocytotischer Kaninchen eine Reihe von Vorgängen an den Kernen beschrieben, die er als Zeichen der Kern- und Zellenbildung auffasst.

Was nun die Versuche am abgetrennten Kaninchenohre anbelangt, so halte ich dieselben nicht für einwandfrei, da die Eindickung des Blutes unter diesen Verhältnissen thatsächlich eine sehr hochgradige werden kann. Ich lasse hier zwei Versuche folgen, von denen der erste in der von RÖMER angegebenen Weise ausgeführt wurde:

27./4. 92. Am gefesselten Kaninchen werden in einer Ohrvene rechts gezählt:

Leukocyten	= 8533	Erythrocyten
Einkernige 33.7%	= 2875	7,650,000
Mehrkernige 66.3%	= 5658	1 : 897

Um 11.45<sup>h</sup> wird 1 g Hemialbumose in die ven. jug. d. injicirt und 5 Min. später werden in einer kl. Halsvene 1285 Leukocyten gezählt.

Um 4<sup>h</sup> werden in einer Ohrvene rechts (ungefesselt) gezählt:

Leukocyten	= 6466	Erythrocyten
Einkernige 33%	= 2133	7,020,000
Mehrkernige 67%	= 4333	1 : 1086

Jetzt wird das rechte Ohr an der Basis abgetrennt und in den Brütöfen gebracht,

Um 9<sup>h</sup> Abds. werden im Venenblute dieses Ohres gezählt:

Leukocyten	= 13984	Erythrocyten
Einkernige 52.9 %	= 7398	14,500,000
Mehrkernige 47.1 %	= 6586	1 : 1038

Im Venenblute des linken (nicht abgetrennten) Ohres werden um die gleiche Zeit gezählt:

Leukocyten	= 11888	Erythrocyten
Einkernige 38.6 %	= 4589	—
Mehrkernige 61.4 %	= 7299	—

Im Arterienblute des linken Ohres werden gezählt:

Leukocyten	= 10222	Erythrocyten
Einkernige 50 %	= 5111	7,030,000
Mehrkernige 50 %	= 5111	1 : 685

Der zweite Versuch wurde in der Weise angestellt, dass einige Stunden nach der Injection, als der Wiederersatz der Leukocyten bereits begonnen hatte, das Ohr nicht abgetrennt, sondern blos an der Ohrwurzel dicht ligirt wurde.

28./4. 92. Im gefesselten Zustande in einer linken Ohrvene:

Leukocyten	= 7282	Erythrocyten
Einkernige 37.1 %	= 2701	7,560,000
Mehrkernige 62.9 %	= 4581	1 : 1038

Um 11.45<sup>h</sup> wird 1 g Hemialbumose in die rechte ven. jug. ext. injicirt, unmittelbar darauf:

Leukocyten	= 1376	Erythrocyten
Einkernige 77.6 %	= 1066	7,620,000
Mehrkernige 22.4 %	= 311	1 : 5561

Um 4.25<sup>h</sup> werden in einer l. Ohrvene gezählt:

Leukocyten	= 10783	Erythrocyten
Einkernige 30 %	= 3244	7,340,000
Mehrkernige 70 %	= 7539	1 : 680

Jetzt wird das linke Ohr fest ligirt.

Um 6.45<sup>h</sup> werden im Venenblute des rechten Ohres gezählt:

Leukocyten	= 19464	Erythrocyten
Einkernige 13 %	= 2530	—
Mehrkernige 87 %	= 16934	—

Im Arterienblut des rechten Ohres werden zur gleichen Zeit gezählt:

Leukocyten	= 15485	Erythrocyten
Einkernige 15 %	= 2322	—
Mehrkernige 85 %	= 13163	—

Im linken (lig.) Ohr werden im Venenblute um diese Zeit gezählt:

Leukocyten	= 13191	Erythrocyten
Einkernige 6%	= 791	8,820,000
Mehrkernige 94%	= 12400	1 : 660

Am 29./4. früh 9<sup>h</sup> werden im rechten Ohr im Arterienblut gezählt:

Leukocyten	= 15341	Erythrocyten
Einkernige 30.4%	= 4663	7,870,000
Mehrkernige 69.6%	= 10678	1 : 514

Im Venenblute des gleichen Ohres:

Leukocyten	= 13369	Erythrocyten
Einkernige 24.9%	= 3329	7,920,000
Mehrkernige 75.1%	= 10040	1 : 593

Im Venenblute des linken (lig.) Ohres werden um 9.10<sup>h</sup> gezählt:

Leukocyten	= 15238	Erythrocyten
Einkernige 32.8%	= 4998	16,660,000
Mehrkernige 67.2%	= 10240	1 : 1095

Im Arterienblute des linken (lig.) Ohres:

Leukocyten	= 14396	Erythrocyten
Einkernige 30%	= 4318	14,860,000
Mehrkernige 70%	= 10078	1 : 1033

Es muss bemerkt werden, dass das Arterien- und Venenblut des abgetrennten und ligierten Ohres nach 6—14 Stunden dunkelschwarz und sehr zähflüssig war; die Kerne zahlreicher Leukocyten dieses Blutes erschienen wie zersprengt, an Trockenpräparaten waren an sehr vielen Zellen nur Kernreste nachweisbar. Es liegt gewiss sehr nahe, diese Veränderungen auf degenerative Prozesse zurückzuführen, die sich unter den gewählten Versuchsbedingungen in den weissen Blutkörperchen einstellen. Die Eindickung des Blutes ist schon äusserlich kenntlich; selbst prall gefüllte Gefässe entleeren beim Anschneiden nur langsam ihren zähflüssigen Inhalt, die Zählung der rothen Blutkörperchen giebt auch einen zahlenmässigen Beleg für diese Eindickung; ich halte dafür, dass auch die im ligierten und im abgebundenen Ohre nachweisbare Vermehrung der Leukocyten der Hauptsache nach auf die Eindickung des Blutes zurückzuführen ist. Für regenerative Vorgänge an den Leukocyten scheinen unter diesen Verhältnissen die Bedingungen doch recht ungünstig zu sein, da ich an den Leukocyten des ligierten und abgetrennten Ohres nahezu in allen Kernen Zeichen des Kernzerfalles auffand. Auch RIEDER<sup>1)</sup> konnte bei der Wiederholung des RÖMER'schen Versuches am abgetrennten Ohre das von diesem erhaltene Resultat nicht bestätigen.

Dass man nun unter diesen Verhältnissen sowohl in dem dicken

1) a. a. O. S. 192 f.

aus einem venösen, als aus dem arteriellen Ohrgefäße entleerten Blute die Leukocyten vielfach verbacken und zu Gruppen vereinigt vorfindet, kann gewiss nicht befremdlich erscheinen und muss durchaus nicht nach RÖMER als ein Zeichen vermehrter Leukocytenneubildung angesehen werden. Ich muss übrigens gegen RÖMER hervorheben, dass man unter diesen Verhältnissen auch im Blute des arteriellen Ohrgefäßes zahlreiche zu Gruppen vereinigte Leukocyten vorfindet.

Dieses gruppenweise Beisammenliegen der Leukocyten kann aber überhaupt nicht als ein Beweis für den Ablauf von Neubildungsvorgängen in den weissen Blutzellen angesehen werden; man kann dasselbe an dem Blute eines jeden Kaninchens hervorrufen, wenn man dasselbe längere Zeit — es genügen oft wenige Minuten dazu — an der Luft belässt, oder wenn das Blut sich nur sehr langsam aus dem angeschnittenen Gefäße entleert, oder nur langsam behufs Zählung in die Kapillare aufgezogen werden kann. Da nun das Blut aus den angeschnittenen kleineren Venen, namentlich aus den Ohrvenen des Kaninchens, sich im Allgemeinen viel langsamer als aus den arteriellen Gefäßen des Ohres entleert, so ist die Beobachtung von RÖMER allerdings richtig, dass man die in Gruppen vereinigten Leukocyten vorwiegend im Ohrvenenblute vorfindet. Aber sie beweist nicht, dass diese Gruppen den Ausdruck von Neubildungsvorgängen in den Leukocyten darstellen.

Dass RÖMER die Leukocytose nicht auch im Arterienblute constatirt hat, dürfte wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein, dass er die Untersuchung des Arterienblutes nicht häufig genug vorgenommen hat, oder dass die Zählungen im Arterien- und Venenblute in solchen Gefäßen vorgenommen wurden, deren Inhalt nicht ohne Weiteres miteinander vergleichbar ist, oder dass die Versuchsbedingungen bei den miteinander vergleichbaren Zählungen nicht die gleichen waren. Nach meinen Erfahrungen ist die Leukocytose im ganzen Gefässsystem nachweisbar, sie entwickelt sich zwar aus den früher angeführten Gründen im venösen rascher als im arteriellen, aber auf der Höhe des Processes ist sie in beiden Abschnitten des Gefässapparates vorhanden.

Was nun noch die von RÖMER als Theilungsstadien der Leukocyten gedeuteten Beobachtungen und Abbildungen anbetrifft, so will ich auf diesen Punkt hier nicht näher eingehen, da ich mich bereits andernorts<sup>1)</sup> mit der Bedeutung dieser Form der Kernzerschnürung (Kernfragmentirung) beschäftigt habe, die von RÖMER als der Ausdruck einer Zellenneubildung angesprochen wird. Ich bestreite nicht, dass einzelne der von RÖMER gegebenen Abbildungen auf regenerative Theilungsvorgänge hinweisen, aber die Hauptmasse der von ihm beschriebenen und abgebildeten, und auch thatsächlich im strömenden Blute leukocytotischer Kaninchen nachweisbaren Leukocyten gehört der Gruppe der „mehr-

---

1) Biolog. Centralbl. 1891. Nr. 17. Bd. XI.

kernigen“ an, die ich nicht als in regenerativer Theilung begriffen ansehen kann. Meine Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Leukocytose durch vermehrte Zufuhr jugendlicher (einkerniger) leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen in das Blut bedingt wird, wobei immerhin auch noch im strömenden Blute Neubildungsvorgänge an vereinzelt leukocytären Zellen statthaben können, die wesentlichsten Neubildungsstätten der leukocytären Elemente sind unter den hier geschilderten Bedingungen, ebenso wie unter normalen Verhältnissen, höchst wahrscheinlich die Blutzellen bildenden Organe. Ich vermag mich daher weder der von RÖMER gegebenen Deutung, dass die Leukocytose durch vermehrte Neubildung der Leukocyten namentlich im Venenblute der Körperperipherie, noch der von RIEDER geäußerten Anschauung, dass die Leukocytose bloß auf eine vermehrte Anlockung der Leukocyten in gewisse Gefäßabschnitte ohne vermehrte Neubildungsvorgänge an denselben zurückzuführen ist, anzuschließen.

Es sei nun auch noch die Frage nach der Bedeutung des als Leukolyse bezeichneten Vorganges gestattet. Die hier mitgetheilten Beobachtungen, sowie jene anderer Autoren, namentlich der Dorpater Schule, haben ergeben, dass die Leukocyten des Blutes äusserst labile Elemente sind, die durch verschiedenartige Einflüsse leicht in grossen Massen zerstört werden können. Die Bedeutung dieses Vorganges für die Lymphbildung werden wir in einem späteren Abschnitte erörtern, aber schon aus den bisherigen Untersuchungen hat sich die Möglichkeit der raschen Ausgleichung, ja der Uebercompensirung des gesetzten Verlustes ergeben. Ich bin geneigt in dem Auftreten der Leukocytose nach vorausgegangener Leukolyse einen zweckmässigen Akt des Organismus, eine Art Schutzvorrichtung desselben zu erblicken; in dieser Beziehung stimme ich der Auffassung von v. LIMBECK, RÖMER, RIEDER und Anderen vollständig zu. Durch den Zusammenhang von Leukolyse und Leukocytose wird es eben ermöglicht, dass das Blut mit massenhaft jugendlichen frischen, also wohl auch functionstüchtigen Leukocyten überschwemmt wird, sobald ein Mangel an Leukocyten im Blute eingetreten ist. Ob nun jede Form der Leukocytose als eine Schutzvorrichtung des Organismus anzusehen ist, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntniss; für die entzündliche und die Verdauungsleukocytose, vielleicht auch für die toxische Leukocytose überhaupt ist eine solche Auffassung wohl sehr naheliegend.

Auch möchte ich an dieser Stelle noch auf die in letzterer Zeit von BRIEGER, KITASATO und WASSERMANN<sup>1)</sup> vertretenen Anschauung über Immunität und Gifffestigung hinweisen, nach welcher dem Zerfalle der Leukocyten im Blute für die Bildung der sogenannten Antitoxine

1) Zeitschr. f. Hygiene etc. XII/2 und Berichte über die Verhandlungen des XI. Congr. f. int. Mediz. 1892. Leipzig. Beilage z. Centralbl. f. Klin. Mediz. 1892. Nr. 25. S. 43.

eine sehr wichtige Rolle zufällt. WASSERMANN vermuthet, dass durch die incorporirten Bakterienzellsubstanzen Leukocytose entstehe, und dass durch den nachträglichen Zerfall der Leukocyten giftzerstörende Substanzen im Blute freiwerden. Auf Grund der im Vorausgehenden mitgetheilten Beobachtungen möchte ich vermuthen, dass der Zusammenhang ein umgekehrter ist, dass der Zerfall der Leukocyten primär durch den Vorgang der Leukolyse und nicht erst sekundär im Gefolge der Leukocytose bedingt wird. Dass übrigens bei vorhandener Leukocytose die Möglichkeit eines intensiveren Leukocytenzerfalles gegeben ist, soll durchaus nicht in Abrede gestellt werden. Die Bedeutung der Leukolyse für die Lehre von der Immunität gegen Infectiouskrankheiten kann erst durch weitere Untersuchungen sichergestellt werden. Hier sollte nur ein Hinweis auf diese Seite der Frage erfolgen.

Es sei hier nun noch schliesslich die Möglichkeit der therapeutischen Verwerthung der hier angeführten Beobachtungen über Leukolyse mit wenigen Worten erörtert. Es liegt ja gewiss nach den eben geschilderten Befunden nahe, bei Zuständen, die mit einer hochgradigen, bleibenden Vermehrung der weissen Blutkörperchen (Leukämie) einhergehen, einen Theil dieser Zellen durch die Einführung leukolytischer Substanzen in das Blut zu zerstören, zumal es auch, wie ich mich in einigen Versuchen überzeugt habe, gelingt durch subcutane oder intraperitoneale Injection dieser Substanzen (beim Kaninchen) eine dann weit langsamer sich entwickelnde Leukolyse zu erzielen. Allerdings wird man daran zu denken haben, dass der Leukolyse eine vermehrte Zufuhr von Leukocyten zum Blute nachfolgt, aber bei den doch wesentlich alterirten Verhältnissen der Leukocytenproduction bei Leukämie, und bei der wenigstens am Thiere sichergestellten Unschädlichkeit einzelner leukolytischer Substanzen, dürfte sich ein solcher Versuch an Menschen doch empfehlen. Ja es liegt bereits ein solcher, wenn auch unvollständiger Versuch am Menschen vor. H. F. MÜLLER<sup>1)</sup> hat nämlich von anderen Gesichtspunkten ausgehend bei einem Leukämiker mit einer Verhältnisszahl von 1 : 6 subcutane Injectionen einer Mischung von defibrinirtem Blute mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Die Leukocytenzahl sank bei diesem Manne innerhalb einiger Tage ganz constant bis zum Verhältniss von 1 : 29. Der Versuch wurde nicht weiter geführt. Wahrscheinlich handelt es sich in diesem Falle um eine leukolytische Wirkung des Hämoglobins, das nach den Erfahrungen der Dorpater Schule in gelöstem Zustande eine Zerstörung der weissen Blutkörperchen hervorzurufen vermag.

1) Deutsch. Archiv f. Klin. Mediz. Bd. 48. S. 52 f.

## V. Leukolyse und Leukocytenregeneration.

Der rasche Wiederersatz der Leukocyten nach vorausgegangener Leukolyse bot eine günstige Gelegenheit die Frage der Leukocytenneubildung einer erneuerten Prüfung zu unterziehen. Die Annahme, dass die weissen Blutkörperchen sich entweder in den Blutzellen bildenden Organen oder im strömenden Blute durch Mitose vermehren, gewinnt ständig an Verbreitung und es scheint bereits vergeblich gegen diese Meinung anzukämpfen. War diese Angabe richtig, so durfte ich wohl erwarten während der Leukocytenregeneration oder auf der Höhe der Leukocytose massenhaft in Mitose begriffene Leukocyten entweder im strömenden Blute oder in den Blutzellen bildenden Organen oder an beiden Localitäten aufzufinden. Das ist aber, wie ich gleich vorweg bemerken will, nicht der Fall. Die Untersuchung der Blutzellen bildenden Organe bei reiner Leukolyse und nachträglicher Leukocytose wurde bisher erst in zwei Fällen durchgeführt, nach jener Methode, die ich in meiner letzten Arbeit <sup>1)</sup> angegeben habe. Ich habe in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark keine derartige Vermehrung der mitotischen Figuren wahrnehmen können, wie man sie hätte erwarten müssen, wenn die in so grosser Zahl dem Blute zuströmenden Leukocyten wirklich durch mitotische Theilung in diesen Organen entstanden wären. Ich muss aber hervorheben, dass derartigen Untersuchungen keine grosse Bedeutung für die Entscheidung der aufgeworfenen Frage beigemessen werden kann, weil dem subjectiven Ermessen des Einzelnen gegenüber den doch schon normaler Weise in den genannten Organen in grosser Zahl vorhandenen Mitosen, ein zu weiter Spielraum offen bleibt. Hier werden neue, nach besonderen Methoden vorzunehmende Untersuchungen einzusetzen haben, über die ich vorläufig nicht verfüge. Ich bemerke der jüngst erschienenen Arbeit von M. B. SCHMIDT <sup>1)</sup> gegenüber nur noch, dass ich in den bis jetzt daraufhin untersuchten Blutzellen bildenden Organen von Kaninchen, bei denen hochgradige Leukocytenregeneration bestand, wie bei meinen früheren diesbezüglichen Untersuchungen allerdings die von ihm an der embryonalen Leber geschilderten Vorgänge der sogenannten „endothelialen Blutzellenbildung“ nachweisen konnte, aber nicht in jener Massenhaftigkeit, wie sie auf Grund der bestehenden hochgradigen Leukocytenregeneration hätte erwartet werden müssen. Uebrigens muss ich an dieser Stelle wiederholen, was ich anderwärts bereits genügend betont habe, dass ich einen Uebergang der fixen Zellen in Blutzellen niemals beobachten konnte, und dass andererseits die „fixen Endothelzellen-

1) Arch. f. mikrosk. Anat. XXXVIII. 1892. S. 524 ff.

2) ZIEGLER's Beiträge etc. 1892. XI. 199 ff.

mitosen“ von den Mitosen der eigentlichen lymphoiden Elemente durch eine Reihe von Merkmalen gut zu unterscheiden sind.<sup>1)</sup> Auch bezüglich der jüngst in ausführlicher Darstellung erschienenen Arbeit von VAN DER STRICHT<sup>2)</sup> muss ich mich an dieser Stelle auf den Hinweis beschränken, dass ich durchaus nicht alle jene zelligen Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen, die VAN DER STRICHT als Leukocyten und als Mitosen derselben anspricht, thatsächlich als solche anzuerkennen in der Lage bin.

Ich habe die Untersuchungen über Leukolyse und Leukocytenregeneration vorläufig vorwiegend auf das strömende Blut im Allgemeinen, im Besonderen aber auf das strömende Blut jenes Gefässabschnittes, in welchem SPRONCK und PRINS<sup>3)</sup> so zahlreiche von ihnen als Leukocytenmitosen gedeutete mitotische Zellen gefunden haben, und auf die Untersuchung der Lymphe beschränkt, welche für derartige Beobachtungen ein besonders günstiges Objekt darbietet. Im Ohrblute hochgradig leukocytotischer Kaninchen habe ich an unzähligen auf diesen Punkt hin genau untersuchten Trockenpräparaten nicht ein einziges Mal eine mitotische Zelle auffinden können, während kernhaltige Erythrocyten, namentlich wenn durch den Eingriff gleichzeitig auch eine Zerstörung rother Blutkörperchen bedingt worden war, gar nicht so selten zur Beobachtung kamen. Auch RIEDER<sup>4)</sup> hat bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen auf den Mangel mitotischer Figuren im strömenden Blute und auf die Gegenwart kernhaltiger rother Blutkörperchen in demselben hingewiesen. Ich habe ferner das Milzvenenblut und das Blut der vena cava inferior zweier Kaninchen, bei welchen kurz vor der Tödtung im Ohrvenenblute in dem einen Falle 29656, in dem anderen Falle 68939 Leukocyten gezählt worden waren, auf Mitosen in der bereits früher<sup>5)</sup> angegebenen Weise untersucht. Im Milzvenenblute wurden bei dem einen Thiere im Ganzen 8426 Zellen gezählt und darunter 10 Mitosen = 0,12%, im Blute der vena cava inferior des anderen Thieres wurden unter 12645 Zellen 11 Mitosen = 0,09% gefunden. Entsprechend den von mir bei einer anderen Gelegenheit<sup>6)</sup> vorgenommenen Zählungen der Erythroblasten dieser Gefässbezirke bin ich geneigt den doch immerhin recht spärlichen Befund an Mitosen in den genannten Gefässen auf Erythroblastenmitosen, nicht aber auf Leukocytenmitosen zurückzuführen. Die Menge der in den genannten Gefässbezirken nachgewiesenen Mitosen ist doch eine viel zu geringe, um für die Frage der hochgradig gesteigerten Leukocytenzufuhr zum Blute ausschlaggebend sein zu können. Ich be-

---

1) Archiv f. mikrosk. Anat. 38. S. 536 ff.

2) Archives de Biologie. T. XII. 1892.

3) Vgl. Archiv f. mikr. Anat. 38. S. 598 f.

4) a. a. O. S. 189.

5) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 38. S. 600 f.

6) Wiener Sitzber. 1887. Bd. 95. III. Abth. S. 142 f.

merke, dass es sich bei diesen beiden Kaninchen um Leukocytose durch Hemialbumose handelte, und dass bei beiden nur eine unbedeutende Abnahme der Erythrocyten im Blute zu constatiren war. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei Thieren, bei welchen gleichzeitig eine starke Erythrocytenregeneration vorhanden ist, auch weit mehr (Erythrocyten) Mitosen in dem Blute der genannten Gefäßbezirke auftreten werden.

Ich habe den gleichen Punkt auch bei der Untersuchung der Kaninchenlymphe in einer Reihe von Fällen in folgender Weise verfolgt. Die Lymphe wird in Osmium-Essigsäure aufgefangen, und nach erfolgter Sedimentirung der Zellen wird die Zählung vorgenommen; es wurden stets Zählungen aus der Normallymphe, und nach der Injection zu jener Zeit angestellt, in welcher eine mächtige Zunahme der Lymphocyten vorhanden war.

23./12. 91. In der Normallymphe werden bei 34954 Lymphocyten unter 3000 Lymphocyten gefunden:

Amitosen 128 = 4.27 %

Mitosen 17 = 0.55 % (Ec. = 7,180,000)

10 Min. nach der Injection von 1 g Hemialbumose werden 55772 Lymphocyten gezählt. Unter 3000 Lymphocyten finden sich:

Amitosen 215 = 7.06 %

Mitosen 14 = 0,47 % (Ec. = 6,850,000)

23./5. 92. In der Normallymphe werden gezählt 17705 Lymphocyten; unter 1000 Lymphocyten finden sich:

Amitosen 38 = 3.7 %

Mitosen 5 = 0.5 % (Ec. = 9,880,000)

40 Min. nach der Injection von 0.4 g Pepton werden 63005 Lymphocyten gezählt; unter 860 Lymphocyten finden sich:

Amitosen 63 = 7.4 %

Mitosen 4 = 0.5 % (Ec. = 9,020,000)

25./5. 92. In der Normallymphe werden gezählt 22465 Lymphocyten, (Ec. = 8,020,000); unter 908 Lymphocyten finden sich:

Amitosen 31 = 3.5 %

Mitosen 4 = 0.5 %

45 Min. nach Injection von ca. 0,2 g Nuclein werden 68942 Lymphocyten gezählt (Ec. = 5,040,000); unter 822 Lymphocyten finden sich:

Amitosen 56 = 6.9 %

Mitosen 10 = 1.3 %

27./5. 92. In der Normallymphe werden 25675 Lymphocyten gezählt (Erythrocyten 5,240,000); unter 1014 Lymphocyten finden sich:

Amitosen 42 = 3.9 %

Mitosen 1 = 0.09 %

20 Min. nach der Injection von ca. 0.2 g Nuclein (es war bei dem Thiere bereits eine Injection von Blutegelextrakt vorausgegangen) enthält die Lymphe 118684 Lymphocyten (Ec. = 3,040,000); unter 957 Lymphocyten finden sich:

Amitosen	76	=	8.0 %
Mitosen	8	=	0.9 %

Es geht wohl aus diesen Beispielen hervor, dass bei vermehrter Leukocytenzufuhr zum Blute in Folge reiner Leukolyse keine merkbare Steigerung der in der Lymphe enthaltenen in mitotischer Theilung begriffenen Zellen bewirkt wird, dass dagegen eine solche erkennbar wird, sobald neben Leukolyse in Folge gleichzeitiger Zerstörung rother Blutkörperchen ein Wiederersatz von Erythrocyten stattfindet.

So sehr nun auch diese Befunde geeignet sind, die von mir andernorts begründete Anschauung zu stützen, dass die Leukocyten sich nicht durch Mitose, sondern wahrscheinlich durch Amitose Neubilden, so möchte ich diesbezüglich hier doch Folgendes bemerken: Das Fehlen regenerativer Vorgänge, sowohl mitotischer als amitotischer Art, an den Leukocyten des strömenden Blutes von Kaninchen, bei denen in Folge eines vorausgegangenen Eingriffes der Wiederersatz von zerstörten Leukocyten ein sehr reger ist, weist wohl darauf hin, dass die Neubildung dieser Zellen im strömenden Blute überhaupt nicht oder nur in sehr geringem Grade vor sich geht, aber es vermag dieses Fehlen über die Art und Weise dieser Neubildung im Allgemeinen keinerlei Aufschluss zu gewähren. Bemerkenswerth bleibt es aber gewiss, dass bei einem so regen Wiederersatze zerstörter Leukocyten keinerlei Mitosen im strömenden Blute überhaupt und nur so geringe Mengen derselben im Blute solcher Gefässprovinzen gefunden werden, wo sie schon unter normalen Verhältnissen in der annähernd gleichen Zahl vorhanden sind. Auch die oben angeführten Beobachtungen über Amitosen und Mitosen in der Kaninchenlymphe müssen von dem gleichen Gesichtspunkte aufgefasst werden, da auch an diesem Orte die Neubildungsvorgänge rother und weisser Blutkörperchen der Hauptmasse nach nicht ablaufen. In den Blutzellen bildenden Organen der Wirbelthiere aber, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit vor allem bei dem Wiederersatz der zerstörten Leukocyten mitwirken, sind so mannigfaltige Zellenformen enthalten, dass eine Lösung der Frage nach der Neubildung der Leukocyten auch an diesem Objekte wol kaum zu gewinnen sein dürfte. Meine nach dieser Richtung hin angestellten Untersuchungen haben mir bisher nicht die Ueberzeugung verschaffen können, dass die Neubildung der Leukocyten durch mitotische Theilung erfolgt. Ich habe aber bereits an einer anderen Stelle darauf hingewiesen,<sup>1)</sup> dass möglicher Weise die von anderer Seite als Leukocyten bezeichneten, sich mitotisch theilenden Zellen einer anderen Quelle entstammen, als die anderen

1) Archiv f. mikr. Anat. Bd. 38. S. 590 f.

Leukocyten, die sich durch amitotische Theilung vorwiegend in den Blutzellen bildenden Organen Neubilden. Die sich beständig häufenden Angaben über mitotische Theilung der Leukocyten drängen ja geradezu zu einer solchen Vermuthung. Aber weder FLEMMING,<sup>1)</sup> der einen analogen Gedanken-gang bereits vor mir verfolgt hat, noch ich vermochten bisher genügende Anhaltspunkte für einen doppelten Ursprung der Leukocyten aufzufinden; auch RIEDER<sup>2)</sup> war in dieser Beziehung nicht glücklicher. Nichtsdestoweniger glaube ich diese Vermuthung noch nicht vollständig fallen lassen zu sollen. Ich möchte es noch als eine offene Frage bezeichnen, ob nicht gewisse im Blute als Leukocyten angesprochene Zellen ihrem Ursprung und ihrer Bedeutung nach von den leukocytären Abkömmlingen der Blutzellen bildenden Organe zu trennen sind.

Nach der hier vertretenen Auffassung erfolgt die Leukocytenregeneration nach Leukolyse der Hauptmasse nach innerhalb der Blutzellen bildenden Organe. Der Wiederersatz der im Blute verloren gegangenen Leukocyten geschieht, wie man sich in den ersten Stunden nach der Leukolyse überzeugen kann, durch die einkernigen kleinen Formen der Leukocyten, die schon von VIRCHOW, später von EHRLICH und EINHORN geradezu als Abkömmlinge der Lymphdrüsen (Lymphocyten) bezeichnet wurden; durch eine wahrscheinlich im Blute selbst erfolgende Umwandlung dieser Zellen in „mehrkernige“ Leukocyten, die schon von KÖLLIKER beobachtet worden war, entwickelt sich ein allmähliches Ueberwiegen dieser letzteren Zellen im Blute. Es fällt also, wie schon VIRCHOW<sup>3)</sup> annahm, den Lymphocyten eine wesentliche Rolle für den Wiederersatz der aus dem Blute verschwundenen Leukocyten zu; allerdings stammen aber die Lymphocyten nicht ausschliesslich aus den Lymphdrüsen ab,<sup>4)</sup> weshalb ich auch von dieser Bezeichnung für die einkernigen (kleinen und grossen) Leukocyten Umgang genommen habe. Im Sinne VIRCHOW's ist daher bei der Leukocytose eine vermehrte Thätigkeit allerdings nicht nur der Lymphdrüsen, sondern aller Blutzellen bildenden Organe im hohen Grade wahrscheinlich.

---

## VI. Die Beschaffenheit der Leukocyten bei Leukocytose des Kaninchens.

---

Die Untersuchung des Blutes leukocytotischer Kaninchen nach EHRLICH's Methoden, die ich bisher noch nicht so vollständig, wie

---

1) Archiv f. mikr. Anat. Bd. 37. S. 259f.

2) a. a. O. S. 194.

3) Cellularpathologie. 4. Aufl. 1871. 228ff.

4) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien 1885. Bd. 92. III. Abthlg. S. 89f.

ich es gewünscht hätte, zu Ende führen konnte, ergab eine Reihe von Befunden, von denen hier zunächst nur einzelne hervorgehoben werden sollen. Zunächst konnte auch an Trockenpräparaten durch Zählung das Ueberwiegen der mehrkernigen über die einkernigen Formen im Blute leukocytotischer Kaninchen auf der Höhe des Prozesses festgestellt werden; die Mengenverhältnisse beider Formen bewegten sich auch bei dieser Zählmethode innerhalb derselben Grenzen, die früher bereits angegeben wurden. Ich habe früher bereits erörtert, dass dieses Ueberwiegen der mehrkernigen Formen nicht als der Ausdruck einer vermehrten Neubildung dieser Formen im Blute als solcher anzusehen ist, wie RÖMER und RIEDER annehmen, sondern dass dieselben höchst wahrscheinlich aus einer im Blute selbst vor sich gehenden Umwandlung der in vermehrter Menge dem Blute zugeführten einkernigen Leukocyten hervorgehen.

Abnorme Formen der Leukocyten, wie sie im leukämischen Blute bereits mehrfach beschrieben wurden, habe ich im Blute leukocytotischer Kaninchen niemals beobachten können.

Mit EHRLICH's neutraler Farbenmischung konnte ich in diesen mehrkernigen Leukocyten des strömenden Kaninchenblutes — es wurde meistens das Ohrblut benutzt — niemals neutrophile Granula auffinden; EHRLICH<sup>1)</sup> giebt auch selbst an, dass diese Körnung nur dem Blute des Menschen zukommt. Ob im Knochenmarke des Kaninchens leukocytäre Elemente mit neutrophiler Körnung vorhanden sind, kann ich vorläufig nicht entscheiden.

RIEDER<sup>2)</sup> giebt an bei normalen und auch bei leukocytotischen Kaninchen einkernige und mehrkernige Leukocyten mit neutrophilen Granulationen, wenn auch in sehr geringer Menge, beobachtet zu haben. Ich habe derartige Formen niemals gesehen; auf welche Gründe hin RIEDER die in Taf. III Fig. 5 abgebildeten Zellen aus dem Kaninchenblute als neutrophile bezeichnet, ist nicht recht ersichtlich, da es sich um eine Färbung mit Eosin-Hämatoxylin handelt. Färbungen mit der von ARONSON und PHILIP<sup>3)</sup> angegebenen Flüssigkeit war ich bisher nicht in der Lage vornehmen zu können.

Untersucht man nun das Kaninchenblut mit sauern Farben oder mit EHRLICH's Dreifarbenmischung (Aurantia, Eosin, Nigrosin), so zeigt sich, dass nahezu sämtliche mehrkernige Leukocyten  $\alpha$ -Granula führen; das gilt sowohl für das Blut normaler als leukocytotischer Kaninchen. Wie schon EHRLICH für den Menschen beschrieb, sind auch beim Kaninchen die  $\alpha$ -Körner in den verschiedenen Zellen in verschiedener Menge und in verschiedener Grösse vorhanden, man findet Zellen mit vereinzelt kleinen Körnchen bis zu den bekannten voll entwickelten eosinophilen Zellen in allen möglichen Uebergängen. Man findet ferner, namentlich

1) Gesammelte Mittheilungen I. Berlin 1891. S. 125 f.

2) a. a. O. S. 50 f. und 189 f.

3) Deutsch. mediz. Wochenschr. 1892. Nr. 3.

bei leukocytotischen Kaninchen, kleine und auch grosse mehrkernige Leukocyten mit  $\alpha$  Granulationen; auch RIEDER<sup>1)</sup> hat diese kleinen Leukocyten mit oxyphilen Granulationen beobachtet und sie als junge eosinophile Zellen angesprochen. Es finden sich aber bei dieser Färbung auch mehrkernige Zellen im Kaninchenblute, welche keine Granulirung besitzen; die einkernigen kleinen und grösseren Leukocyten im normalen und leukocytotischen Kaninchenblute lassen bei dieser Färbung nur einen undeutlichen grauschwarzen Ton ohne Granulirung erkennen. Auch bei der Anwendung neutraler Farbungemische war ich nicht in der Lage in ihrem Zelleib eine Körnung wahrnehmen zu können.

Bei der Anwendung einer Farbmischung, welche gleichzeitig die acidophile und basophile Körnung darzustellen gestattet, wurden wesentlich andere Resultate erhalten. Diese Mischung setzt sich zusammen aus einer 1% alcoholischen Orangelösung (60 Alcohol abs. auf 40 Wasser), 1% alcoholischen Säurefuchsinlösung, und einer 1% alcoholischen Methylenblaulösung. Von allen drei Farblösungen werden gleiche Theile genommen, die Mischung habe ich jeweilig meistens frisch hergestellt. Man kann aber auch die alcoholische Farbmischung vorräthig halten, es setzt sich aber in derselben nach einiger Zeit ein Niederschlag ab, dessen Einfluss auf die Färbung ich noch nicht genauer geprüft habe; wesentlich beeinflusst wird jedoch der Effekt der Färbung auch nach dem Ausfallen des Niederschlages keineswegs.

Der Vortheil dieser Farbmischung gegenüber der EHRlich'schen liegt darin, dass sie über die Gegenwart basophiler Zellen im Kaninchenblute Aufschluss giebt, und dass sie bedeutend rascher als die EHRlich'sche Mischung anfärbt. In der Regel genügt ein Aufenthalt von wenigen Minuten in der alcoholischen Dreifarbmischung oder in der Einzel-farbenlösung, um im Kaninchenblute eine scharfe Granulafärbung zu erzielen. Der Nachtheil der Methode liegt darin, dass sie keine Kernfärbung ergibt; um eine solche zu erhalten, verfare ich in der Weise, dass das Präparat nach Abspülung der alcoholischen Farbmischung auf wenige Minuten in eine gesättigte wässrige Methylenblaulösung gebracht wird. Trotz dieser ungleichzeitigen Färbung von Kern und Protoplasma kann das Präparat doch in 10—20 Minuten zur Beobachtung fertig gestellt sein, ein Umstand, der, wo es auf rasche und gehäufte Untersuchung ankommt, gewiss in Betracht zu ziehen ist. Systematische Beobachtungen am Menschenblute stehen mir mit dieser Methode noch nicht zu Gebote, doch habe ich in meinem eigenen Blute die Gegenwart basophiler Leukocyten feststellen können, was mit der Angabe von CANON<sup>2)</sup> in Uebereinstimmung steht, der erst vor kurzem mit einer anderen Methode die bis dahin wenig beachtete Anwesenheit basophiler

1) a. a. O. S. 8, 23.

2) Deutsch. mediz. Wochenschr. 1892. Nr. 10.

Zellen im menschlichen Blute als einen constanten Befund feststellen konnte.

Im Kaninchenblute sind nun sowohl beim normalen als beim leukocytotischen Thiere constant basophile Zellen vorhanden. Die Menge derselben ist auch unter normalen Verhältnissen eine sehr wechselnde, niemals aber eine sehr grosse, eine genauere Bestimmung der Menge derselben habe ich bisher nicht vorgenommen, doch habe ich den Eindruck empfangen, als ob eine wesentliche Vermehrung derselben bei Leukocytose nicht vorhanden ist. Unter den basophilen Zellen fallen zunächst die grossen grobgranulirten Formen auf, die ungefähr die Grösse der voll entwickelten  $\alpha$ -Zellen erreichen. Aber sie unterscheiden sich von diesen letzteren dadurch, dass sie eine weit gröbere Körnung besitzen. Auch sind die Granula der basophilen Zellen meistens nicht so regelmässig im Zelleibe wie bei den  $\alpha$ -Zellen angeordnet, häufig liegen dieselben in dichten, randständigen oder mehr central gelegenen Klumpen beisammen, an deren Rande dann meistens isolirte streng runde und verhältnissmässig grobe Körner erkannt werden. Doch kommen auch Zellen mit regelmässiger Anordnung der  $\gamma$ -Körnung vor.

Was nun den Kern dieser basophilen Zellen anbelangt, so gehört er in der Regel der Gruppe der eingebuchteten oder gelappten Kerne an, die dann meistens gleichfalls intensiv blau erscheinen. Es kommen aber auch grobgranulirte basophile Zellen vor, welche zwei oder drei dann meistens blasser gefärbte Kerne enthalten können. Ich glaube auch echte „mehrkernige“ Leukocyten mit der geschilderten basophilen Körnung gesehen zu haben, ich möchte mich aber in dieser Beziehung noch nicht mit voller Bestimmtheit äussern. Diese Frage und die Bedeutung dieser basophilen Zellen wird noch eingehender zu untersuchen sein. Hier will ich nur noch wenige Bemerkungen über diesen Gegenstand anfügen.

Die Körnung ist in den meisten Fällen auffallend grob, verschiedene Abstufungen der Dicke der einzelnen Granula konnte ich mit Sicherheit nicht auffinden. Es können diese basophilen Zellen nicht mit den  $\beta$ -Zellen EHRlich's identificirt werden, die nach der Angabe von SCHWARZE<sup>1)</sup> häufig im Blute und Knochenmark des Kaninchens und Meerschweinchens vorkommen, da es sich hierbei um eine rundliche und feine Körnung von amphophiler Beschaffenheit handelt, was mit den Charakteren der oben geschilderten Körnung nicht übereinstimmt. Diese Zellen sind, wie man sich leicht im Mikroskope überzeugen kann, nicht amphophil. Färbt man nämlich das Präparat zuerst isolirt mit 1% *alcoh. Methylenblaulösung*, stellt dann unter dem Mikroskope eine derartige Zelle mit der groben blauen Körnung ein und lässt nun 1% *alcoh. S. Fuchsinlösung* hinzutreten, so tritt in der Körnung kein Far-

1) Ueber eosinophile Zellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880. S. 11.

benwechsel ein, während die acidophilen Granula anderer Zellen sich intensiv färben. Ich kann die beschriebene Körnung nur als eine basophile, als die  $\gamma$ -Körnung EHRlich's ansprechen. RIEDER<sup>1)</sup> erwähnt im leukocytotischen Kaninchenblute mehrkernige Zellen mit amphophiler Granulation, die sich mit Eosin und mit Methylenblau färben lassen, und daher der Gruppe der  $\beta$ -Zellen EHRlich's zugezählt werden. Die soeben erwähnten  $\gamma$ -Zellen gehören, wie bereits erwähnt wurde, nicht zu dieser Gruppe. RIEDER<sup>2)</sup> giebt ferner an, zweierlei Granulationen in derselben Zelle gesehen zu haben, ohne aber nähere Angaben hierüber zu machen. Ich habe keinerlei derartige Zellen im Kaninchenblute auffinden können.

Bezüglich der Herkunft der basophilen Zellen im Blute möchte ich die Aufmerksamkeit auf die einkernigen kleinen und grossen Formen der Leukocyten im Blute hinlenken. Bei der geschilderten Färbungsmethode ist der Zelleib dieser Zellen überall deutlich blau gefärbt. An dem schmalen Protoplasmasaum der einkernig kleinen Leukocyten ist es oft nicht möglich ein sicheres Urtheil hierüber zu gewinnen, nur da, wo der Protoplasmasaum etwas weiter vom Kern absteht, ist die Blaufärbung desselben mit Sicherheit zu erkennen. An den grossen einkernigen Leukocyten ist diese Blaufärbung stets mit Sicherheit zu erkennen, und mit guten Apochromaten kann man sich in vielen Zellen von der Gegenwart einer distinkten oft zarten, oft etwas gröbern blauen Granulirung überzeugen. Derartige Beobachtungen legen die Vermuthung nahe, dass die früher beschriebenen grossen basophilen Zellen mit der groben Granulirung aus diesen einkernigen Formen hervorgehen, dass also vielleicht die aus den Blutzellen bildenden Organen in das Blut übertretenden jugendlichen leukocytären Elemente mit basophilem Protoplasma, eventuell mit einer schwach entwickelten basophilen Körnung im Blute selbst allmählig eine Reifung zu den früher erwähnten  $\gamma$ -Zellen durchmachen.

Dieser Auffassung stehen jedoch einzelne Bedenken entgegen. Zunächst ist die Zahl der  $\gamma$ -Zellen im Blute normaler und leukocytischer Kaninchen, wenn sie auch weit grösser ist, als dies EHRlich seinerzeit annahm, doch viel zu klein, um eine Umwandlung sämmtlicher einkerniger Elemente in die  $\gamma$ -Zellen annehmen zu können. Ferner war ich auch nicht im Stande ausreichende Uebergänge zwischen diesen einkernigen Formen und den eigentlichen soeben beschriebenen  $\gamma$ -Zellen im Blute nachweisen zu können. Ferner gehört doch die Mehrzahl der im Blute der Kaninchen vorhandenen Leukocyten den mehrkernigen oxyphilen an, deren Entstehung wahrscheinlich gleichfalls auf die einkernigen Leukocyten zurückzuführen ist. EHRlich<sup>3)</sup> hat dies dahin ausgedrückt, dass während der Reifung das Protoplasma der Leukocyten seine Verwandtschaft für basische Farbstoffe einbüsst und

---

1) a. a. O. S. 189.

2) a. a. O. S. 49.

3) a. a. O. S. 127.

eine solche für saure Farbkörper gewinnt. Uebergänge von den basophilen einkernigen zu den oxyphilen mehrkernigen Zellen konnte ich aber gleichfalls nicht auffinden, wenigstens konnte ich mich ebensowenig wie EHRlich mit Sicherheit davon überzeugen, dass basophile und oxyphile Körnungen gemeinsam in einer Zelle enthalten sind.

Ich muss also vorläufig die Frage, ob die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Zellen des Blutes von einer gemeinsamen Zelle ihren Ursprung nehmen, oder ob sie zwei ihrer Entstehung und Bedeutung nach verschiedene Leukocytenarten des Blutes darstellen, als eine offene bezeichnen. WESTPHAL<sup>1)</sup> hat bereits vor längerer Zeit die im Blute niederer Wirbelthiere nachgewiesenen  $\gamma$ -Zellen als Abkömmlinge von Bindegewebszellen angesprochen, doch soll an dieser Stelle auf die seither über diesen Gegenstand erschienenen Arbeiten nicht näher eingegangen werden. Der soeben ausgesprochene Hinweis über die Entstehung der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Zellen berührt auf das innigste die früher erörterte Frage über die Möglichkeit eines verschiedenen Ursprunges einzelner weisser Blutkörperchen.

---

## VII. Leukolyse und Blutgerinnung.

---

Auf Grund der von A. SCHMIDT ausgearbeiteten und in ihren wesentlichen Punkten auch von anderer Seite bestätigten Lehre fällt den weissen Blutkörperchen eine sehr wesentliche Rolle für das Zustandekommen der Blutgerinnung zu, indem dieselben bei ihrem Zerfalle theilweise das Material der Fasserstoffbildung liefern. Hochgradiger Zerfall der Leukocyten innerhalb der Blutbahn ist daher auf Grund dieser Auffassung als ein prädisponirendes Moment für die Entstehung intravitaler und intravasaler Thrombenbildung anzusehen. Von diesem Standpunkte aus musste es im hohen Grade auffällig erscheinen, dass bei der Injection der im Vorausgehenden erwähnten Substanzen, die einen hochgradigen Leukocytenzerfall im Blute bewirkten, nicht im unmittelbaren Anschluss an die Injection stets intravasale Thrombose nachzuweisen war. That- sächlich habe ich aber unter den zahlreichen Versuchen nur dreimal das Eintreten von Thrombenbildung im Herzen und in den Lungen- gefässen und den Tod der Thiere durch Thrombose nachweisen können. Das eine Mal handelte es sich um die Injection des Pyocyaneusproteïn, die beiden anderen Male um Pepsinjection, während in verschiedenen andern Versuchen, bei denen die gleichen Substanzen verwendet wurden, und bei keinem der zahlreichen mit den anderen Substanzen ausgeführten Versuche jemals intravasale Thrombenbildung eintrat.

---

1) Ueber Mastzellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880. S. 28f.

In den unter A. SCHMIDT's Leitung ausgeführten Arbeiten wird das Eintreten intravasaler Thrombosen nach Injection leukocytenzerstörender Agentien als ein weit häufigerer Befund erwähnt, aber auch aus diesen Untersuchungen ging hervor, dass die intravasale Blutgerinnung nicht regelmässig eintreten müsse. So haben bereits JAKOWICKI<sup>1)</sup>, BIRK<sup>2)</sup> und SACHSENDAHL<sup>3)</sup> das Auftreten intravasaler Thromben nach Hämoglobin-injectionen, und BOJANUS<sup>4)</sup>, HOFFMANN<sup>5)</sup> und v. SAMSON-HIMMELSTJERNA<sup>6)</sup> den gleichen Effekt nach Jaucheinjection in das circulirende Blut beobachtet. Das Ausbleiben der Blutgerinnung führten die genannten Autoren auf eine eigene Kraft des Organismus zurück, durch welche derselbe selbst grosse Mengen freien Fibrinferments im Blute fast augenblicklich zerstören oder in anderer Weise unwirksam machen und die Zerfallsproducte der Leukocyten durch mehr oder weniger vollständige Umsetzung derselben für die Gerinnung unschädlich machen könne. GÖTSCHEL<sup>7)</sup> machte erst darauf aufmerksam, dass an dem Ausbleiben der Gerinnung auch das Blutplasma mitbetheiligt ist, indem es in Folge des Eingriffes für eine Zeit lang geradezu die Fähigkeit verliert, die Leukocyten zu zerfällen, woraus eine vorübergehende Ungerinnbarkeit des Blutes resultirt, eine Auffassung, für welche RAUSCHENBACH<sup>8)</sup> dann sehr wesentliche Beobachtungen beigebracht hat. GROTH<sup>9)</sup> schliesst sich dieser Auffassung vollständig an. Auch er fand in seinen Versuchen, dass die Gefahr der Thrombenbildung nur unmittelbar nach der Injection besteht; ist diese Gefahr beseitigt, so tritt als eine Art reaktive Erscheinung aus dem eben erwähnten Grunde vollständige Ungerinnbarkeit des Blutes ein, die selbst wieder zu einer drohenden Gefahr für den Organismus werden kann. Ob schnell tödtliche Thromben sich bilden, oder ob diese Ungerinnbarkeit des Blutes eintritt, hängt nach GROTH<sup>10)</sup> von zu vielen unberechenbaren Umständen ab, als dass sich darüber irgend etwas Zuverlässiges im voraus sagen liesse. Die Art und Weise „wie sich die Verhältnisse in der Nothlage des Organismus gestalten und welche Kräfte dabei um den Sieg streiten“ ist nach

---

1) Zur physiolog. Wirkung der Bluttransfusion. Dorpat 1875.

2) Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Dorpat 1880.

3) Ueber gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blute. Dorpat 1880.

4) Experim. Beiträge z. Physiologie u. Pathologie des Blutes d. Säugethiere. Dorpat 1881.

5) Ein Beitrag z. Physiologie und Pathologie der weissen Blutkörperchen. Dorpat 1881.

6) Experim. Studien über das Blut in physiolog. und patholog. Beziehung. Dorpat 1882.

7) Vergleich. Analyse des Blutes gesunder und septisch inficirter Schafe. Dorpat 1883.

8) Ueber die Wechselwirkung zwischen Protoplasma und Blutplasma. Dorpat 1883.

9) Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. Dorpat 1884.

10) a. a. O. S. 24.

GROTH<sup>1)</sup> folgende: „Zuerst und unter allen Umständen bewirkt das Blutplasma des gewissermassen ganz unvorbereitet von der Schädlichkeit befallenen Organismus den Zerfall und Schwund der Zellen und beginnt als zweiten Akt auch sogleich die unter Fermententwicklung stattfindende Zerlegung der aufgelösten Zellsubstanz. Sofort aber erhebt sich der Organismus mit Gewalt und lähmt das Plasma. Darum findet die intravasculäre Gerinnung, wenn sie trotzdem eintritt, doch immer nur unter sehr erschwerenden Umständen statt; es entschlüpft dann gewissermassen ein Theil des Gerinnungssubstrates den Gegenwirkungen des Organismus, welcher, abgesehen davon, dass er die erwähnten spaltenden Kräfte des Blutplasma dauernd aufhebt, bekanntlich auch das Vermögen besitzt, die Wirkung beträchtlicher Mengen bereits im Blute freigewordenen Fibrinfermentes zunächst zu paralyisiren und dann rasch zu zerstören resp. zu eliminiren“.

Diese eigentlich doch nur eine Umschreibung der gemachten Beobachtungen enthaltende Erklärung über das Ausbleiben der intravasalen Blutgerinnung in den erwähnten Fällen, die mit so vielen räthselhaften, dem Verständniss kaum näher gerückten Kräften und Schutzvorrichtungen des Organismus rechnet, schien mir unzulänglich und unbefriedigend zu sein. Ausserdem glaubte ich in den neueren chemischen Untersuchungen über das Fibrinferment und das Gerinnungssubstrat im Allgemeinen viel bestimmtere und der experimentellen Prüfung weit besser zugängliche Beobachtungen zu finden, um in den von mir beobachteten Fällen das so seltene Auftreten intravasaler Blutgerinnung bei doch höchst wahrscheinlich vorhandener hochgradiger Zerstörung von Leukocyten im Blute näher studiren zu können. Ich bemerke gleich an dieser Stelle, dass ich bei den von mir verwendeten Substanzen wohl nach der Injection eine Verzögerung der Gerinnbarkeit, niemals aber ein vollständiges Schwinden derselben beobachtet habe. Nur der Blutegeleextrakt nimmt in dieser Hinsicht eine gesonderte Stellung ein, da derselbe stets von vornherein für eine Zeit lang relative Ungerinnbarkeit des Blutes bewirkt; die Ursachen dieser Ungerinnbarkeit sollen hier nicht weiter erörtert werden, sie können von dem Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute allein nicht abhängen, da so zahlreiche andere Substanzen, welche eine gleich starke Leukolyse bewirken, doch keine Ungerinnbarkeit des Blutes (beim Kaninchen) hervorrufen.

Unsere Kenntnisse über das Wesen des Gerinnungsvorganges haben durch das Studium über den Einfluss der Kalksalze auf denselben eine wesentliche Erweiterung erfahren. Nachdem HAMMARSTEN bereits 1875 gezeigt hatte, dass in einer Fibrinogen und Fibrinferment enthaltenen Flüssigkeit die Gerinnung durch Hinzufügen von Kalk befördert wird, fand GREEN,<sup>2)</sup> dass in verdünntem Magnesiumsulphatplasma die Ge-

1) a. a. O. S. 30.

2) Journal of physiol. 1872. VIII. p. 354.

rinnung durch eine Gipslösung allein ohne Hinzufügen von Fibrinferment bedingt werden kann. Diese Beobachtung wurde von RINGER und SAINSBURY <sup>1)</sup> bestätigt. ARTHUS und PAGET <sup>2)</sup> zeigten weiterhin, dass die Fibrinbildung gänzlich verhindert wird, wenn das Blut vor der Gerinnung mit Kalksalze fällenden Substanzen (Oxalaten, Fluoriden) vermischt wird. FREUND <sup>3)</sup> hat bezüglich der Wirkung der Kalksalze auf die Blutgerinnung die Meinung vertreten, dass, sobald die Blutkörperchen an einen fremden Körper adhären, sie an das Plasma Alkaliphosphat abgeben; da sich nun im Plasma gelöste Kalksalze vorfinden, so wird Tricalciumphosphat gefällt, worin die Ursache der Fibrinbildung zu suchen ist. Diese Anschauung wurde von LATSCHENBERGER <sup>4)</sup> und STRAUCH <sup>5)</sup> widerlegt und PEKELHARING <sup>6)</sup> führte den Nachweis, dass man bei einem Kaninchen beträchtliche Mengen von Dinatriumphosphat in die Blutbahn bringen kann, ohne dass Thrombose entsteht, und doch müsste dieses Alkaliphosphat nach FREUND intravasale Gerinnung erzeugen.

Dass nun das Fibrinferment und anorganische Kalksalze bezüglich der Blutgerinnung nicht in gleicher Weise wirksam sind, ging schon aus den Versuchen von GREEN hervor, da eine reine Fibrinogenlösung durch Gips allein ohne Gegenwart von Ferment nicht zur Gerinnung gebracht werden kann. GREEN erhob bereits die Frage, ob im Plasma eine Substanz vorhanden ist, welche erst durch Zusammenwirken mit  $\text{CaSO}_4$  zum Ferment wird, mithin ein Zymogen des Fermentes, auf welche er jedoch keine bestimmte Antwort zu ertheilen im Stande war. Erst PEKELHARING vermochte dieses Zymogen als eine Globulinsubstanz darzustellen, aus welcher mit Hilfe eines Kalksalzes echtes Fibrinferment gewonnen werden kann. Dieser Globulinkörper, der selbst noch kein Ferment ist, aber mit im Blute gelöst enthaltenen Kalksalzen zu Ferment wird, stammt nach PEKELHARING von den Leukocyten des Blutes ab, deren Zerfall daher, in Uebereinstimmung mit den Lehren A. SCHMIDT's, eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen der Blutgerinnung ist. Aber PEKELHARING wies bereits darauf hin, dass die Blutgerinnung verhindert werden kann, wenn das Blut mit Substanzen gemischt wird, welche die Kalksalze binden, so dass das von den Leukocyten abstammende Globulin sich mit den Kalksalzen nicht zu Ferment verbinden kann, oder wenn die Verbindung dieses Zymogens mit den Kalksalzen zu Ferment in irgend einer andern Weise beeinträchtigt oder verhindert wird. Speciell für das Pepton konnte PEKELHARING den Nachweis

1) Ebendasselbst XI. p. 369.

2) Arch. de phys. et pathol. Ser. V. T. II. p. 739.

3) Mediz. Jahrbücher 1888. S. 250.

4) Ebendasselbst S. 479.

5) Controleversuche z. Blutgerinnungstheorie von DR. E. FREUND. Inaug.-Diss. Dorpat 1889.

6) Internationale Virchow-Festschrift I. S. 435.

führen, dass seine gerinnungshemmende Wirkung auf der starken kalkbindenden Eigenschaft desselben beruht.

Es galt nun von diesem Gesichtspunkte aus zu untersuchen, ob die Blutgerinnung bei vorhandener Leukolyse deshalb ausbleibt, weil eine Verbindung des von PEKELHARING angenommenen Zymogens zu Ferment mangels an genügenden Kalksalzen nicht stattfindet, oder mit anderen Worten, ob man nach eingetretener Leukolyse intravasale Blutgerinnung hervorrufen kann, wenn man für ausreichende Kalkzufuhr zum Blute Sorge trägt. Dabei wird allerdings die Voraussetzung gemacht, dass nicht nur das Pepton, sondern auch die anderen Leukolyse erzeugenden Substanzen, eine starke kalkbindende Eigenschaft im Blute besitzen; für das Pepton wurde das von PEKELHARING bereits nachgewiesen, und für das Nuclein ist es wohl von vornherein im hohen Grade wahrscheinlich.

Wie PEKELHARING habe auch ich zu meinen Versuchen  $\text{CaCl}_2$  verwendet und zwar kam dasselbe in 1 und 2 % Lösung in Anwendung. 2 % Lösungen werden intravenös injicirt von Kaninchen schlecht vertragen. Meistens tritt bereits nach 0.2 bis maximum 0.3 g plötzlicher Herzstillstand ein (Curve I); 1 % Lösungen werden weit besser vertragen, man kann bis zu 0.5 g  $\text{CaCl}_2$  und darüber injiciren, ehe Herzstillstand eintritt. Während der Injection selbst stellt sich in der Regel Herzarrhythmie ein, die entweder bald nach der Injection verschwindet oder längere Zeit bestehen bleibt; bei öfter wiederholter Injection senkt sich allmählig der Blutdruck, auch hier kann noch oft ein Ausgleich zu Stande kommen, doch bleibt meistens nach Injection grösserer Mengen 1 %  $\text{CaCl}_2$ -Lösung der Stand des Blutdruckes ein tieferer. Man thut gut, die Injection der 2 %  $\text{CaCl}_2$ -Lösung nur auf jene Fälle zu beschränken, wo bereits grosse Mengen der 1 % Lösung injicirt worden sind, und bei denen man eine noch grössere Zufuhr von Flüssigkeit zum Blute vermeiden will. In diesen Fällen wird auch die 2 % Lösung weit besser vertragen, als wenn man dieselbe gleich von vornherein in Anwendung zieht.

Auf zwei Erscheinungen im Gefolge der  $\text{CaCl}_2$ -Injection beim Kaninchen möchte ich hier aufmerksam machen, die ich bisher, soweit ich ermitteln konnte, nicht in der Literatur angeführt fand. Es wird nämlich nach Injection wechselnder Mengen des genannten Salzes — oft genügen 0.2, oft erst 0.5 – 0.6 g Substanz — die Erregbarkeit der Hemmungsnerven für das Herz ganz bedeutend erhöht, so dass man dann nach verhältnissmässig schwachen und kurz dauernden Reizen, lang dauernde Herzstillstände auslösen kann (Curve II und III); in einem Falle trat unter derartigen Verhältnissen nach einer kurz dauernden Vagusreizung der Tod des Thieres in Folge des andauernden Herzstillstandes ein (Curve IV).

Eine zweite auffällige Erscheinung nach der Injection des Kalksalzes ist die hochgradige Erhöhung der Erregbarkeit des Herzmuskels;

die sich regelmässig einstellt. Ist nämlich in Folge Injection grösserer Mengen des Salzes Herztod eingetreten, so stellen sich am blossgelegten Herzen oft lange Reihen abortiver aber vollständig coordinirter Herzschläge, oft zu langen Gruppen vereinigt, ein, die meistens recht lange bestehen bleiben und dann in wechselnder Weise verschwinden können. Auch am ausgeschnittenen, ja sogar an dem in Wasser liegenden Kaninchenherzen, können derartige spontane oder durch mechanische Reize hervorzurufende Contractionen längere Zeit bestehen bleiben. Lässt man das Herz während dieser Zeit seine Contractionen verzeichnen, so können sehr verschiedenartige Formen periodischer Herzthätigkeit zur Beobachtung kommen. Curve V stellt eine der längsten Perioden dar, die beobachtet wurde. Analoge Erscheinungen treten auch dann ein, wenn sich im Gefolge der sofort näher zu besprechenden Versuche nach der Injection der Kalksalze intravasale Blutgerinnung einstellte. Es ist wichtig zu bemerken, dass Injection des Kalksalzes allein niemals Thrombose an irgend einer Stelle des Gefässsystems hervorrief.

Die Veränderungen der Athmung nach Injection des Kalksalzes treten meistens als Verflachung und bei grösseren Mengen als Erlöschen derselben in Beobachtung; ich habe dieselben nicht weiter verfolgt.

Wurde nun durch eine der genannten Substanzen Leukolyse bewirkt und nachträglich das Kalksalz in die Blutbahn injicirt, so trat regelmässig intravasale Blutgerinnung ein, die sich in den meisten Fällen von der Injectionsstelle an der vena jugularis ext. dextra ausgehend in die vena subclavia und vena cava superior bis in den rechten Vorhof und Ventrikel, in die Lungengefässe, oft auch noch in den linken Ventrikel und die Aorta ascendens, sogar in die vena cava inferior bis in die Höhe der Portalvene verfolgen liess, tiefer nach abwärts wurde weder im Arterien- noch im Venensystem jemals eine Thrombose gefunden. In einzelnen Fällen war die Thrombose nicht so ausgebreitet und beschränkte sich meistens auf die Pulmonalgefässe, in denen dann entweder grössere oder kleinere verzweigte Pfröpfe nachgewiesen werden konnten; in drei Fällen wurden ausschliesslich Thrombosen des Hirsinsus constatirt. In den Fällen ausgedehnter Thrombose war in der Regel das rechte Herz prall mit dem Gerinnsel ausgefüllt, während im linken Herzen, wenn überhaupt, nur wandständige, den Ventrikel oder Vorhof nicht ganz ausfüllende Gerinnsel vorhanden waren.

Genauer geprüft wurden mit Bezug auf den Eintritt intravasaler Gerinnung nach Zufuhr von Kalk folgende Substanzen: Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Nuclein, Curare, Pyocyaneusprotein und Tuberculin. Dabei ist es für den Eintritt der Thrombose gleichgiltig, ob man zuerst die Leukolyse erzeugende Substanz und nachher das Kalksalz, oder ob man umgekehrt zuerst das Kalksalz und nachher einen der genannten Körper in das Blut injicirt. Ich wählte aber doch meistens den ersteren Modus der Injection, weil man dabei sich leichter vor den deletären Folgen

des Kalksalzes allein schützen kann. Injicirt man nämlich zuerst das Kalksalz in das Blut, so kann es bei der ungleichen Menge des Kalksalzes, welche verschiedene Kaninchen mit Bezug auf ihre Herzthätigkeit vertragen, vorkommen, dass man Herzstillstand durch das Kalksalz allein hervorrufen kann, ehe überhaupt die Injection der leukolytischen Substanz vorgenommen wurde; in einem solchen Falle fehlt dann die Thrombose. Bei der umgekehrten Reihenfolge der Injektionen habe ich ein solches Vorkommniss in der Regel nicht beobachtet, in der Uebersahl der Fälle wurde dann mehr oder weniger ausgedehnte Thrombose gefunden. Die Menge des Kalksalzes die dabei zur Verwendung kam, war in der Regel kleiner als jene früher angegebene, welche zur Erzielung des Herztodes durch  $\text{Ca Cl}_2$  allein erforderlich war. Allein bei den verhältnissmässig weiten Grenzen, innerhalb deren dieser Werth bei den verschiedenen Thieren schwankend gefunden wurde, wird es allerdings in jedem einzelnen Falle ohne genauere Untersuchung nicht möglich sein zu entscheiden, ob der eingetretene Herztod Folge der Thrombose allein ist, oder inwiefern hieran auch das injicirte Kalksalz theilhaftig ist. Es kann thatsächlich auch nach vorausgegangener Leukolyse Herztod durch das Kalksalz allein eintreten, ohne dass es zur Thrombenbildung gekommen ist. Das sind eben jene Fälle, bei denen auch nach der Injection des Kalksalzes keine Thrombose eintritt. Wenn man aber dafür Sorge trägt, dass bei der nachträglichen Injection des Kalksalzes nicht durch zu bruske Injection der Salzlösung oder durch Einführung einer zu grossen Menge des Salzes auf einmal das Herz geschädigt wird, so kann man das Eintreten der Thrombose mit grosser Regelmässigkeit erwarten. Ich injicirte stets nur 6—8 ccm der 1% Lösung unter sehr schwachem Druck, worauf meistens eine Pause von 3—5 Minuten eingeschaltet wurde, ehe die nächste Injection nachfolgte. Auf diese Weise erhielt ich die intensivsten Formen der Thrombose bei Nuclein, Pepsin, Hemialbumose, Pyocyaneusprotein, schwächere Formen bei Pepton, Curare und Tuberculin. Wie bereits erwähnt wurde, habe ich bei Injection von Pepsin und Pyocyaneusprotein (das an und für sich bei grösserer Menge stark drucksenkend wirkt) ohne Hinzuthun des Kalksalzes in einigen Fällen Thrombose erzielt. Auch bei der Injection von Nuclein allein habe ich in einem Falle, allerdings erst nach der Einführung grösserer Mengen (0,5 gr.) Thrombose im rechten Herzen erzielt; durch Injection von 0,2—0,3 gr. Nuclein in das Kaninchenblut erhielt ich niemals Thrombose, ebensowenig wie nach Injection der anderen früher genannten Substanzen für sich allein, dieselbe trat aber ein, sobald nachträglich noch Kalksalze in das Blut eingeführt wurden. LILIENFELD<sup>1)</sup> hat in jüngster Zeit dem Nuclein eine bedeutsame Rolle für den Gerinnungsprozess zugeschrieben, da er im Stande war im fermentfreien Salzplasma durch

1) Verhandlgn. d. physiol. Ges. zu Berlin. 1. April 1892.

Hinzufügen einer Lösung von Leukonuclein Gerinnung zu erzeugen. Ich will vorläufig auf diese coagulative Bedeutung des Nucleins nicht näher eingehen.

Hat man nach vorausgegangener Leukolyse bereits eine grössere Menge des Kalksalzes in die Blutbahn eingeführt, so beobachtet man häufig, dass am Ende einer solchen Injection oder im Verlaufe derselben plötzlich langsame Pulse oder geradezu ein vorübergehender Herzstillstand eintritt, der ganz den Eindruck einer durch Vaguserrregung bedingten Herzpause macht (Curve VI). Solche Pausen und Verlangsamungen können auch öfter hinter einander spontan folgen oder jedesmal eintreten, sobald nur wenige Tropfen der Salzlösung injicirt werden (Curve VII). Es kommen derartige Pausen auch dann zur Beobachtung, wenn man zuerst das Kalksalz und nachträglich erst die leukolytische Substanz in das Blut einführt (Curve VIII). Da nun diese Veränderungen der Schlagfolge des Herzens in der Regel in jener Periode auftreten, wo die früher besprochene hochgradige Steigerung der Erregbarkeit der Herzhemmungsfasern nachgewiesen werden kann, so liegt die Vermuthung nahe, dass die soeben erwähnten Pausen und die verlangsamte Schlagfolge des Herzens (Curve VI—VIII) den Ausdruck einer durch eine beginnende Herz- oder Pulmonalthrombose ausgelösten sensibeln Erregung innerhalb Herz oder Lungen darstellt, welche reflectorisch zu einer Vagusreizung führt. Es sind ja schon unter normalen Verhältnissen analoge Erscheinungen am Herzen nachgewiesen worden (FRANCOIS FRANK),<sup>1)</sup> wodurch die obige Vermuthung unter Verhältnissen, wo eine hochgradig gesteigerte Erregbarkeit der Herzhemmungsfasern vorliegt, eine Stütze zu erfahren scheint. Allein es ist mir vorläufig nicht gelungen einen sichern Beweis für diese Vermuthung beizubringen. Wohl kann man sich davon überzeugen, dass eine unter den genannten Bedingungen ausgelöste Herzpause oder die Verlangsamung der Schlagfolge durch rasche Durchschneidung beider nervi vagi am Halse aufgehoben wird, allein andererseits kann auch nach Durchschneidung beider nervi vagi unter den genannten Verhältnissen eine ganz analoge Verlangsamung oder Sistirung der Herzthätigkeit ausgelöst werden. Während es also einseits wohl als wahrscheinlich bezeichnet werden kann, dass unter Verhältnissen, wo eine beginnende Thrombosirung im Herzen oder in den Lungengefässen vorausgesetzt werden darf, eine auf Vaguserrregung beruhende Verlangsamung oder Aufhebung der Herzthätigkeit eintreten kann, wird man sich doch nicht mit Sicherheit über diesen Punkt aussprechen können, weil 1) die Möglichkeit zu berücksichtigen ist, dass die geschilderten Veränderungen der Herzthätigkeit allein durch das Kalksalz und die durch dasselbe bedingte Erregbarkeitssteigerung der

1) Travaux du laboratoire de M. MAREY. T. IV. 1878—1879. Paris 1880. p. 281 s.

Herzhemmungsfassern bedingt werden, und weil 2) das Absterben des Herzens auch nach Durchschneidung beider nervi vagi unter analogen Erscheinungen erfolgen kann. Immerhin wird die Möglichkeit im Auge zu behalten sein, dass bei gesteigerter Erregbarkeit der Herzhemmungsfasern Thrombenbildung im Herzen oder in den Lungen zu einer reflektorisch ausgelösten Aenderung der Schlagfolge des Herzens Veranlassung geben kann, die aber verschieden von jener von HERING<sup>1)</sup> und KNOLL<sup>2)</sup> beschriebenen durch die reflektorische Beziehung zwischen Lunge und Herz bedingten Veränderung der Schlagfolge des Herzens verläuft.

Für die Lehre von der Thrombose ergibt sich aus den hier mitgetheilten Versuchen, der, wie ich glaube, beachtenswerthe Hinweis, dass selbst hochgradiger Zerfall der weissen Blutkörperchen nicht unbedingt die Gefahr einer intravasalen Blutgerinnung nach sich ziehen muss. Nur wenn, auf Grund der Anschauung von PEKELHARING, nach dem Zerfall der Leukocyten bei ausreichender Mitwirkung von Kalksalzen die Bildung des Gerinnungsfermentes aus den zerfallenen Leukocyten ermöglicht wird, ist auch die Gefahr der Blutgerinnung eine unabweisliche geworden. Leukocytenzerfall für sich allein muss noch nicht zur Blutgerinnung führen.

---

### VIII. Leukolyse und Blutplättchen.

---

Die Untersuchung des Kanichenblutes nach der Injection des Blutegelextraktes gab Veranlassung einige interessante Beobachtungen über die Blutplättchen anzustellen. Es stellte sich nämlich heraus, dass das unmittelbar nach der Injection untersuchte Blut in zahlreichen Fällen vollständig plättchenfrei war, in vereinzelt Fällen aber nur noch sehr spärliche Plättchen enthielt. Es bestand also nach der Injection des Blutegelextraktes in dem gelassenen ungerinnbaren oder doch nur langsam gerinnbaren Blute neben der Leukolyse auch Plättchenlosigkeit; es musste nun sofort untersucht werden, ob diese Plättchenlosigkeit auch bei den andern leukolytischen Substanzen vorhanden war. Von dem Standpunkte BIZZOZERO's lag ja gewiss die Vermuthung nahe, dass die genannten Substanzen, wie sie im Blute die Leukocyten zerstören, auch die im Blute vorhandenen nach der Ansicht BIZZOZERO's präformirten Blutplättchen auflösen.

In dieser Beziehung ist nun zu bemerkén, dass die Plättchenlosigkeit im Blute nur nach der Injection des Blutegelextraktes, nicht aber nach

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien 1871. Bd. 64. II. Abthlg. 1.

2) Naturw. Jahrbuch „Lotos“. Prag 1881. Bd. II. S. 9. S.-A.

der Injection der übrigen leukolytischen Substanzen zu constatiren ist, bei denen vielmehr im Blute ein vollständig normales Verhalten der Plättchen, oft sogar eine entschiedene Zunahme derselben nachweislich ist. Im hohen Grade vermehrt fand ich die Blutplättchen stets, sobald im Blute bereits Leukocytose vorhanden war, dann liegen sie im Präparate meist zu mehr oder minder grossen Haufen, Plättchenthromben ähnlich, beisammen.

Die Plättchenlosigkeit des Blutes nach der Injection des Blutegelextraktes hängt also nicht von der Leukolyse ab, da eine grosse Anzahl leukolytischer Substanzen zwar Auflösung der Leukocyten aber nicht der Blutplättchen bewirkt. Hält man nun aber an der Anschauung von BIZZOZERO fest, dass die Plättchen ein präformirtes Formelement des Blutes darstellen, so wäre es immerhin denkbar, dass nur der Blutegelextrakt, nicht aber die andern Substanzen, dieses Element zur Auflösung bringt, da er möglicher Weise gewisse die Blutplättchen lösende Stoffe enthalten könnte, welche in den andern Substanzen nicht vorhanden sind.

Ich halte nun die Entscheidung dieser soeben aufgeworfenen Vermuthung vor der Hand für aussichtslos, glaube aber durch eine Reihe von Beobachtungen an diesem plättchenfreien Blute Erfahrungen gesammelt zu haben, die mir mit der Auffassung der Blutplättchen als eines präformirten Bestandtheiles, als das dritte Formelement des Blutes, nicht vereinbar erscheinen.

Untersucht man das strömende Blut des Kaninchens zu verschiedenen Zeiten nach der Injection des Blutegelextraktes, so zeigt es sich, dass bei einzelnen Thieren schon 10—15 Minuten, bei anderen jedoch erst 1—2 Stunden nach der Injection im Blute wieder Plättchen anzutreffen sind, und zwar anfangs ganz isolirte, später in Gruppen von 3—6—10 beisammen liegend und endlich wieder jene meist grossen und dichten Haufen, die im normalen Kaninchenblut so regelmässig anzutreffen sind. Da ich mich davon überzeugt habe, dass die Plättchenlosigkeit des Blutes länger anhält, wenn der Blutegelextrakt mit 0,7% Kochsalzlösung statt mit Wasser hergestellt wird, so habe ich für diese Versuche nur den mit Kochsalzlösung hergestellten Extrakt verwendet; es sind mir aber auch hierbei Thiere unter die Hand gekommen, bei denen die Plättchenlosigkeit nach 15—20 Minuten verschwunden war.

Es lässt sich nun ein bestimmter Zusammenhang zwischen dem Verschwinden und Wiedererscheinen der Plättchen im Blute und dem Verschwinden und Wiedererscheinen der Gerinnbarkeit des Blutes nicht feststellen. Die Gerinnbarkeit des Kaninchenblutes verschwand nach der Injection des Extraktes überhaupt nicht vollständig, es blieb in einzelnen Fällen nur 1—2 Stunden vollständig flüssig, worauf dann zunächst Gerinnselbildung an der Wandung des Gefässes und nach einigen weiteren Stunden erst die Bildung eines festen Blutkuchens im Glase erfolgte. In anderen Fällen blieb das Blut 10—15 Stunden vollständig flüssig, worauf dann langsame

Gerinnung in analoger Weise eintrat, immer habe ich das Eintreten einer wenn auch oft sehr verspäteten, oft auch nur theilweisen Gerinnung feststellen können. Das Wiedererscheinen der Plättchen im Blute kann nun zu einer Zeit constatirt werden, wo noch sehr langsame Gerinnbarkeit des Blutes besteht, wo sich die unmittelbar nach der Injection bestehenden Verhältnisse der Gerinnbarkeit des Blutes kaum merklich geändert haben; es kann also ein Zusammenhang der Erscheinungen nach dieser Richtung hin nicht vorausgesetzt werden.

Das Wiedererscheinen der unmittelbar nach der Injection aus dem Blute verschwundenen Plättchen im strömenden Blute kann vom Standpunkte der Auffassung BIZZOZERO's über die Bedeutung der Blutplättchen dahin gedeutet werden, dass im Blute allmähig eine Neubildung dieser durch die Injection zerstörten Formelemente erfolgt. Thatsächlich hat auch BIZZOZERO<sup>1)</sup> selbst vor kurzem Beobachtungen mitgetheilt, die er selbst im Sinne einer Neubildung dieser vielumstrittenen Elemente im Blute gedeutet hat. Wenn er Hunden zu wiederholten Malen Blut entzog, und dasselbe nach Defibrinirung wieder in die Blutbahn brachte, so stellte sich allmähig ein Zustand des Blutes ein, in welchem dasselbe ungerinnbar und seiner Plättchen vollständig oder nahezu vollständig beraubt war. Die Neubildung der Plättchen im Blute erfolgt in diesen Fällen nach BIZZOZERO sehr schnell, da nach fünf Tagen bereits die normale Menge der Plättchen im Blute, oft eine noch grössere Menge, nachweisbar ist. Nach BIZZOZERO handelt es sich hierbei um einen Wiederersatz, eine Regeneration verschwundener Formelemente des Blutes, ebenso wie zerstörte rothe und weisse Blutkörperchen im Blute wieder neugebildet werden.

Aber die durch die Injection des Blutegelextraktes im Blute zerstörten Blutplättchen erscheinen nach einiger Zeit nicht nur im strömenden Blute, sondern auch in dem im Standgefässe sich selbst überlassenen Blute wieder. Wenn man nämlich das nach der Injection vollständig plättchenfreie Blut nach einiger Zeit aus dem gleichen Standgefässe untersucht, so constatirt man regelmässig das Wiedererscheinen von Plättchen in demselben, das ohne jeden äussern Eingriff nach einer bei den verschiedenen Thieren sehr wechselnden Zeit eintritt. Der plättchenfreie Zustand des gelassenen Blutes kann bis zu einer Stunde bestehen bleiben, über diese Zeit hinaus konnte dieser Zustand in keinem Versuche ermittelt werden; bei andern Thieren hält er nur 10—15 Minuten an. Das Wiedererscheinen der Plättchen im gelassenen Blute erfolgt unter den gleichen Erscheinungen, die früher für das strömende Blut angeführt wurden. Erneuerte Injection von Blutegelextrakt in das Blut kann zwar, wie auch von anderer Seite angegeben wird, die wieder-

---

1) Internationale Beiträge z. wiss. Mediz. Festschrift R. VIRCHOW gewidmet. Bd. I. S. 14f. S.-A.

hergestellte Gerinnbarkeit des Blutes auch beim Kaninchen neuerdings verlangsamten, die wiedererschienenen Plättchen des strömenden Blutes scheinen aber durch die erneuerte Injection nicht beeinflusst zu werden.<sup>1)</sup> Ich habe wenigstens in einem Falle, eine grössere Anzahl von Beobachtungen stehen mir hierüber nicht zu Gebote, als nach einer vorausgegangenen Blutegelextraktinjection im strömenden Blute neuerdings Blutplättchen erschienen waren, diese nach einer erneuerten Injection des gleichen Extraktes nicht wieder verschwinden gesehen.

Es kann also das Wiedererscheinen der Blutplättchen auch ausserhalb des Organismus unter ganz analogen Verhältnissen wie im Organismus selbst erfolgen, es ist mithin das Wiedererscheinen derselben im gelassenen Blute gewiss als Beweis dafür anzusehen, dass zu ihrem Wiedererscheinen solche Bedingungen genügen, die sich ausserhalb des Organismus entfalten können. Von diesem Gesichtspunkte aus erscheint mir schon eine Parallelisirung der Blutplättchen mit den rothen und weissen Blutkörperchen unzulässig. Eine Neubildung rother und weisser Blutkörperchen ausserhalb des Organismus ist bisher nicht constatirt worden, und will man trotzdem das Wiedererscheinen der Plättchen im gelassenen Blute als eine Neubildung oder eine Regeneration bezeichnen, so bleibt wohl nichts anderes übrig, als diesen Gebilden eine ganz exceptionelle Stellung unter den übrigen Formelementen des Organismus einzuräumen.

Allerdings könnte man, von der Auffassung ausgehend, dass die Blutplättchen präformirte Gebilde des Blutes darstellen, immer noch die Annahme machen, dass diese Gebilde durch den Blutegelextrakt zwar zerstört werden, dass sie aber allmählig auch im gelassenen Blute ohne eigentliche Neubildungsprozesse, sondern durch ein Ausfallen der vielleicht nur gelösten Formelemente wieder erscheinen. Diese Annahme würde sich bereits in einem gewissen Sinne der von mir vertretenen Auffassung über die Bedeutung der Blutplättchen nähern, sie würde aber immer noch zur Aufstellung einer eigenartigen Gattung von Formelementen des Organismus führen, die nach ihrer Zerstörung oder Auflösung ausserhalb des Körpers wieder ausfallen können. Eine solche Annahme scheint mir vorläufig so hypothetischer Natur zu sein, dass ich auf dieselbe nicht weiter eingehen zu sollen glaube.

Dagegen stehen die hier mitgetheilten Beobachtungen mit der von mir vertretenen Anschauung über die Bedeutung der Blutplättchen,<sup>2)</sup> soweit ich zu urtheilen vermag, in guter Uebereinstimmung. Ich habe andernorts die Gründe für die Auffassung beigebracht, dass die Blutplättchen im strömenden Blute nicht präformirt sind, dass sie aber in demselben bei verschiedenartigen Störungen der normalen Circulations-

1) Die Gerinnbarkeit der Lymphe nach Blutegelextraktinjectionen fand ich bei Kaninchen nicht verändert.

2) Vgl. Centralbl. f. allg. Pathol. etc. Bd. II. 1891. S. 1058.

bedingungen, und im gelassenen Blute sofort auftreten und ihrer chemischen Beschaffenheit nach als ein aus dem Blutplasma ausgefällter oder aus den Leukocyten entstandener, in seinen Reaktionen etwas modificirter Globulinkörper aufzufassen sind. Ich habe nun schon bei einer andern Gelegenheit <sup>1)</sup> nach Versuchsbedingungen gesucht, welche es ermöglichen sollten, den plättchenfreien Zustand des unter normalen Verhältnissen strömenden Blutes auch ausserhalb des Organismus sichtbar zu machen, habe aber dieses Postulat nur zum Theile erreicht. Ich glaube nun in dieser Beziehung die hier mitgetheilten Beobachtungen über die durch Blutegelextraktinjectionen ermöglichte Erzielung eines auch ausserhalb des Organismus plättchenfreien Blutes den damaligen Versuchen anreihen zu dürfen. Nach meiner Auffassung verhindert der Blutegelextrakt, ganz abgesehen von seiner Einwirkung auf die Leukocyten, die Ausfällung der Blutplättchen auch im gelassenen Blut und ermöglicht es ein plättchenfreies Blut auch ausserhalb des Organismus zu erhalten. Allein diese Wirkung des Extraktes schwindet sowohl im strömenden als im gelassenen Blute nach einiger Zeit und die Plättchen werden dann zuerst in geringer, später in grosser Zahl wieder aus dem Blute ausgefällt. Ich halte diese Auffassungsweise für keine gesicherte Erklärung, sie soll nur zeigen, dass der plättchenfreie Zustand des gelassenen Kaninchenblutes nach der Injection des Blutegelextraktes und das Wiedererscheinen der Plättchen in diesem ohne Zwang mit der Annahme vereinbar ist, dass die Blutplättchen keine präexistirenden Formelemente des Blutes darstellen. Als eine wesentliche Stütze dieser soeben entwickelten Anschauung sehe ich auch die Angabe von DICKINSON <sup>2)</sup> an, dass im Blutegelextraktblute das A-Fibrinogen von WOOLDRIDGE nicht angetroffen wird; dieses A-Fibrinogen ist aber, wie WOOLDRIDGE <sup>3)</sup> selbst bereits gefunden hatte, höchst wahrscheinlich identisch mit der Blutplättchen-substanz.

In letzterer Zeit ist von LILIENFELD <sup>4)</sup> eine neue Anschauung über die Bedeutung der Blutplättchen entwickelt worden, auf welche hier allerdings nur in einzelnen Punkten eingegangen werden soll. LILIENFELD wendet sich entschieden gegen meine Beweisführung, dass die Blutplättchen ausgefälltes und in bestimmter Weise modificirtes Globulin darstellen, und deutet zum Theil auf mikrochemische, zum Theil auf histologische Befunde gestützt, die Blutplättchen als Abkömmlinge der Leukocytenkerne, sie bestehen nach seinen Untersuchungen aus Nuclein, und werden dementsprechend als Nucleinplättchen bezeichnet.

1) VIRCHOW's Archiv S. 117, 545.

2) a. a. O.

3) DU BOIS-REYMOND's Archiv 1883. S. 389. Festschrift für C. LUDWIG. Leipzig 1887. S. 221. Die Gerinnung des Blutes. Leipzig 1891. S. 51.

4) DU BOIS-REYMOND's Archiv 1892. S. 115.

Ich muss mich zunächst gegen die Bemerkungen wenden, die LILIENFELD gegen meine Beweisführung über die chemische Natur der Blutplättchen macht. Einzelne meiner Angaben sind von LILIENFELD unrichtig citirt, andere unrichtig aufgefasst, und einzelne für meine Beweisführung gewiss nicht unwesentliche Angaben sind überhaupt nicht berücksichtigt worden.

Auf S. 124 schreibt LILIENFELD: „Um eine Auflösung der Plättchen in den betreffenden Salzlösungen handelt es sich nach LÖWIT's Ansicht einfach darum nicht, weil man bei Uebertragung der Plättchen mittels Glaswollfäden aus stark salzhaltigem in schwach salzhaltiges Blut keine Auflösung der Plättchen in erheblichem Maasse constatiren kann.“

Die Stelle, auf die sich LILIENFELD hier bezieht, lautet wörtlich<sup>1)</sup>: „Dass es sich in den soeben erwähnten Versuchen nicht um eine Auflösung von im Blute vorhanden gewesenen Blutplättchen gehandelt haben könne, kann durch Uebertragung von Plättchen in die 10—25 % NaCl-Lösung in der früher erwähnten Weise leicht nachgewiesen werden. Die einmal gebildeten Blutplättchen sind thatsächlich in den genannten Lösungen unlöslich — —“ Meine Beweisführung basirt also darauf, dass die einmal gebildeten Plättchen des Blutes in den genannten Salzlösungen unlöslich sind, nicht aber, wie LILIENFELD unrichtig citirt, darauf, dass Blutplättchen aus stark salzhaltigem Blute in schwach salzhaltigem Blute nicht löslich sind.

Auf der gleichen Seite unten theilt LILIENFELD mit, dass ich in dem fermentfreien Salzplasma vom Hund und Kaninchen alle Plättchen als rundliche, vollkommen homogene Gebilde beschrieben habe. „Es ist dies für LÖWIT Grund genug anzunehmen, dass die Granulirung der Plättchen der Ausdruck einer morphologischen und chemischen Alteration sei.“ Auch das ist unrichtig und unvollständig wiedergegeben. Die Gründe, welche für diese Auffassung entscheidend waren, sind weit mannigfacher als es nach LILIENFELD zu sein scheint. 1) Konnte ich nachweisen, dass im fermentfreien Salzblute und im fermentfreien Peptonblute — letzteres wird von LILIENFELD gar nicht erwähnt — alle Plättchen, so weit sie einer genauen Beobachtung zugänglich sind, als homogene scheiben- oder tropfenartige Gebilde nachgewiesen werden können, welche die wesentlichen Reaktionen des Globulins ergeben. 2) Konnte ich nachweisen, dass diese homogenen Plättchen im Blute wahrscheinlich nicht präexistiren können, da sie in dem auf Körpertemperatur erwärmten Peptonblute löslich sind. 3) Konnte ich nachweisen, dass diese homogenen Plättchen, sobald im Blute Fermententwicklung zu Stande kommt, an einem Theile ihrer Substanz eine deutliche Granulirung aufweisen, wobei eine theilweise Aenderung der ursprünglich vorhandenen Löslichkeitsverhältnisse eintritt. 4) Konnte ich nachweisen, dass auch künstliche Globulinniederschläge in Form und

1) Sitzber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien. 1884. Bd. 95. III. Abthlg. S. 90.

Aussehen mit den Blutplättchen übereinstimmen, und dass durch Fermenteinwirkung auch jene eine analoge Veränderung ihrer morphologischen und zum Theil auch ihrer chemischen Beschaffenheit erleiden, wie sie für die Blutplättchen beschrieben wurde. Allerdings meint LILIENFELD, dass diese letzteren Angaben durch LAKER entkräftet wurden, aber er übersieht, dass ich auf die Unhaltbarkeit der Einwendungen von LAKER bereits an einem andern Orte hingewiesen habe.<sup>1)</sup>

Die Annahme einer chemischen und morphologischen Alteration der Blutplättchen, als deren sichtbarer Ausdruck die sogenannte „sternförmige Verschrumpfung“ der Plättchen anzusehen ist, beruht daher auf einer Reihe von Gründen, die von LILIENFELD entweder gar nicht oder nur theilweise berücksichtigt wurden. LILIENFELD fasst die Gründe, die nach seiner Auffassung gegen die Globulinnatur der Plättchen sprechen, in drei Punkten zusammen, auf die ich etwas näher eingehen muss.

1) LILIENFELD meint, dass die Bezeichnung „Globulin“ über die chemische Natur eines Eiweisskörpers nur wenig aussagt. Ohne hierauf näher einzugehen, bemerke ich nur, dass auch ich mich bei der Bezeichnung der Blutplättchen als aus Globulin bestehenden scheibenförmigen Gebilden ausschliesslich von den die Löslichkeitsverhältnisse dieser Gebilde betreffenden Reaktionen habe leiten lassen; auf die chemische Zusammensetzung dieses Eiweisskörpers bin ich überhaupt nicht eingegangen.

2) Es ist nach LILIENFELD nicht einzusehen, wodurch die Plättchen, falls sie aus Globulin bestehen, veranlasst werden sollen, sich als solche auszuschcheiden, da die Globuline doch im Blutplasma gelöst sind. Meine Auffassung geht ja gerade dahin, dass eine Ausfällung dieser Körper im Blute, so lange dasselbe sich unter normalen Verhältnissen befindet, nicht stattfindet, dass dieselbe erst eintritt, sobald das Blut unter abnorme Bedingungen gebracht wird. Ich habe an verschiedenen Stellen meiner diesen Gegenstand betreffenden Arbeiten die Frage nach der Ursache dieser Ausfällung berührt, ohne allerdings eine erschöpfende Antwort auf dieselbe geben zu können. Aber aus dem Umstande, dass wir die Verhältnisse, welche das Ausfällen der im Blute gelöst enthaltenen Globuline bewirken können, noch nicht überblicken, folgt noch nicht, dass diese Substanzen überhaupt nicht ausfallen können, zumal wenn es gelingt im Blute Gebilde nachzuweisen, welche unter Einhaltung gewisser Bedingungen die wesentlichsten Reaktionen der Globuline geben.

3) Nach LILIENFELD's Darstellung hätte ich diejenigen Reaktionen, auf die ich meine Schüsse aufbaue nur an Plättchen angestellt, welche vorher der Einwirkung von Salzlösungen ausgesetzt waren, wodurch eine Aenderung der Löslichkeitsverhältnisse dieser zarten Gebilde hervorgerufen sein könnte. Diese Angabe ist nicht richtig, da ich an den

---

1) Archiv f. experim. Pathol. etc. XXXIII S. 1.

Plättchen aus dem Peptonblute die gleichen Reaktionen erhielt. Nun ist das Peptonblut gewiss kein normales Blut, aber meine Untersuchungen hatten ja gerade ergeben, dass die Globulinnatur der Blutplättchen nur dann erkannt werden kann, wenn es gelingt, die Fermententwicklung und die Einwirkung desselben auf die Plättchen hintanzuhalten. Das ist aber im normalen (nicht gesalzenen) Blute bisher nicht gelungen,<sup>1)</sup> und ich musste daher, wenn ich über die chemische Beschaffenheit der Plättchen bei Ausschluss der Fermententwicklung Aufschluss erhalten wollte, zu solchen Versuchsbedingungen greifen, welche diese Entwicklung möglichst hintanzuhalten gestatten. Ich hielt nun seinerzeit und halte auch heute noch die Auffassung für gerechtfertigt, dass der Schluss auf die chemische Beschaffenheit der Plättchen im fermentfreien Zustande des Blutes sich weit mehr der Wahrheit nähern dürfte, als jener, der sich auf die Untersuchung der Plättchen unter Verhältnissen stützt, wo dieser Zustand nicht hergestellt wurde. Diesem Postulate habe ich durch meine Versuche zu entsprechen getrachtet und unter diesen Versuchsbedingungen treten an den Plättchen die Löslichkeitsverhältnisse der Globuline, mithin doch die Globulinnatur derselben hervor. Die differenten Reaktionen, die LILIENFELD an seinen Plättchen im „frischen Zustande“ erhielt, die in einzelnen nicht unwesentlichen Punkten von den von mir angegebenen Reaktionen abweichen, führe ich der Hauptsache nach auf diesen von LILIENFELD nicht beachteten Umstand zurück.

Aber LILIENFELD stützt seine Anschauung, dass die Blutplättchen als Nucleinplättchen aufzufassen sind, noch auf andere als auf mikrochemische Untersuchungen. Auf die Beobachtung LILIENFELD's, dass aus Spermatozoën im kalt filtrirten Pferdeblutplasma mit den „Nucleinplättchen“ übereinstimmende Gebilde abgespalten werden können, glaube ich kein grösseres Gewicht legen zu sollen. Mehr Bedeutung ist wohl den Beobachtungen von LILIENFELD beizulegen, auf Grund deren die Blutplättchen als Abkömmlinge der Leukocytenkerne bezeichnet werden, und das coagulative Vermögen der Leukocyten, welches man bisher dem Zellenleib derselben zuschrieb, auf ihren Zellenkern übertragen wird.<sup>2)</sup> Aber ich kann auch die Beweiskraft der von LILIENFELD als Stütze dieser Annahme beigebrachten Beobachtungen, insofern sie sich auf das Verhalten der Leukocytenkerne bei der Blutgerinnung beziehen, ebenso wie GRIESBACH<sup>3)</sup> nicht anerkennen. Ich kann mich, auf die Einwendungen GRIESBACH's verweisend, denen ich mich vollkommen anschliesse, in dieser Beziehung kurz fassen. Jedermann der sich mit dem morphologischen Verhalten der Leukocyten bei der Blutgerinnung eingehender

1) Ueber die Beschaffenheit der Plättchen im Blutegeleextraktblute soll bei einer anderen Gelegenheit Mittheilung gemacht werden.

2) Verhandlgn. d. physiol. Ges. in Berlin 1. April 1892. DU BOIS' Archiv 1892. S. 172.

3) Centralbl. f. mediz. Wiss. 1892. Nr. 27.

beschäftigt hat, wird es leicht bestätigen können, dass gerade die Leukocytenkerne ihrem Aussehen und ihrem tinctoriellen Verhalten nach während und nach der Gerinnung so gut wie gar keine Veränderungen erleiden während das Zellprotoplasma, wie ja auch LILIENFELD zugeben muss, in den Anfangsstadien, „ausgefressene Ränder“ zeigt, und später ganz verschwinden kann, so dass vollkommen nackte Kerne vorliegen. Die Gegenwart der zahlreichen nackten Leukocytenkerne, die man im Fibrinnetz eingeschlossen findet, kann doch nicht als ein Beweis für die coagulative Bedeutung des Zellkernes angesehen werden, weit eher weist doch dieser Befund auf die coagulative Bedeutung des Zelleibes hin; der Uebertritt von Bestandtheilen des Zelleibes der Leukocyten in das Plasma und die Beziehung dieser Plasmoschise zur Blutgerinnung ist von mir<sup>1)</sup> an den Krebsblutkörperchen constatirt und erörtert und die Bedeutung der Plasmoschise seither von GRIESBACH<sup>2)</sup> bestätigt und erweitert worden. Wenn wirklich die Blutplättchen als Abkömmlinge der Leukocytenkerne aufzufassen wären, so müsste bei der Massenhaftigkeit der Blutplättchen doch ein hochgradiger Zerfall der Leukocytenkerne oder doch wenigstens ein Uebertritt von Kernbestandtheilen in das Plasma nachweisbar sein, worüber aber, so weit mir bekannt ist, keine beweisenden Angaben vorliegen. Geht doch aus LILIENFELD's Zeichnungen selbst hervor, dass die Leukocytenkerne im Fibrinnetz gut erhalten und gut färbbar sind, eine Beobachtung, die gewiss allseitige Bestätigung finden wird, die aber doch gewiss nicht zu Gunsten der Annahme spricht, dass die Kerne einen grossen Theil ihrer Substanz in Form der Plättchen abgegeben haben. Die Beobachtung LILIENFELD's<sup>3)</sup> an Verdauungsrückständen des Blutes halte ich nicht für eindeutig; die in seiner Figur 14 beschriebenen und abgebildeten plättchenartigen Gebilde müssen durchaus nicht Abkömmlinge der Leukocytenkerne sein. Die Anschauung, dass die Blutplättchen, wie schon HLAVA<sup>4)</sup> für einen Theil derselben vermuthet hatte, gleichsam als Bruchstücke der Leukocytenkerne aufzufassen sind, halte ich nicht für hinlänglich begründet. Ich mache bei dieser Gelegenheit darauf aufmerksam, dass Methylenblaulösungen, die doch gewiss ein gutes Kernfärbemittel darstellen, die Blutplättchen kaum anfärben; die Beobachtung verdient Erwähnung, wenn sie auch über die Abstammung der Plättchen keinen sichern Entscheid zu geben vermag.

Zur Prüfung der Annahme LILIENFELD's, dass die Blutplättchen ihrer Hauptmasse nach aus Nuclein bestehen, habe ich am plättchenfreien Blutegelextraktblute einige Versuche in folgender Weise ausgeführt. Bei zwei möglichst gleichen Kaninchen wurde durch eine Vene je eine gleiche Menge des Extraktes injicirt, und nachdem der plättchen-

1) ZIEGLER's Beiträge z. allg. Pathol. etc. Bd. V.

2) Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. 50.

3) a. a. O. S. 145.

4) Arch. f. exp. Pathol. etc. Bd. XVII.

freie Zustand des Blutes sichergestellt war, dem einen Thiere noch eine 0,2–0,3 g. Nucleïn enthaltende Lösung in das Blut gebracht. Niemals habe ich unter diesen Verhältnissen bei dem letzteren Kaninchen im strömenden Blute die Blutplättchen merklich früher wiedererscheinen gesehen, als bei dem erstern; entweder es waren bei beiden Thieren überhaupt keine merklichen Differenzen bezüglich der Zeit des Wiedererscheinens der Plättchen zu constatiren, oder sie waren so gering und wechselnd, dass ein bestimmter Schluss aus denselben nicht zu ziehen war. Das eine Resultat trat aber häufig hervor, dass in dem gelassenen plättchenfreien Blute jenes Kaninchens, das nachträglich noch eine Nucleïninjection erhalten hatte, die Blutplättchen viel später wieder erschienen, als in dem gelassenen plättchenfreien Blute des andern Thieres. So unvollständig auch diese Versuche noch sind, so scheinen sie mir doch jetzt bereits für die Beziehung des Nucleïns zur Plättchenbildung beachtenswerth zu sein.

---

## IX. Leukolyse und Lymphbildung.

---

Alle von mir untersuchten leukolytischen Substanzen erwiesen sich auch in dem Sinne von HEIDENHAIN<sup>1)</sup> als lymphagog und erzeugten nicht bloß eine Beschleunigung der Lymphströmung (Lymphorrhoe) sondern auch in der Regel eine Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Lymphe. Zur Prüfung dieses Zusammenhanges von Leukolyse und Lymphbildung wurde ich durch die grundlegenden Untersuchungen HEIDENHAIN's angeregt, unter dessen lymphagogen Substanzen sich der Blutegelextrakt gleichfalls befindet. Ich bemerke übrigens, dass auch die lymphtreibende Wirkung des Curare bereits seit lange, namentlich durch die Arbeiten der Leipziger physiologischen Schule bekannt ist, weniger bekannt dürfte es sein, dass E. SCHIFF<sup>2)</sup> an curaresirten Hunden auf der nicht behaarten glatten Bauchhaut ein deutliches Urticaria-Exanthem auftreten sah, das aber mit Regelmässigkeit nicht hervorgerufen werden konnte; es dürfte das ein Analogon der Nesselquaddeln nach Krebsgenuss beim Menschen darstellen, die von HEIDENHAIN erwähnt werden.

Ich stehe bezüglich des thatsächlichen Befundes der vermehrten Lymphströmung nach der Einführung von Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Blutegelextrakt, Nucleïn, Harnsäure, Pyocyaneusprotein, Tuberculin und

---

1) PFLÜGER's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 49. 1891.

2) Zeitschr. f. Dermat. u. Syphilis 1883. S. 355.

Curare vollständig auf dem von HEIDENHAIN geschaffenen Boden, und ich zweifle nicht, dass es noch eine ganze Reihe von verschiedenartigen Substanzen geben dürfte, welche in dem Sinne von HEIDENHAIN lymphagog wirken. Die Vermehrung der Lymphströmung beginnt auch beim Kaninchen sehr bald nach der Einführung der genannten Substanzen in das Blut, und hält eine wechselnde Zeit, niemals aber länger als eine Stunde an. Die Injection wurde in der gleichen Weise vorgenommen, wie ich das früher bei der Erörterung der Leukolyse angegeben hatte. Die Lymphe selbst ändert meistens bald nach der Injection ihre Beschaffenheit, sie nimmt häufig eine gelbliche Färbung an, die ich nicht auf die Beimengung von Blutfarbstoff zurückführen kann, und wird auch oft trübe; die Gerinnbarkeit derselben wurde nicht in allen Fällen untersucht, nur bei der Injection von Curare ist es mir in mehreren Versuchen aufgefallen, dass die Lymphe noch nach 2—3 Stunden vollständig ungeronnen war, während die Gerinnbarkeit des Blutes keine merkbare Veränderung erkennen liess. Analoge Erfahrungen mit andern Substanzen haben auch HEIDENHAIN und SHORE<sup>1)</sup> gemacht.

Ueber die Zusammensetzung des Blutes und der Lymphe vor und nach der Injection der betreffenden Substanz, über das Verhalten des Blutdruckes unter den gleichen Verhältnissen geben die beigefügten Tabellen die nöthigen Aufschlüsse. Bei der Durchsicht derselben ergeben sich einige Differenzen mit HEIDENHAIN's Resultaten, die ich im wesentlichen auf das verschiedenartige Thiermaterial zurückzuführen geneigt bin. Ich habe bereits früher erwähnt, dass bei dem aufgespannten Kaninchen, an dem keinerlei Eingriff, oder an welchem blos die Injection weniger Kubikcentimeter 1—1,5 % Kochsalzlösung vorgenommen wird, eine grosse Tendenz zur Abnahme der festen Bestandtheile im Gesamtblute, Blutserum und in der Lymphe herrscht, welche schon 1 Stunde nach dem Aufspannen des Thieres, oft noch früher merkbar wird und bis an das Ende des Versuches anhält; ich verweise auf die Versuchstabellen I, II, III, V, VI, VII. Ob es sich hierbei um eine absolute Verdünnung des Blutes handelt, geht aus den Zählungsresultaten der rothen Blutkörperchen nicht hervor, es wirken nämlich unter diesen Verhältnissen wahrscheinlich verschiedene Umstände auf die Zahl dieser Elemente ein. Ich bin nicht in der Lage, auf eine Erörterung über das Zustandekommen dieser Abnahme der festen Bestandtheile im Blute eingehen zu können. Die Thatsache als solche ist aber wohl im Auge zu behalten, da sie bei der Vornahme irgend welcher die Zusammensetzung des Blutes und der Lymphe verändernder Eingriffe beim Kaninchen das jeweilige Resultat stets beeinflussen muss.

Auch die Anwendung einer mehr oder weniger intensiven Pressung der Bauchdecken behufs Gewinnung von Lymphe aus dem ductus thora-

---

1) The journal of physiol. 1890. XI. S. 528.

cicus des Kaninchens ist, wie früher bereits bemerkt wurde, im Stande eine starke Abnahme der organischen Substanzen in der Lymphe zu erzeugen; ich habe bereits früher darauf hingewiesen, dass diese Abnahme sich bei Anwendung der Bauchpresse viel rapider entwickelt und auch rascher zu tiefern Werthen für diese Substanzen führt, als wenn die Lymphe ohne Anwendung des Druckes sich spontan aus dem Lymphstamme entleert (III, V). Ich bin auch für diese Erscheinungen nicht in der Lage eine Erklärung geben zu können. Wir begegnen beim Studium der Lymphbildung so häufig vorläufig noch nicht geklärten Beobachtungen, dass die Deutung jener Erscheinungen, die doch gegenwärtig bereits unserm Verständnisse näher zu stehen scheinen, nur mit grosser Vorsicht und Reserve erfolgen kann. HEIDENHAIN hat diesen Gedanken in seine Schlussbemerkungen in so treffender Weise zum Ausdrucke gebracht, dass ich auf dieselben ohne jede weitere Bemerkung verweisen darf.

Die Tendenz zur Abnahme der organischen Substanzen in der unter Mitwirkung der Bauchpresse gewonnenen Kaninchenlymphe ist so mächtig, dass sogar eine durch irgend einen Eingriff bedingte Zunahme dieser Substanzen verdeckt oder doch sehr undeutlich gemacht werden kann. Ich glaube wenigstens auf diese Annahme den Umstand zurückführen zu sollen, dass bei Anwendung der Bauchpresse nach Injection der verschiedenen leukolytischen Substanzen wohl eine entschiedene (vorübergehende) Beschleunigung der Lymphströmung, aber in zahlreichen Fällen keine Zunahme an organischen Procenten auftrat, ich habe nur einzelne derselben in die Versuchsprotokolle aufgenommen (X, XI, XII); nur in wenigen Fällen wurde unter diesen Bedingungen eine Zunahme und dann nur in geringen Graden beobachtet (VIII, VIIIa, IX), die vielleicht noch in die Grenzen der Versuchsfehler fällt.

Andererseits aber trat diese Zunahme in der Regel ein, wenn die Lymphe ohne Anwendung eines stärkeren Druckes auf den Unterleib gewonnen wurde (XVII, XVIII, XX, XXI), doch blieb auch hier gelegentlich die erwartete Zunahme aus, oder es blieb der einmal erreichte Procentsatz an festen Bestandtheilen einige Zeit bestehen, vielleicht als Resultante der ohne jeden Eingriff eintretenden Abnahme und der durch den Eingriff bedingten Zunahme der organischen Substanzen. Um über diese Verhältnisse die nöthige Klarheit zu erlangen, wäre eine weit grössere Versuchsreihe erforderlich, als ich sie bisher anstellen konnte. Die erzielte Zunahme betrug maximum 2—3%, eine Zunahme unter 0.5% wurde als in die Grenzen der Versuchsfehler fallend angesehen.

Mehrfach war die Zunahme an organischen Bestandtheilen in der Lymphe und die Beschleunigung der Lymphströmung gleichzeitig vorhanden XVII, XX, XXVIII, XXX, XXXI, oder die beiden Erscheinungen treten ungleichzeitig auf XI, XIII, XVIII, XIX, XXI, XXVI, XXIX, XXXIII, indem entweder die Zunahme an organischen

Substanzen in der Lymphe XIX, XXIX, XXXIII, oder die Beschleunigung der Lymphströmung früher hervortrat XI, XIII, XVIII, XXI, XXVI, in einzelnen Fällen war bloß eine Beschleunigung der Lymphströmung nachweisbar, ohne dass es zu einer Erhöhung an organischen Procenten gekommen wäre (XIV, XV, XVI, XXII). Ob damit die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen schon erschöpft ist, und ob diese Mannigfaltigkeit ausschliesslich durch die Mitwirkung der schon ohne jeden Eingriff vorhandenen Abnahme der organischen Procente in der Lymphe bedingt ist, wage ich nicht zu entscheiden. Auf keinen Fall ist das Versuchsergebniss beim Kaninchen ein so übersichtliches, wie es HEIDENHAIN für den Hund festgestellt hat. Bei diesem Thiere ist nach HEIDENHAIN die Zunahme der Lymphmenge und die Steigerung an organischen Procenten nach der Einwirkung der Lymphagoga aus HEIDENHAIN's erster Reihe stets nachweisbar, beim Kaninchen scheint aber eine gewisse Labilität in diesem Parallelismus vorhanden zu sein, derart, dass die beiden Erscheinungen zwar gemeinsam aber auch unabhängig von einander zur Beobachtung kommen können. Ein Zweifel darüber, ob die von mir am Kaninchen geprüften Substanzen wirklich der ersten Reihe der lymphagogen Substanzen HEIDENHAIN's zuzuzählen sind, scheint mir nicht gerechtfertigt zu sein, da man ja auch beim Kaninchen Resultate erhält, die, soweit es sich um Zunahme der Lymphmenge und um Steigerung der organischen Procente in derselben handelt, mit jenen am Hund erzielten identisch sind. Auf den ersten Blick könnte vielleicht ein Zweifel darüber aufkommen, ob auch die Harnsäure und das harnsaure Natron dieser Reihe angehören, ob sie nicht vielmehr der zweiten Reihe HEIDENHAIN's, d. i. jener angehören, bei welcher die Vermehrung der Lymphmenge hauptsächlich durch eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme aus den Geweben zur Lymphe erfolgt. Aber gerade für diese zweite Reihe der lymphagogen Substanzen konnte ja HEIDENHAIN zeigen, dass sie zur Bildung einer wasserreichen und an organischen Substanzen armen Lymphe Veranlassung giebt, während ja auch durch die beiden genannten Substanzen — Versuche mit Harnstoff ergaben kein eindeutiges Resultat — eine an organischen Procenten reichere Lymphe erzielt werden konnte (IX, XXVI, XXVIII). Ich halte mich also für berechtigt, auch diese beiden Substanzen zu den Lymphagogen der ersten Reihe HEIDENHAIN's zählen zu dürfen. Damit scheint auf eine gewisse Beziehung der lymph- und harntreibenden Substanzen auch bei den lymphagogen Substanzen der ersten Reihe HEIDENHAIN's hingewiesen zu sein, doch soll auf die Verhältnisse der Lymphbildung und Harnsecretion hier nicht weiter eingegangen werden.<sup>1)</sup>

Es besteht aber noch eine Besonderheit der hier mitgetheilten Beobachtungen am Kaninchen gegenüber jenen HEIDENHAIN's am Hunde. HEIDENHAIN fand nämlich nach der Injection der von ihm studirten

1) Vgl. HEIDENHAIN a. a. O. S. 60f.

Lymphagoga der ersten Reihe neben der Beschleunigung der Lymphströmung und der Steigerung des Gehaltes der Lymphe an organischer Substanz gleichzeitig den Gehalt des Blutserums an letzterer verringert, während der Gehalt des Gesamtblutes an festen (organischen) Bestandtheilen vermehrt war. Diese Beobachtung deutet HEIDENHAIN dahin, dass durch die Injection ein Uebertritt von Blutplasma in die Lymphräume, aber nicht von unverändertem Blutplasma, sondern von einer Flüssigkeit bewirkt wird, welche reicher an organischen Bestandtheilen als das ursprüngliche Plasma ist. Damit sind die Resultate HEIDENHAIN's verständlich, dass 1) der Gehalt der schneller strömenden Lymphe an organischen Bestandtheilen wächst; 2) dass dasselbe bezüglich des Gesamtblutes geschieht; 3) dass das Serum an organischen Bestandtheilen ärmer wird.

Ich habe nun am Kaninchen nach der Injection der lymphagogen Substanzen gleichfalls regelmässig mit wenigen Ausnahmen (XIV, XX, XXXI) eine Verarmung des Blutserum an organischen Bestandtheilen gefunden. In diesen drei Fällen bestand Zunahme an organischen Procenten: diese Zunahme fällt im Beispiele XIV nicht in die Wagschale, weil die Blutprobe, in welcher dieselbe constatirt wurde, aus einem andern Stromgebiete stammt, als gewöhnlich zur Blutentnahme verwendet wurde, und weil die Zunahme ausserdem nur gering ist (0.50 ‰); in dem zweiten Beispiele XX ist die etwas grössere Zunahme (0.86 ‰) wahrscheinlich auf den durch die Injection von Pepsin bedingten Gehalt des Blutplasma an Hämoglobin zurückzuführen; dieselbe Möglichkeit dürfte im dritten Beispiele XXXI vorliegen, wo allerdings die Zunahme am stärksten ist (1.17 ‰). In dieser Beziehung besteht also, wie ich glaube, eine gute Uebereinstimmung mit den Angaben von HEIDENHAIN, dagegen konnte ich am Kaninchen bis auf zwei Fälle XIII, XXIV, keine Zunahme des Gesamtblutes an organischen Bestandtheilen nach der Injection der lymphagogen Substanzen nachweisen, wie ich auch niemals eine irgendwie beträchtlichere Zunahme der rothen Blutkörperchen im Blute nach der Injektion feststellen konnte. In der Regel war vielmehr eine Abnahme an organischen Bestandtheilen vorhanden, während die Zahl der Erythrocyten wechselnde Verhältnisse darbot; meistens herrscht geringgradige Verminderung derselben auch bei solchen Substanzen vor, welche keine Lösung derselben bewirken, Zunahme derselben fand sich nur selten und dann meist nur in solchen Werthen, die als innerhalb der Fehlergrenzen liegend angenommen werden können.

Ich bin geneigt diese Verminderung des Gesamtblutes und des Blutserum an organischen Bestandtheilen von denselben Gesichtspunkten aufzufassen, die ich früher für die gleiche Erscheinung in der Lymphe angeführt habe. Auch im Gesamtblut tritt bei dem gefesselten Kaninchen, an dem keinerlei Eingriff vorgenommen wird, eine stetige Abnahme der festen Bestandtheile in wechselnder Intensität ein, und

man darf wohl daran denken, dass schon diese Abnahme es allein bewirken kann, dass eine eventuell durch einen Eingriff bedingte Zunahme an organischen Procenten nicht oder doch nur selten (XIII, XXIV) hervortreten kann. Die etwas langsamer zum Vorschein kommende Abnahme dieser Substanzen in den Beispielen X, XI, XII, XIV, XV, XVI, XVIII, XIX, XXVIII, XXXI ist möglicher Weise auf derartige Verhältnisse zurückzuführen.

Ich glaube also, dass auch hier keine Differenzen mit den Angaben HEIDENHAIN's, sondern nur Besonderheiten dieser Versuchsergebnisse am Kaninchen vorliegen; die Wirkungsweise der untersuchten lymphagogen Substanzen dürfte auch beim Kaninchen die gleiche sein, die HEIDENHAIN für den Hund wahrscheinlich gemacht hat. Gründe, welche gegen die Auffassungsweise HEIDENHAIN's geltend gemacht werden könnten, sind mir auch beim Kaninchen nicht aufgestossen.

Das Hauptaugenmerk meiner Untersuchungen war aber vorwiegend auf den Punkt gerichtet, ob die bei allen von mir untersuchten lymphagogen Substanzen nachweisbare Leukolyse in einer nähern Beziehung zur vermehrten Lymphbildung steht. Ein solcher Gedanke war ja gewiss wegen der Constanz dieser beiden Erscheinungen sehr naheliegend und die Fragestellung musste auf Grund einer derartigen Vermuthung dahin gerichtet werden, ob die injicirten Substanzen auch ohne Leukolyse oder nur unter Vermittlung der Leukolyse lymphagog wirken, ob daher die lymphtreibende Wirkung der injicirten Substanzen der Substanz als solcher oder dem gleichzeitigen hochgradigen Zerfalle der Leukocyten zuzuschreiben ist.

Der Untersuchung dieser Fragen stellten sich anfangs grosse Schwierigkeiten entgegen, erst als es gelang in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch passende Abkühlung des Thieres eine mehr oder minder hochgradige Verarmung des Blutes an Leukocyten zu erzielen (Leukopenie), an welcher, wie früher auseinandergesetzt wurde, die mangelhafte Zufuhr leukocytärer Elemente zum Blute wesentlich theiligt ist, wurde es möglich, auf eine Untersuchung der oben gestellten Fragen einzugehen. Wenn im Zustande der Leukopenie, also bei geringer Menge von im Blute enthaltenen Leukocyten, die Injection der erwähnten Substanzen noch lymphagog wirkte, so konnte der in diesem Falle auf ein geringes Maass reducirten Leukolyse für die Vermehrung und Veränderung der Lymphbildung keine wesentliche Rolle zukommen. Wenn aber im Zustande der Leukopenie die lymphtreibende Wirkung der injicirten Substanzen ausblieb, so war zunächst zu erwägen, ob in diesem Zustande die Lymphbildung überhaupt noch zu vermehrter Thätigkeit angeregt werden könne, und erst wenn dies nachweisbar war, konnte der Vermuthung Raum gegeben werden, dass die injicirte Substanz als solche nicht unmittelbar, sondern nur durch ihre zerstörende Wirkung auf die Leukocyten mittelbar die Lymphbildung beeinflusse. In welcher

Weise die aufgelösten Leukocyten auf die Lymphbildung einwirken, musste dann erst Gegenstand einer gesonderten Untersuchung werden.

Ich bin mir nun vollständig bewusst durch die Mittheilung der folgenden Versuchsergebnisse keine definitive Entscheidung der aufgeworfenen Fragen geliefert zu haben. Mir kam es nur darauf an, die ersten Schritte nach dieser Richtung hin zu versuchen, welche für die Lehre von der Lymphbildung von Bedeutung zu werden verspricht. Ich werde mich mit Rücksicht auf die Unvollständigkeit der Versuche möglichst kurz fassen, und alle jene Untersuchungen nicht berühren, welche die Herstellung einer genügenden Leukopenie in anderer Weise bezweckten.

Nach Herstellung einer genügend hochgradigen Leukopenie hatte die Injection von Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Curare, Tuberculin kaum eine bemerkenswerthe lymphagoge Wirkung mehr (XXIV, XXV, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI); es war wohl ab und zu noch eine geringe Beschleunigung der Lymphströmung (XXVIII, XXIX), oder eine geringgradige Zunahme der organischen Bestandtheile vorhanden (XXX, XXXI), aber derartige Ausnahmen konnten das eben angeführte Resultat nicht wesentlich beeinflussen. Dabei ist aber zu bemerken, dass das Fehlen der lymphagogen Wirkung der injicirten Substanzen nur dann deutlich hervortritt, wenn die Zahl der Leukocyten im cmm in Folge der Abkühlung unter 3—4000 heruntergesunken ist. Bleibt die Leukocytenzahl über diesem Werthe, so war noch lymphagoge Wirkung zu constatiren (XIX), doch trat die letztere erst deutlich bei einem Werthe von 5—5500 Leukocyten im cmm hervor.

Schon diese letztern Versuche weisen darauf hin, dass die Abkühlung des Thieres die Lymphbildung nicht ganz unterdrückt. Ich will auf die Frage, in welcher Weise die Abkühlung die Lymphe und das Blut des Thieres beeinflusst, hier nicht weiter eingehen, obzwar in den diesbezüglichen Tabellen bereits einige Hinweise darauf enthalten sind. Aber der Umstand, dass an dem hochgradig leukopenischen Kaninchen nach der Injection von Nucleïn, Harnsäure und harnsaurem Natron noch eine intensive Beschleunigung der Lymphströmung, und eine starke Zunahme an organischen Bestandtheilen in der Lymphe ausgelöst werden kann (XIV, XV, XVI, XXVI, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI), weist doch genügend darauf hin, dass auch bei einer Abkühlung des Thieres auf 29—30° C. noch eine lymphtreibende Wirkung zum Vorschein kommen kann, dass mithin das Fehlen dieser Wirkung am abgekühlten Thiere nach der Injection von Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Curare, Tuberculin nicht auf die Abkühlung als solche zurückgeführt werden kann.

Es scheint also, dass gewisse Substanzen (Nucleïn, Harnsäure, harnsaures Natron) auch im abgekühlten Zustande des Thieres, andere aber, (Hemialbumose, Pepton, Pepsin, Curare, Tuberculin) in diesem Zustande nicht mehr lymphagog wirken. Die letzteren setzen also wahrscheinlich

zum Zustandekommen der lymphagogen Wirkung die Anwesenheit einer genügend grossen Leukocytenmenge im Blute voraus, bei den ersteren scheint diese Wirkung auch bei sehr niedrigem Leukocytengehalte zu Stande kommen zu können.

Gerade die Resultate dieser beiden Versuchsreihen scheinen mir einen Hinweis auf die Rolle zu enthalten, welche den Leukocyten für die Frage der Lymphbildung zukommen dürfte. Da nämlich gewisse lymphagoge Substanzen nur bei Gegenwart genügend grosser Leukocytenmengen im Blute ihre lymphagoge Wirkung zu entwickeln vermögen, da ferner die lymphagogen Substanzen, welche auch ohne Gegenwart grösserer Leukocytenmengen im Blute ihre lymphtreibende Wirkung entfalten können, so weit bis jetzt untersucht wurde, ausschliesslich der Reihe des Nucleins und dessen Spaltungsprodukten (HORBACZEWSKI) angehören, so scheint mir durch die bis jetzt gewonnenen Erfahrungen auf eine gewisse Bedeutung des Nucleins und seiner Zersetzungsprodukte für die Lymphbildung hingewiesen zu sein. Ich glaube bis zu einem gewissen Grade jetzt schon der Vermuthung Raum geben zu dürfen, dass einzelne der injicirten lymphagogen Substanzen nur insofern, als sie leukolytisch zu wirken vermögen und zum Uebertritt von Nuclein aus den zerfallenden Leukocyten in das Blut Veranlassung geben, auch ihre lymphtreibende Wirkung entfalten können, dass sie aber für die Lymphe nach der untersuchten Richtung hin nahezu wirkungslos sind, wenn der Zerfall der Leukocyten ganz oder zum grössten Theil hintangehalten wird. Wahrscheinlich können daher nur das Nuclein und seine Zersetzungsprodukte (Harnsäure) als lymphagoge Substanzen an sich bezeichnet werden. Ob hiebei auch das Nuclein anderer zu Grunde gehender Organzellen als jenes der Leukocyten in Betracht kommt, wird erst zu untersuchen sein.

Auf der Grundlage der aufgestellten Vermuthung über die Beziehung des Nucleins zur Lymphbildung müssen folgende Verhältnisse erwogen werden. Im strömenden Blute gehen nach der gut fundirten und durch mehrfache im Vorausgehenden mitgetheilte Beobachtungen bestätigten Annahme von A. SCHMIDT und seinen Schülern beständig Leukocyten zu Grunde; dadurch ist, ich möchte sagen, der Antrieb zur Lymphbildung vom Blute her beständig gegeben, ob dabei das Nuclein der zerfallenden Leukocyten die Lymphbildung in toto oder mehr die Secretion einzelner Lymphbestandtheile beeinflusst, ist vorläufig nicht zu entscheiden. Zwischen Leukocytenzerfall im Blute und Lymphbildung vom Blute her dürfte daher wahrscheinlich ein Causalitätsverhältniss bestehen; für diese Form der Lymphbildung müsste daher der schon unter normalen Verhältnissen stattfindende Leukocytenzerfall im Blute als das bedingende Moment im Organismus bezeichnet werden.

Bei allen Vorgängen, welche mit einem vermehrten Leukocytenzerfalle einhergehen, wird auch die Frage der vermehrten Lymphbildung zu berücksichtigen sein; der hier erörterte Zusammenhang zwischen Leuko-

lyse und vermehrter Lymphbildung macht es jetzt bereits wahrscheinlich, dass bei vermehrtem Leukocytenzerfall stets auch vermehrter Lymphbildung zu Stande kommen dürfte. Da nun anderseits vermehrter Leukocytenzerfall im Blute auch die Veranlassung zum vermehrten Zuströmen leukocytärer Elemente aus den Blutzellen bildenden Organen zum Blute (Leukocytose) giebt, so liegt die Vermuthung nahe, dass der durch den vermehrten Leukocytenzerfall bedingte stärkere Lymphstrom zum Theile wenigstens die vermehrte Ausschwemmung leukocytärer Elemente aus den lymphatischen Organen besorgt. Leukolyse, vermehrte Lymphbildung und Leukocytose bilden daher wahrscheinlich wieder einen geschlossenen, wenn auch noch nicht allseitig geklärten Kreis von Erscheinungen, die sich bis zu einem gewissen Grade bedingen, und in gewisser Reihenfolge von einander abhängig sein dürften. Ich wiederhole aber, dass das alles vorläufig nur Vermuthungen sind, die sich aus den bisherigen, wenn auch lückenhaften Versuchen aufdrängen, die durch weitere Beobachtungen erst zu prüfen sein werden.

Ueber die Veränderungen von Kreislauf und Athmung nach der Injection der lymphagogen Substanzen und über die Beziehung dieser Veränderung zur vermehrten Lymphbildung, habe ich es unterlassen eigene Angaben zu machen, da ich dem von HEIDENHAIN über diesen Punkt Bemerkten nichts Wesentliches hinzuzufügen habe. Die vermehrte Lymphbildung bei Tiefstand des Blutdruckes nach grössern Dosen Pepton, und jene bei normalen oder in Folge Injection von harnsauren Salzen sogar vorübergehend gesteigerten Druckverhältnissen zeigt, in wie weiten Grenzen das Zustandekommen der Lymphorrhöe von den Blutdruckverhältnissen allein unabhängig sein kann. HEIDENHAIN hat ja bereits darauf hingewiesen, dass auch bei nahezu vollständigem Aortenverschluss die Lymphbildung noch 1–2 Stunden anhalten kann, und ich füge bestätigend bei, dass, wenn erst einmal Lymphorrhöe vorhanden ist, dieselbe auch nach Sistirung der Herzthätigkeit noch längere Zeit in abnehmendem Grade beobachtet werden kann. Die vermehrte Lymphbildung am curaresirten Thiere zeigt anderseits die Unabhängigkeit derselben von den normalen Athembewegungen.<sup>1)</sup>

Einer kurzen Erwähnung bedürfen noch die wenigen Fälle spontaner Leukolyse, die zur Beobachtung kamen (XXXII, XXXIII); welche Bedingungen für den Eintritt derselben massgebend sind, vermag ich bei der Seltenheit der Erscheinung nicht anzugeben. Der Einfluss der Leukolyse auf die Zusammensetzung und Strömung der Lymphe trat auch bei dieser Form des Leukocytenzerfalles ein und es ist auch hier beachtenswerth, dass sich in dem einen Versuche (XXXII) dieser Einfluss vorwiegend in der Aenderung der Zusammensetzung der Lymphe, in

---

1) Die künstliche Ventilation wurde bei den Versuchen durch handmässig betriebene, nach dem Metronom regulirte schwache Blasebalgathmung besorgt.

dem andern Versuche (XXXIII) aber vorwiegend in der Beschleunigung der Lymphströmung bemerkbar machte. Da nun der Eintritt einer derartigen spontanen Leukolyse die Beurtheilung eines vorgenommenen Eingriffes in hohem Grade stören kann, so habe ich in zahlreichen Versuchen, ehe ich den betreffenden Eingriff vornahm, in wechselnden Zeitabschnitten mehrere Lymphproben zur Trockenbestimmung abgenommen, da es doch immerhin für den Gang des Versuches sehr zeitraubend wäre, wenn man gar zu oft hinter einander Zählungen der Blutkörperchen vornehmen müsste.

HEIDENHAIN hat bereits betont, dass die Untersuchungen über Lymphbildung eine wesentliche Bedeutung für die Pathologie haben, welche „die Vorstellung von einer Reizbarkeit der Capillarzellen wie unbewusst in die Deutung pathologischer Prozesse lange hineinträgt.“ Für die Entstehung der Oedeme wird, insofern es sich nicht ausschliesslich um geänderte Transsudationsverhältnisse handelt, auf die hier erörterten Beobachtungen über vermehrte Lymphbildung Bedacht zu nehmen sein. Es ist wohl allerdings noch nicht im Einzelnen möglich, auf diesen Zusammenhang eingehen zu können, aber der Hinweis darauf dürfte doch jetzt bereits gestattet sein, dass für die Beurtheilung gewisser Formen der hydrämischen (kachektischen) und nephritischen entzündlichen und Stauungsödeme auf Grund dieses Zusammenhanges neue Gesichtspunkte zu gewinnen sein werden. Hat doch schon COHNHEIM<sup>1)</sup> die Produktion von Lymphe über die Norm als den Angelpunkt der ganzen Oedemfrage bezeichnet und auf die grosse Bedeutung des Gefässendothels, als eines lebenden Organes, für die Lymphbildung hingewiesen.

## X. Versuchsprotokolle.<sup>2)</sup>

I. 15./10. 91. Gr. Kaninchen, gut gefüttert; Lymphgewinnung abwechselnd durch eine Kanüle und ohne dieselbe.

Gesamtblut				Lymphe.			Anmerkung, Körpertemperatur.
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung %	1 ccm in	
9.10 Lc = 10248	—	—	—	9.15 32825	9.15 TS = 7.23 OS = 6.44 AS = 0.79	9.15 5'	Lymphe durch eine Kanüle. Auflegen der Hand auf den Unterleib.

1) Vorlesungen über allgem. Pathol. II. Aufl. Bd. I. S. 490 f.

2) Die Zeichenerklärung ist am Schlusse angegeben.

Gesamtblut.				Lymphe.			Anmerkung, Körpertemperatur.
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung: %	Serum. %	Blutdruck in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung: %	1 ccm in	
9.18 Lc = 10045	—	—	—	9.20 30295	9.20 TS = 7.18 OS = 6.37 AS = 0.81	5'	Lymphe ohne Kanüle. Ohne Auflegen der Hand auf den Unterleib.
9.30 Lc = 9829	—	—	—	—	9.35 TS = 6.88 OS = 6.08 AS = 0.80	4.5'	Lymphe durch eine Kanüle. Ohne Auflegen der Hand auf den Unterleib.
9.37 Lc = 9782	—	—	—	—	9.40 TS = 6.79 OS = 5.97 AS = 0.82	5'	Lymphe ohne Kanüle. Auflegen der Hand auf den Unterleib.

II. 17/10. 91. Grosses Kaninchen in der Verdauung; Lymphegewinnung abwechselnd durch eine Kanüle und ohne dieselbe.

8.19 Lc = 8756	—	—	—	8.24 25468	8.24 TS = 6.46 OS = 5.70 AS = 0.76	4'	Lymphe ohne Kanüle. Auflegen der Hand auf den Unterleib.
8.26 Lc = 8429	—	—	—	8.28 20437	8.28 TS = 6.27 OS = 5.48 AS = 0.79	4'	Lymphe mit Kanüle. Ohne Auflegen der Hand auf den Unterleib.
9.20 Lc = 7228	—	—	—	9.22 25845	9.22 TS = 5.43 OS = 4.61 AS = 0.82	3½'	Lymphe mit Kanüle. Auflegen der Hand auf den Unterleib.
9.25 Lc = 7342	—	—	—	—	9.26 TS = 5.39 OS = 4.58 AS = 0.81	4'	Lymphe ohne Kanüle. Ohne Auflegen der Hand auf den Unterleib.

III. 19./4. 92. Kaninchen; Lymporrhö durch Bauchpresse allein.

8.40 Lc = 8595	—	—	—	8.58 18529	8.58 TS = 7.45 OS = 6.59 AS = 0.86	8.58 20'	8.40 36.5°C.
10.20 Lc = 7649	—	—	—	10.25 39648	10.25 TS = 5.48 OS = 4.60 AS = 0.88	10'	36.3° C.
11.25 Lc = 6825	—	—	—	11.35 45682	11.35 TS = 4.43 OS = 3.65 AS = 0.78	7'	36.0° C.

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	Serum. %	Blut- druck. in mm Hg.	Z. p. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	1 ccm in	An- merkung, Körpertem- peratur.
12.0 Lc = 4049	—	—	—	12.10 52438	12.10 TS = 3.85 OS = 3.08 AS = 0.77	5'	35.8° C.

IV 24./3. 92. Kaninchen, Abkühlung, Lymphgewinnung durch Bauchpresse allein.

9.20 Lc = 6609 E 51.9% = 3431 M 48.1% = 3178 Ec = 7,960,000 1 : 1205	—	—	—	9.40 23494	9.40 TS = 7.43 OS = 6.58 AS = 0.85	15'	9.20 38.65° C.
---	---	---	---	---------------	---	-----	-------------------

### Abkühlung.

10.40 Lc = 4192 E 30% = 1257 M 70% = 2935 Ec = 7,450,000 1 : 1777	—	—	—	10.49 17521	10.49 TS = 5.62 OS = 4.79 AS = 0.83	16'	10.45 33.1° C.
11.52 Lc = 2787 E 37% = 1031 M 63% = 1756 Ec = 7,660,000 1 : 2749	—	—	—	11.45 17535	11.45 TS = 5.20 OS = 4.48 AS = 0.72	12'	11.45 31.0° C.
12.40 Lc = 2172 E 28.3% = 585 M 71.7% = 1587 Ec = 7,140,000 1 : 3288	—	—	—	12.30 10492	12.30 TS = 5.94 OS = 4.94 AS = 1.00	6'	12.30 29.10° C.

V 16/1. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; keinerlei Eingriff.

8.30 Lc = 8798 E 60.5% = 5317 M 39.5% = 3481 Ec = 5,890,000 1 : 656	8.40 TS = 18.36 OS = 17.44 AS = 0.92	8.40 TS = 8.40 OS = 7.61 AS = 0.79	8.55 96—100	—	8.50 TS = 6.43 OS = 5.67 AS = 0.76	8.50 9'	8.30 38.4° C.
--	---	---	----------------	---	---	------------	------------------

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	Serum. %	Blut- druck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung %	1 ccm in	An- merkung, Körper- temperatur.
9.—	9.15	9.15	9.10	—	9.10	9.10	—
Lc = 6298	TS=17.56	TS=7.42	95—100	—	TS=5.49	8'	—
E 53.4% = 3364	OS=16.63	OS=6.60			OS=4.72		
M 46.6% = 2934	AS=0.93	AS=0.82			AS=0.77		
Ec = 6,420,000 1 : 1019							
—	10.30	10.30	10.10	—	10.20	10.20	10.18
	TS=16.87	TS=6.84	80—90	—	TS=4.68	6.5'	35.8° C.
	OS=16.02	OS=6.02			OS=3.90		
	AS=0.85	AS=0.82			AS=0.78		
—	12.10	—	12.5	—	12.—	12.—	12.—
	TS=14.82	—	76	—	TS=4.00	6'	32.0° C.
	OS=13.90				OS=3.22		
	AS=0.92				AS=0.78		
1.—	1.14	1.14	1.18	—	1.5	1.5	1.10
Lc = 2021	TS=14.26	TS=5.92	72—76	—	TS=3.94	5'	29.8° C.
E 21% = 424	OS=13.40	OS=5.04			OS=3.18		
M 79% = 1597	AS=0.86	AS=0.88			AS=0.76		
Ec = 6,120,000 1 : 3028							

VI. 19/2. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Injection von Kochsalzlösung 1.0 %.

10.30	11.25	11.25	10.46	11.18	11.20	11.20	10.30
Lc = 6935	TS=18.36	TS=8.40	100—108	24639	TS=6.48	8'	37.4°
E 46% = 3190	OS=17.37	OS=7.58			OS=5.70		
M 54% = 3745	AS=0.99	AS=0.82			AS=0.78		
Ec = 5,640,000 1 : 814							
—	—	—	11.30	—	11.40	11.40	—
			100—110	—	TS=5.29	7.5'	
					OS=4.58		
					AS=0.71		

12<sup>h</sup> Injection von 16 ccm NaCl 1 %.

12.5	—	—	12.15	12.10	12.10	12.10	—
Lc = 5076	—	—	90—108	30092	TS=4.84	6'	—
E 63.8% = 3239					OS=4.14		
M 36.2% = 1837					AS=0.70		
Ec = —							
—	12.40	12.40	12.29	12.30	12.30	12.30	12.40
	TS=15.29	TS=6.40	90—100	28299	TS=4.24	5'	35.2° C.
	OS=14.39	OS=5.61			OS=3.56		
	AS=0.90	AS=0.79			AS=0.68		

## VII. 15/3. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse. Injection von 1.5% Kochsalzlösung.

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
9.15			10.7	9.45			
Lc = 7072	—	—	80—95	28073	TS=6.86	17'	—
E 53.4% = 3777					OS=6.12		
M 46.6% = 3295					AS=0.74		
Ec = 7,080,000							
1:1002							

8 ccm 1.5% NaCl-Lösung 10.8 h.

10.15				10.12	10.13		
Lc = 6709	—	—	70—80	43801	TS=5.59	22'	—
E 64.6% = 4333					OS=4.76		
M 35.4% = 2376					AS=0.83		
Ec = 7,020,000							
1:1230							

## VIII. 29/12. 91. Lymphgewinnung durch Pressung des Bauches; Injection von Pyocyaneusprotein.

Lc = 11685	—	—	—	27444	TS=3.428	6'	—
E 54% = 6309					OS=2.614		
M 46% = 5376					AS=0.814		
Ec = 7,240,000							
1:620							

Injection von 0.5 g Protein in 16 ccm Wasser.  
10 Minuten später.

Lc = 3023	—	—	—	50787	TS=3.764	2'	—
E 80% = 2419					OS=2.896		
M 20% = 604					AS=0.868		
Ec = 6,840,000							
1:2263							

## VIII a. 2/3. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse; Injection von Pepton.

Lc = 5801	—	TS=6.62	—	23647	TS=4.56	10'	—
E 40.8% = 2366		OS=5.80			OS=3.83		
M 59.2% = 3435		AS=0.82			AS=0.73		
Ec = 6,240,000							
1:1076							

Injection von 0.4 Pepton; ca. 20 Min. später.

Lc = 1575	—	TS=6.04	—	60122	TS=4.80	5'	—
E 58.7% = 925		OS=5.26			OS=4.06		
M 41.3% = 650		AS=0.78			AS=0.74		
Ec = —							

## IX. 12/3. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse. Injektion von harnsaurem Natron.

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung.	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung.	1 ccm in	Anmerkung Temperatur.	
	%			%			
Lc =	7956	—	100—115	23227	TS=6.99	18'	—
E 69.8% =	5474				OS=6.20		
M 31.2% =	2482				AS=0.79		
Ec =							
8 ccm harnsaures Natron.							
Nach 10 Minuten.							
Lc =	6423	—	110—125	53151	TS=7.59	10'	—
E 75% =	4817				OS=6.82		
M 25% =	1606				AS=0.77		
Ec =							
1 Stunde nach der Injektion.							
—	—	—	110—125	50426	TS=6.62	6'	—
					OS=5.91		
					AS=0.71		
8 ccm harnsaures Natron.							
Nach 14 Minuten.							
Lc =	5186	—	110—120	65821	TS=7.4	7'	—
E 70.3% =	3637				OS=6.8		
M 29.7% =	1449				AS=0.6		
Ec =							

## X. 23/3. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse. Injektion von Harnsäure.

Gesamtblut.				Lymphe.				
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung.	Serum.	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung.	1 ccm in	Anmerkung Temperatur.	
	%	%			%			
9.20	10.12	10.12	10.15	10.—	10.5	10.5		
Lc =	9934	TS=15.34	TS=6.69	80—85	37793	TS=5.45	5'	—
E 76% =	7948	OS=14.39	OS=5.92			OS=4.67		
M 24% =	1986	AS= 0.95	AS=0.77			AS=0.78		
Ec =	6,420,000							
	1 : 647							
10.19 <sup>h</sup> . 16 ccm Harnsäurelösung.								
10.32	10.30	10.30	10.25	10.23	10.23	10.23		
Lc =	6895	TS=14.63	TS=5.82	80—82	61367	TS=4.67	3'	—
E 41.6% =	2868	OS=13.69	OS=5.05			OS=3.95		
M 58.4% =	4027	AS= 0.94	AS=0.77			AS=0.72		
Ec =	4,780,000							
	1 : 694							

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
—	—	—	10.47 66—70	10.47 44619	10.49 TS=3.79 OS=3.09 AS=0.70	10.49 3'	—
—	—	—	—	11.5 39591	11.7 TS=3.84 OS=2.92 AS=0.92	11.7 2'	—
12.39 Lc = 2071 E 64.6% = 1131 M 45.4% = 940 Ec = 4,560,000 1 : 2202	12.15 TS=14.07 OS=13.19 AS= 0.88	12.15 TS=5.60 OS=4.89 AS=0.71	12.— 60	12.10 22883	12.10 TS=4.23 OS=3.15 AS=1.08	12.39 3'	12.39 31.4° C.

XI. 28/3. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse. Injection von 0.5 % Curare.

8.55 Lc = 11476 E 66.2% = 7592 M 33.8% = 3875 Ec = 9,340,000 1 : 804	9.40 TS=20.01 OS=19.03 AS= 0.98	9.40 TS=7.91 OS=7.09 AS=0.82	—	9.25 20607	9.27 TS=7.24 OS=6.44 AS=0.80	16'	Lymphe milchig, gerinnt nach 5 Min.
---	--	---------------------------------------	---	---------------	---------------------------------------	-----	-------------------------------------

9.56 h. 2 ccm Curare 0.5 %.

9.58 Lc = 4411 E 62.8% = 2771 M 37.2% = 1640 Ec = 7,460,000 1 : 1692	10.7 TS=19.09 OS=18.05 AS= 1.04	10.7 TS=7.02 — —	10.10 70—80	10.— 49643	10.5 TS=6.20 OS=5.36 AS=0.84	10.5 4'	—
—	—	—	10.45 65—70	10.46 53328	10.46 TS=7.18 OS=6.32 AS=0.86	10.46 2'	—
11.45 *) Lc = 2981 E 81.8% = 2459 M 18.2% = 522 *) Carotisblut.	11.50 TS=19.12 OS=18.08 AS= 1.04	21.50 TS=6.66 OS=5.73 AS=0.93	11.40 60—65	11.42 75486	11.42 TS=5.76 OS=4.78 AS=0.98	11.42 6'	Lymphe heller, gerinnt erst nach 2 Stunden unvollkommen; das Blut gerinnt nach 10 Min. vollständig.

XII. 1/4. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse; Injection von Nuclein.

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
9.37	10.15	10.15	10.30	10.—	10.2		
Lc = 9993	TS=19.23	TS=7.05	110—115	21273	TS=5.70	5'	—
E 65.8% = 6576	OS=18.22	OS=6.19			OS=4.98		
M 34.2% = 3417	AS=1.01	AS=0.86			AS=0.72		
Ec = 8,020,000							
1 : 803							

10.32<sup>b</sup>. Injection von 0.25 g Nuclein.

10.43	10.45	10.45	10.33	10.35	10.36	10.36	
Lc = 3037	TS=19.00	TS=6.68	110—120	50406	TS=4.62	2'	—
E 84% = 2552	OS=17.73	OS=5.79			OS=3.86		
M 16% = 485	AS=1.27	AS=0.89			AS=0.76		
Ec = 5,140,000							
1 : 1692							
—	11.6	11.6	—	11.—	11.2	1'	—
	TS=17.87	TS=6.62		89845	TS=4.52		
	OS=16.85	OS=5.78			OS=3.66		
	AS=1.02	AS=0.84			AS=0.86		
12.15	12.20	12.26	12.—	12.6	12.8		
Lc = 3388	TS=16.86	TS=6.26	90—100	23665	TS=2.58	5'	—
E 68% = 2304	OS=15.88	OS=5.39			OS=1.84		
M 32% = 1084	AS=0.98	AS=0.87			AS=0.74		
Ec = 5,020,000							
1 : 1482							

XIII. 23/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Injection von 0.4 g Pepton.

8.50	9.35	9.35	9.42	9.28	9.30	9.30	
*)							
Lc = 10009	TS=18.63	TS=7.04	80—86	21076	TS=6.68	4'	—
E 52.1% = 5215	OS=17.69	OS=6.22			OS=5.94		
M 47.9% = 4794	AS=0.94	AS=0.82			AS=0.74		
Ec = 9,880,000							
1 : 998							
*) Carotisblut.							
—	—	—	—	31663	9.55 TS=6.62 OS=5.81 AS=0.81	9.55 4'	—

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
10.32	10.35	10.35	10.30	10.31	10.30	10.30	
Carotisblut.							
Lc =	8065	TS=17.70	TS=6.60	80—82	19705	TS=5.38	4'
E 37.1% =	2992	OS=16.78	OS=5.79			OS=4.50	
M 62.9% =	5073	AS=0.92	AS=0.81			AS=0.80	
Ec —							
10.55 h. Injection von 0.4 Pepton in 8 ccm H <sub>2</sub> O.							
10.57			11.—	11.01	11.5	11.5	
Lc =	1718	—	80—85	19925	TS=5.66	3'	—
E 92% =	1581				OS=4.88		
M 8% =	137				AS=0.78		
Ec =	9.070.000						
	1:5250						
—	11.40	11.40	11.—	11.1	11.37		
	TS=18.92	TS=6.32	75	63005	TS=5.16	1/2'	
	OS=17.95	OS=5.48			OS=4.36		
	AS=0.97	AS=0.84			AS=0.80		
—					12.—	12.—	
					TS=6.92	1'	—
					OS=6.06		
					AS=0.86		

XIV. 18/3. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse; Leukopenie; Injektion von harnsaurem Natron.

8.40							
Lc =	7333	—	—	—	—	—	38.5° C.
E 67.5% =	4964						
M 32.5% =	2369						
Ec =	8,490,000						
	1:1158						
10.2	10.5	10.5	10.22	10.30	10.32	10.32	
Lc =	3856	TS=17.72	TS=6.71	80—85	40593	TS=4.87	15'
E 32.9% =	1269	OS=16.79	OS=5.97			OS=4.00	31.2° C.
M 67.1% =	2587	AS=0.93	AS=0.74			AS=0.87	
Ec =	8,120,000						
	1:2107						
11.2 h. 16 ccm harnsaures Natron injicirt.							
11.5	11.30	11.30	11.22	11.7	11.7	11.7	
Lc =	2703	TS=17.21	TS=5.46	100	42530	TS=4.37	4'
E 33.4% =	903	OS=16.36	OS=4.69			OS=3.43	
M 66.6% =	1800	AS=0.85	AS=0.77			AS=0.94	
Ec =	7,240,000						
	1:2678						

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
—	—	—	—	11.45 48116	11.45 TS=4.20 OS=3.38 AS=0.82	11.45 2'	—
—	12.45 *) TS=15.69 OS=14.79 AS= 0.90 *) Aus dem rechten Herzen.	12.45 **) TS=5.95 OS=5.19 AS=0.76 **) Aus dem rechten Herzen.	—	—	12.32 TS=3.74 OS=2.94 AS=0.80	12.32 12'	28.6° C.

XV. 6/4. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse; Leukopenie; Injection von 0.18 Nucleïn.

8.40	—	—	—	—	—	—	38.7° C.
Lc = 8765	—	—	—	—	—	—	38.7° C.
E 64.2% = 3137	—	—	—	—	—	—	38.7° C.
M 35.8% = 5628	—	—	—	—	—	—	38.7° C.
Ec —	—	—	—	—	—	—	38.7° C.
10.18	10.45	—	11.2	—	10.30	10.30	10.8
Lc = 1801	TS=18.74	—	60—70	—	TS=6.14	22'	31.6° C.
E 45% = 810	OS=17.76	—	—	—	OS=5.30	—	—
M 55% = 1191	AS= 0.98	—	—	—	AS=0.84	—	—
Ec = 8,020,000	—	—	—	—	—	—	—
1 : 4453	—	—	—	—	—	—	—

11.15. Injection von 0.18 Nucleïn.

11.25	11.27	11.27	11.30	—	11.17	11.17	—
Lc = 855	TS=17.63	TS=6.55	40—50	—	TS=5.90	10'	—
E 80% = 684	OS=16.63	OS=5.70	—	—	OS=5.19	—	—
M 20% = 171	AS= 1.00	AS=0.85	—	—	AS=0.71	—	—
Ec = 5,760,000	—	—	—	—	—	—	—
1 : 6737	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	11.40	—	11.35	11.35	—
—	—	—	50—60	—	TS=4.96	8'	—
—	—	—	—	—	OS=4.24	—	—
—	—	—	—	—	AS=0.72	—	—

## XVI. 8/4. 92. Lymphgewinnung durch Bauchpresse; Leukopenie; Injection von 0,15 Nuclein.

Gesammtblut.				Lymph e.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung.	Serum.	Blut- druck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung.	1 ccm in	An- merkung, Tem- peratur.
	%	%			%		
8.50							8.50
Lc = 5100	—	—	—	—	—	—	39.2° C.
E 80% = 4080							
M 20% = 1020							
Ec = 7,020,000							
1 : 1377							
11.21	12.2	12.2	12.17		11.54	11.54	11.20
Lc = 1114	TS=19.35	TS=7.50	115—120	—	TS=7.46	12'	31.4° C.
—	OS=18.38	OS=6.67			OS=6.68		
Ec = 7,015,000	AS= 0.97	AS=0.83			AS=0.78		
1 : 6297							

## 12.20. Injection von 0.15 Nuclein.

11.25	12.35	12.35	12.35		12.30	12.30	
Lc = 877	TS=18.26	TS=6.75	115—120	—	TS=7.68	4'	—
—	OS=17.22	OS=5.88			OS=6.80		
Ec —	AS= 1.04	AS=0.87			AS=0.88		
—	—	—	—	—	12.48	12.48	—
					TS=6.54	3'	
					OS=5.52		
					AS=1.02		
—	1.20	1.20	1.22		1.15	1.15	—
	TS=18.78	TS=6.74	100—115	—	TS=6.18	3'	
	OS=17.70	OS=5.79			OS=5.20		
	AS= 1.08	AS=0.95			AS=0.98		

## XVII. 30/4. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Injection von 0.2 Tuberculin.

9.20	10.15	10.15	10.20	10.5	10.10		
Lc = 13082	TS=16.99	TS=6.72	100—110	18326	TS=5.38	20'	37.8° C.
E 72.6% = 9488	OS=15.98	OS=5.85			OS=4.60		
M 27.4% = 3594	AS= 1.01	AS=0.87			AS=0.78		
Ec = 6,120,000							
1 : 469							

## 10.45 h. Injection von 0.2 Tuberculin.

10.48	11.5	11.5	10.47		11.—		
Lc = 4242	TS=15.24	TS=6.39	122, dann	—	TS=7.86	10'	—
E 80% = 3394	OS=14.25	OS=5.38	100—112		OS=6.98		
M 20% = 848	AS= 0.99	AS=0.91			AS=0.88		
Ec = 5,840,000							
1 : 1377							

XVIII. 10/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse, Injection von Blutegelextract.

Gesamtblut.				Lymph e.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	Serum. %	Blut- druck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	l ccm	An- merkung, Tem- peratur.
9.—	10.—	10.—	10.24	9.50	9.52	9.52	
Lc = 7672	TS=18.73	TS = 6.69	100—110	25684	TS = 4.38	16'	—
E 54.4% = 4173	OS=17.84	OS = 5.80			OS = 3.68		
M 45.6% = 3499	AS= 0.89	AS = 0.89			AS = 0.70		
Ec = 8,240,000							
1 : 1074							
—	—	—	—	—	10.19	10.19	—
					TS = 3.58	18'	—
					OS = 2.92		
					AS = 0.66		
10.29 <sup>h</sup> . Injection von 5 ccm Blutegelextract.							
10.31			10.30	10.38	10.40	10.40	
Lc = 2326	—	—	120, dann	48892	TS = 2.78	10'	—
E 90% = 2093			110—115		OS = 2.11		
M 10% = 233					AS = 0.67		
E = 6,480,000							
1 : 2294							
—	11.10	11.10	11.4	11.—	11.5	11.5	—
	TS=18.51	TS = 6.42	120	68237	TS = 4.10	10'	—
	OS=17.51	OS = 5.66			OS = 3.38		
	AS= 1.00	AS = 0.76			AS = 0.72		

XIX. 16/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Abkühlung ohne Leukopenie; Injection von 1 g Pepsin.

8.50							8.50
Lc = 5994	—	—	—	—	—	—	38.6° C.
E 66.9% = 4010							
M 33.1% = 1984							
Ec —							
10.51	11.32	11.32	11.34		11.26	11.26	10.49
Lc = 5717	TS=17.86	TS = 8.26	80—90	—	TS = 5.24	30'	30.0° C.
E 55.8% = 3191	OS=16.90	OS = 7.44			OS = 4.35		
M 44.2% = 2526	AS= 0.96	AS = 0.82			AS = 0.89		
Ec = 6,470,000							
1 : 1132							
12.10 <sup>h</sup> . Injection von 1 g Pepsin.							
12.14	12.20	12.20	11.20		12.17	2.17	
Lc = 2180	TS = 16.18	TS = 7.00	40, dann	—	TS = 6.66	24'	—
E 76% = 1657	OS = 15.21	OS = 6.18	70—80		OS = 5.66		
M 24% = 523	AS = 0.97	AS = 0.82			AS = 1.00		
Ec = 4,690,000							
1 : 2151							

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
—	—	—	—	—	12.45 TS=6.34 OS=5.50 AS=0.84	12.45 8'	—
—	—	—	—	—	1.— TS=6.36 OS=5.40 AS=0.96	1.— 7'	—

XX. 19/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Injection von 1 g Pepsin.

	8.43	10.2	10.2	10.8		9.58	9.58	
Lc	= 11499	TS=20.05	TS=7.57	100—105	—	TS=6.32	12'	—
E 45%	= 5174	OS=19.17	OS=6.79			OS=5.56		
M 55%	= 6325	AS=0.92	AS=0.78			AS=0.76		
Ec	—							
—		10.30	10.30	10.32	—	10.26	10.26	—
		TS=18.85	TS=6.29	100—105		TS=4.86	12'	
		OS=17.95	OS=5.48			OS=4.15		
		AS=0.90	AS=0.81			AS=0.71		

10.50<sup>b</sup>. Injection von 8 ccm 10% Pepsinlösung.

	10.55	11.25	11.25 *)	11.20		11.15	11.15	
Lc	= 2856	TS=17.45	TS=7.15	90—100	—	TS=6.64	4'	—
E 75%	= 2142	OS=16.51	OS=6.36			OS=5.88		
M 25%	= 714	AS=0.94	AS=0.79			AS=0.76		
Ec	—		*) stark roth.					
—		12.—	12.—	11.55	—	11.50	11.50	—
		TS=15.73	TS=6.39	80—90		TS=5.14	7'	
		OS=14.80	OS=5.57			OS=4.37		
		AS=0.93	AS=0.82			AS=0.77		

XXI. 2/55. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Injection von 0.2 g Nuclein.

	9.15	10.10	10.10	10.20	10.15	10.18	10.18	
Lc	= 12670	TS=19.42	TS=8.46	100—108	25624	TS=6.34	9'	—
E 39.3%	= 4974	OS=18.46	OS=7.62			OS=5.64		
M 60.7%	= 7696	AS=0.96	AS=0.84			AS=0.70		
Ec	= 8,020,000							
	1 : 633							

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
—	—	—	—	—	10.40 TS=5.25 OS=4.53 AS=0.72	10.40 8'	—

10.52<sup>h</sup> Injection von 0.2 Nuclein.

10.55 Carotisblut.	11.10	11.10	11.5	10.59	10.59	10.59	
Lc = 3907	TS=17.84	TS=7.36	100—110	20195	TS=4.96	4'	—
—	OS=16.92	OS=6.54			OS=4.20		
Ec = 5,840,000 1 : 1496	AS=0.92	AS=0.82			AS=0.76		
—	11.50	11.50	11.43	11.40	11.45	11.45	
	TS=17.25	TS=7.40	90—102	66829	TS=6.64	2 1/2'	—
	OS=16.29	OS=6.61			OS=5.87		
	AS=0.96	AS=0.79			AS=0.77		
—	—	—	—	—	12.15	12.15	
					TS=7.62	2	—
					OS=6.88		
					AS=0.74		
—	12.45	12.45	12.30	12.40	12.40	12.40	
	TS=15.86	TS=6.46	95	58846	TS=6.04	3'	—
	OS=14.96	OS=5.62			OS=5.26		
	AS=0.90	AS=0.84			AS=0.78		

## XXII. 30/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Injection von 1 g Hemialbumose.

9.5	10.15	10.15	10.20	10.—	10.12	10.12	
Lc = 10027	TS=18.95	TS=8.24	124	24629	TS=6.42	15'	—
E 72.8% = 6852	OS=17.99	OS=7.45			OS=5.71		
M 27.2% = 3175	AS=0.96	AS=0.79			AS=0.71		
Ec = 6,280,000 1 : 656							
—	10.52	10.52	10.45	—	10.40	10.40	
	TS=16.92	TS=7.02	120		TS=5.18	13'	—
	OS=15.98	OS=6.21			OS=4.45		
	AS=0.94	AS=0.81			AS=0.73		

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. ‰	Serum. ‰	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. ‰	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
11.20 <sup>h</sup> . Injection von 1 g Hemialbumose in 8 ccm H <sub>2</sub> O.							
11.22	11.40		11.30	11.32	11.25	11.25	
Lc = 1686	TS=15.49	—	100—115	42961	TS=5.38	4'	—
E 83.4% = 1407	OS=14.53				OS=4.52		
M 16.6% = 279	AS=0.96				AS=0.76		
Ec —							
12.35	12.30	12.30	12.20	12.10	12.14	12.14	
Lc = 3452	TS=14.96	TS=6.46	100—109	68460	TS=5.56	3'	—
E 60.4% = 2085	OS=13.97	OS=5.60			OS=4.82		
M 39.6% = 1367	AS=0.99	AS=0.86			AS=0.74		
Ec = 6,470,000							
1 : 1556							
—	—	—	12.40	—	12.39	12.39	
			90—104		TS=4.86	3'	—
					OS=4.14		
					AS=0.72		

XXIII. 4/4. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie; Injection von 0.25 Nuclein.

8.50							8.50
Lc = 5936	—	—	—	—	—	—	38.8° C.
E 54.2% = 3217							
M 45.8% = 2719							
Ec —							
10.45	10.50	10.50					10.30
Lc = 1364	TS=20.83	TS=8.12	—	—	*)	*)	30.0 C.
E 20% = 272	OS=19.75	OS=7.29					*) Trotz intensiver Bauchpresse ist keine Lymphe erhältlich.
M 80% = 1092	AS=1.07	AS=0.83					
Ec = 6,560,000							
1 : 4809							

11.15<sup>h</sup>. Injection von 0.25 g Nuclein.

11.30	11.36	11.36			11.25	11.25	
Lc = 927	TS=18.61	TS=7.05	—	—	TS=8.58	6'	—
E 68.6% = 635	OS=17.60	OS=6.16			OS=7.44		
M 31.4% = 292	AS=1.01	AS=0.89			AS=1.14		
Ec = 5,420,000							
1 : 5847							
—	—	—	—	—	11.40	11.40	
					TS=8.00	14'	—
					OS=6.90		
					AS=1.10		

9\*

XXIV 3/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie;  
Injection von 0.2 Tuberculin.

Gesamtblut.				Lymph e.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	Serum. %	Blut- druck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	1 ccm in	An- merkung, Tem- peratur.
8.50 *)							8.50 38.2° C.
Lc = 4689	—	—	—	—	—	—	*) Das Thier hatte sich nach der er- sten Fesse- lung losge- rissen, und musste ein zweites Mal gefesselt werden.
E 30.4% = 1425							
M 69.6% = 3264							
Ec —							
10.5	10.10		10.20		10.—	10.—	9.25
Lc = 1263	TS=19.86	—	60	10825	TS=4.70	18'	29.0° C.
E 25.4% = 320	OS=18.79				OS=3.83		
M 74.6% = 943	AS= 1.07				AS=0.87		
Ec • —							

10.31 h. Injection von 0.2 Tuberculin.

—	—	—	10.40 60—65	—	10.44 TS=4.48 OS=3.76 AS=0.72	10.44 22'	—
—	11.20 TS=20.00 OS=19.88 AS= 1.12	—	11.25 60	—	11.16 Keine Lymph e erhältlich.	—	—

XXV 4/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie;  
Injection von 0,2 Tuberculin.

9.15							9.15 38.5° C.
Lc = 8175	—	—	—	—	—	—	
E 40.6% = 3319							
M 59.4% = 4856							
Ec = 7,270,000 1 : 889							
10.5	10.30	10.30	10.34				10.—
Lc = 3326	TS=20.08	TS=8.40	60—70	—	Lymph e ist nicht erhältlich, auch bei starkem Druck auf den Unterleib fließt keine.		30.2° C.
E 40% = 1330	OS=19.10	OS=7.31					
M 60% = 1996	AS= 0.98	AS=1.09					
Ec = 7,620,000 1 : 2291							

Gesamtblut.				Lymphe.			An- merkung, Tem- peratur.
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. ‰	Serum. ‰	Blut- druck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. ‰	l ccm in	

10.36 h. Injection von 0.2 Tuberculin.

Lc	10.38 = 901	10.52 TS=18.93	10.52 TS=6.36	10.50 60-65	-	Ebenso, wie oben.	-
E 66.7‰	= 601	OS=17.78	OS=5.41				
M 33.3‰	= 300	AS= 1.15	AS=0.95				
Ec	=7,860,000						
	1 : 8730						

XXVI. 7/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie; Injection von Harnsäure.

Lc	8.54 = 6836	-	-	-	-	-	8.54 37.0° C.
E 43‰	= 2941						
M 57‰	= 3895						
Ec	=5,270,000						
	1 : 771						
Lc	10.1 = 2223	10.47 TS=18.48	10.47 TS=8.45	11.- 105-118	-	10.40 TS=4.52 10.40 OS=3.88 22' AS=0.64	10.- 30.0° C.
E 19‰	= 422	OS=17.50	-				
M 81‰	= 1801	AS= 0.98	-				
Ec	=5,360,000						
	1 : 2456						

11.9 h. Injection von 16 ccm Harnsäurelösung.

Lc	11.22 = 1019	-	-	11.15 128, dann 100-110	-	11.20 TS=4.84 OS=4.22 AS=0.62	11.20 14'	-
E 74‰	= 755							
M 26‰	= 364							
Ec	=4,680,000							
	1 : 4590							
-		11.45 TS=17.27 OS=16.28 AS= 0.99	11.45 TS=7.38 OS=6.49 AS=0.89	11.40 110	-	11.40 TS=6.54 OS=5.34 AS=1.20	11.40 13'	-
-				12.- 110-114	-	12.- TS=7.90 OS=6.74 AS=1.16	12.1 8'	-
-		12.45 TS=14.60 OS=13.50 AS= 1.10	12.45 TS=6.96 OS=6.07 AS=0.89	12.45 100-108	-	12.40 TS=5.56 OS=4.96 AS=0.60	12.40 16'	-

XXVII. 9/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie;  
Injection von Hemialbumose.

Gesamtblut.				Lymph e.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	Serum. %	Blut- druck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	1 ccm in	An- merkung, Tem- peratur.
8.54							8.84
Lc = 8360	—	—	—	—	—	—	38.2° C.
E 61.9% = 5677							
M 38.1% = 2683							
Ec = 5,970,000							
1 : 715							
10.40	10.45		10.50		10.49	10.49	10.35
Lc = 3443	TS=22.34	—	70—80	11895	TS=7.66	25'	30.4° C.
E 35.9% = 1137	OS=21.09				OS=6.46		
M 64.1% = 2206	AS= 1.25				AS=1.20		
Ec = 6,120,000							
1 : 1778							

11.20 h. Injection von 1 g Hemialbumose.

—	—	—	11.32 70—85	—	11.30 TS=6.28 OS=5.30 AS=0.98	11.30 20'	—
—	12.24 TS=18.68 OS=18.56 AS= 1.12	—	12.5 70—80	—	12.— TS=5.19 OS=4.30 AS=0.89	12.— 19'	—

XXVIII. 12/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leuko-  
penie; Curare, dann Natr. uricum.

8.40							8.40
Lc = 9193	—	—	—	25842	—	—	38.6° C.
E 35.1% = 3226							
M 64.9% = 5967							
Ec = 7,650,000							
1 : 832							
10.20	11.8	11.8	11.25		10.46	10.46	10.20
Lc = 2602	TS=17.87	TS=7.50	60—70	9962	TS=5.76	27'	30.4° C.
E 30% = 780	OS=16.93	OS=6.79			OS=4.90		
M 70% = 1822	AS= 0.94	AS=0.71			AS=0.86		
Ec —							

11.26 h. Injection von 2 ccm Curare 2%.

—	11.50 TS=17.62 OS=16.57 AS= 1.05	11.50 TS=7.08 OS=6.43 AS=0.65	11.32 50, dann 60—70	—	11.35 TS=4.48 OS=3.70 AS=0.78	11.35 28'	—
---	---	--	----------------------------	---	--	--------------	---

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	Serum. %	Blutdruck in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung. %	l ccm in	Anmerkung, Temperatur.
—	—	—	—	—	12.5 TS=4.00 OS=3.30 AS=0.70	12.5 22'	—

12.30<sup>h</sup>. Injection von 16 ccm Natr. uricum.

—	12.40 TS=16.01 OS=15.06 AS=0.95	12.40 TS=6.53 OS=5.61 AS=0.92	12.34 70—75	—	12.37 TS=4.84 OS=3.88 AS=0.96	12.37 12'	—
—	—	—	12.59 60—65	—	12.58 TS=5.66 OS=4.86 AS=0.80	12.58 7'	—

XXIX. 13/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie; Injection von 1 g Hemialbumose, nachher von 0.15 Nuclein.

8.40 Lc = 9825 E 51.8% = 5099 M 48.2% = 4726 Ec = 5,980,000 1 : 609	—	—	—	—	—	—	8.40 38.4° C.
10.45 Lc = 2680 E 28.8% = 771 M 71.2% = 1909 Ec = 6,540,000 1 : 2440	11.25 TS=19.78 OS=18.85 AS=0.93	11.25 TS=8.70 OS=7.76 AS=0.94	11.30 100—110	11.15 11874	11.17 TS=5.48 OS=4.68 AS=0.80	11.17 16'	10.40 30.0° C.

11.37<sup>h</sup>. Injection von 1 g Hemialbumose.

11.57 Lc = 865 E 75% = 649 M 25% = 216 Ec = 6,860,000 1 : 7930	11.50 TS=17.47 OS=16.38 AS=1.09	11.50 TS=7.67 OS=6.78 AS=0.89	11.30 80—90	15429	11.47 TS=4.72 OS=3.98 AS=0.74	11.47 12'	—
---	--	--	----------------	-------	--	--------------	---

12.15<sup>h</sup> Injection von 0.15 Nuclein.

—	—	—	—	—	12.30 TS=8.78 OS=7.80 AS=0.98	12.30 10'	—
---	---	---	---	---	--	--------------	---

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung %	Serum %	Blutdruck. in mm Hg.	Z. d. kp. Elem.	Zusammensetzung %	1 ccm in	Anmerkung, Temperatur.
—	—	—	12.35 70—80	—	12.37 TS=6.88 OS=5.82 AS=1.06	12.37 8'	—
—	1.10 TS=16.47 OS=15.40 AS=1.07	1.10 TS=7.43 OS=6.47 AS=0.96	1.— 50—60	—	1.— TS=7.18 OS=6.34 AS=0.84	1.— 7'	—

XXX. 17/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie; Injection von 1 gr Pepsin, dann von Natr. uric.

8.36 Lc = 6681 E 38 % = 2538 M 62 % = 4143 Ec = 5,470,000 1 : 819	—	—	—	—	—	—	8.30 39.0° C.
10.20 Lc = 3089 E 46.5 % = 1437 M 53.5 % = 1652 Ec = 6,120,000 1 : 1981	11.10 TS=16.05 OS=15.14 AS=0.91	11.10 TS=6.84 OS=6.01 AS=0.83	11.20 80—90	—	11.5 TS=2.61 OS=1.90 AS=0.71	11.5 30'	10.16 30.0° C.

11.40 h. Injection von 1 g Pepsin.

11.42 Lc = 1785 E 87 % = 1353 M 13 % = 432 Ec = 4,560,000 1 : 2555	11.50 TS=14.88 OS=14.00 AS=0.88	—	11.45 60—80	—	11.45 TS=2.68 OS=1.98 AS=0.70	11.45 26'	—
—	—	—	12.18 82	—	12.15 Keine Lymphe zu erhalten.	—	—

12.22 h. Injection von 16 ccm Natr. uric.

—	12.35 TS=13.22 OS=12.28 AS=0.94	12.35 TS=5.75 OS=4.92 AS=0.83	12.38 65—70	—	12.32 TS=4.64 OS=3.88 AS=0.76	12.45 9'	—
---	--	--	----------------	---	--	-------------	---

Gesamtblut.				Lymphe.			An- merkung, Tem- peratur.
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	Serum. %	Blut- druck. in mm Hg.	Zu d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. %	l ccm in	
—	—	—	—	—	12.45 TS=3.28 OS=2.53 AS=0.75	12.45 7'	—

XXXI. 21/5. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; Leukopenie;  
Injection von 0,4 Pepton, dann von Natr. uric.

8.45	—	—	—	24862	—	—	8.45 37.5° C.
Lc = 6946	—	—	—	—	—	—	—
E 68.6% = 4765	—	—	—	—	—	—	—
M 31.4% = 2181	—	—	—	—	—	—	—
Ec = 8,470,000	—	—	—	—	—	—	—
1 : 1219	—	—	—	—	—	—	—
10.30	11.20	11.20	11.25	11.16	11.16	11.16	10.25
Lc = 3046	TS=20.28	TS=6.98	90—100	13635	TS=4.92	20'	30.0° C.
E 26.7% = 824	OS=19.39	OS=6.12	—	—	OS=4.22	—	—
M 73.3% = 2222	AS=0.89	AS=0.86	—	—	AS=0.70	—	—
Ec = 7,840,000	—	—	—	—	—	—	—
1 : 2541	—	—	—	—	—	—	—

11.40<sup>h</sup>. Injection von 0.4 Pepton.

11.43	12—	12—	11.50	—	11.56	11.56	—
Lc = 1855	TS=19.16	TS=6.58	90—100	—	TS=5.66	24'	—
E 88% = 1633	OS=18.20	OS=5.85	—	—	OS=4.93	—	—
M 12% = 222	AS=0.90	AS=0.73	—	—	AS=0.73	—	—
Ec —	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	12.22	12.22	—
—	—	—	—	—	TS=5.10	20'	—
—	—	—	—	—	OS=4.34	—	—
—	—	—	—	—	AS=0.76	—	—

12.45<sup>h</sup>. Injection von 16 ccm Natr. uric.

—	—	—	12.50	—	12.58	12.58	—
—	—	—	70—75	—	TS=5.98	11'	—
—	—	—	—	—	OS=5.23	—	—
—	—	—	—	—	AS=0.75	—	—
—	1.25	1.25	—	—	1.20	1.20	—
—	TS=15.03	TS=7.88	—	—	TS=4.58	9'	—
—	OS=14.17	OS=7.02	—	—	OS=3.81	—	—
—	AS=0.86	AS=0.86	—	—	AS=0.77	—	—
—	—	*) stark roth	—	—	—	—	—

XXXII. 13/4. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; spontane Leukolyse.

Gesamtblut.				Lymph e.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. ‰	Serum. ‰	Blut- druck. in mm Hg.	Zu d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. ‰	l ccm in	An- merkung, Tem- peratur.
8.50	10.10	10.10	—	10.—	10.5	30'	39.2° C.
Lc = 14085	TS=20.76	TS=7.76	—	26687	TS=6.24	30'	39.2° C.
E 76.3‰ = 10747	OS=19.56	OS=6.81	—		OS=5.40		
M 23.7‰ = 3338	AS=1.20	AS=0.95	—		AS=0.84		
Ec = 8,260,000							
1 : 587							
11.—	10.58	10.58	—	10.50	10.50	25'	10.52
*)			—	53963	TS=8.46	25'	36.5° C.
Lc = 5022	TS=19.78	TS=7.67	—		OS=7.54		
E 50‰ = 2511	OS=18.73	OS=6.73	—		AS=0.92		
M 50‰ = 2511	AS=1.05	AS=0.94	—				
Ec = 8,140,000							
1 : 1621							
*) Carotisblut							
—	11.45	11.45	—	11.37	11.39	24'	36.0° C.
	TS=18.58	TS=7.16	—	62840	TS=7.06	24'	36.0° C.
	OS=17.58	OS=6.28	—		OS=6.02		
	AS=1.00	AS=0.88	—		AS=1.04		

XXXIII. 2/6. 92. Lymphgewinnung ohne Bauchpresse; spontane Leukolyse; Injection von 0.4 Pepton.

8.46	9.42	9.42	—	—	9.38	9.38	—
Lc = 9816	TS=16.68	TS=7.05	—	—	TS=8.56	18'	—
E 50‰ = 4908	OS=15.77	OS=6.31	—	—	OS=7.82		
M 50‰ = 4908	AS=0.91	AS=0.74	—	—	AS=0.74		
Ec = 5,560,000							
1 : 567							
10.2	10.15	10.15	—	—	10.11	10.11	10.12
Lc = 2652	TS=16.50	TS=6.70	—	—	TS=6.36	12'	35.5° C.
E 76‰ = 2039	OS=15.56	OS=6.00	—	—	OS=5.76		
M 24‰ = 613	AS=0.94	AS=0.70	—	—	AS=0.60		
Ec = 5,070,000							
1 : 1910							
—	—	—	—	—	10.40	10.40	—
					TS=7.34	8'	
					OS=6.64		
					AS=0.70		

Gesamtblut.				Lymphe.			
Z. d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. ‰	Serum. ‰	Blut- druck. in mm Hg.	Zu d. kp. Elem.	Zu- sammen- setzung. ‰	1 ccm in	An- merkung, Tem- peratur.
10.53	11.4	11.4	10.52		11.—	11.—	
Lc = 2756	TS=15.85	TS=6.30	95	—	TS=8.40	6'	—
E 74.3‰ = 2047	OS=14.95	OS=5.58			OS=7.52		
M 25.7‰ = 709	AS=0.90	AS=0.72			AS=0.88		
Ec = 5,330,000 1 : 1935							
—	—	—	—	—	11.56	11.46	—
					TS=5.48	9'	
					OS=4.72		
					AS=0.76		

## 11.50 h. Injection von 0.4 Pepton.

11.52			11.59		11.59	11.59	
Lc = 2080	—	—	80—90	—	TS=4.70	10'	—
E 80‰ = 1664					OS=4.04		
M 20‰ = 416					AS=0.66		
—	12.30	12.30	12.32	—	12.25	12.25	12.25
	TS=15.80	TS=5.99	82		TS=5.30	9'	33.8° C.
	OS=14.89	OS=5.21			OS=4.50		
	AS=0.91	AS=0.78			AS=0.80		

## XI. Erläuterung zu den Curventafeln und Versuchsprotokollen.

---

In den Curven 1—7 stellen die ... Linien die Schwankungen der Leukocyten in toto, die ——— Linien jene der einkernigen, die - - - - - Linien jene der mehrkernigen Leukocyten und die . . . . . Linien jene der Erythrocyten dar.

Die Curven I—VIII sind Blutdruckcurven aus der art. carotis des Kaninchens mit dem Hg-Manometer auf dem HERING'schen Kymographion aufgenommen.

Curve 1 und 2. Verhalten der weissen und rothen Blutkörperchen nach intravenöser Pepsinjection beim gefesselten Kaninchen.

Curve 3 und 4. Verhalten der weissen und rothen Blutkörperchen nach intravenöser Injection von Blutegelextrakt beim gefesselten Kaninchen.

Curve 5. Zwölftägiger Versuch am Kaninchen mit 10maliger Injection von Hemialbumose. Leukolyse und Leukocytose.

Curve 6. Zehntägiger Versuch am Kaninchen mit wiederholter Injection von Hemialbumose und Kochsalzlösung. Leukolyse und Leukocytose.

Curve 7. Wie Curve 6.

Curve I. Herztod durch 2%  $\text{CaCl}_2$ ; im ganzen wurden 0.32 g  $\text{CaCl}_2$  verbraucht.

Curve II. Reizung des rechten peripheren Vagusendes mittels eines DU BOIS'schen Inductorium bei R. A. 6. Vorausgegangen war die Injection von 1%  $\text{CaCl}_2$ , im ganzen 0.425 g.

Curve III. Dasselbe bei R. A. 13; vorausgegangen war die Injection von 1%  $\text{CaCl}_2$ , im ganzen 0.26 g.

Curve IV. Herztod durch Vagusreizung bei R. A. 13 nach vorausgegangener Injection von 0,24  $\text{CaCl}_2$  (1%).

Curve V. Lange spontane Herzperiode nach Erlöschen der rhythmischen Herzthätigkeit durch  $\text{CaCl}_2$  1%.

Curve VI. Vorübergehender Herzstillstand am Ende einer Injection von  $\text{CaCl}_2$  1%; im ganzen wurden 0.24  $\text{CaCl}_2$  injicirt; vorausgegangen war die Injection von 1 g Pepsin in 8 ccm  $\text{H}_2\text{O}$ .

Curve VII. Vorausgehend Injection von 1 g Hemialbumose, dann 0.24 g  $\text{CaCl}_2$ . Vorübergehender Stillstand und Verlangsamung der Herzthätigkeit bei jedem Vordrücken von  $\text{CaCl}_2$  1% gegen das Herz.

Curve VIII. Nach vorausgegangener Injection von 0.56 g  $\text{CaCl}_2$  (1%) erzeugt die Injection von 1 g Hemialbumose zweimaligen vorübergehenden Herzstillstand, dann Herztod.

---

In den Versuchsprotokollen bedeutet:

Z. d. kp. Elem.	—	Zahl der körperlichen Elemente.
Lc	—	Leukocyten.
E	—	Einkernige
M	—	Mehrkernige
	}	Leukocyten.
Ec	—	Erythrocyten.
TS	—	Trockensubstanz.
OS	—	Organische
AS	—	Anorganische
	}	Substanz.

Die in den einzelnen Stäben obenan und alleinstehenden kleingedruckten Zahlen (9.5, 10.15, 10.12 etc. etc.) beziehen sich auf Zeitangaben.

Das Blut zur Zählung der Leukocyten stammte, wo nicht anders bemerkt ist, aus dem Venensystem, das zur Trockenbestimmung des Gesamtblutes und des Serum ist, wo nicht anders bemerkt, Arterienblut. Die Angaben des Blutdruckes beziehen sich auf das Hg-Manometer und die art. carotis vom Kaninchen.

G. Pätz'sche Buchdr. (Lippert & Co.), Naumburg a/S.



