

XII.

Zur Biologie der Leukocyten.

(Aus dem Laboratorium der III. med. Klinik des Herrn
Geh.-Rath Prof. Senator.)

Von Dr. A. Loewy, und Dr. Paul Friedr. Richter,
Privatdocenten an der Universität, Assistenten der Klinik.

„Ich vindicire für die farblosen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie“ sagt Virchow 1846 am Schlusse seiner grundlegenden Studien über die Leukocyten. Und 50 Jahre später¹⁾ kann er unter Beziehung auf diesen Ausspruch darauf hinweisen, dass „diese Stelle ihnen mit jedem Jahre in grösserer Breite eingeräumt worden ist, so dass sie in diesem Augenblick in den Mittelpunkt des pathologischen Interesses gerückt sind.“

Insbesondere ist die Rolle, welche die farblosen Blutkörperchen gegenüber den Bakterien spielen, vielfach discutirt worden. Seit Metschnikoff darauf die Aufmerksamkeit gelenkt, ist die Frage, ob und inwieweit die Leukocyten eine Art Schutzvorrichtung des Organismus sind, bestimmt im Kampfe mit inficirenden Agentien in Thätigkeit zu treten, nicht von der Tagesordnung verschwunden. Nach zwei Richtungen hin sind in den letzten Jahren die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukocyten Gegenstand vielfältiger, experimenteller Untersuchungen gewesen. Sie sind ausserhalb des Organismus studirt worden und man hat ihre Wirksamkeit im lebenden Thierkörper selbst zu erforschen gesucht. Wir beschäftigen uns hier zunächst mit Arbeiten, die auf letzterem Gebiete liegen und das Gemeinsame haben, dass sie den Einfluss einer künstlichen Steigerung der Leukocytenzahl auf bakterielle Infectionen nachzuweisen bemüht sind.

Die ersten Versuche in dieser Hinsicht — wenn auch nicht ausgesprochenermaassen von diesem Gedankengange aus ange-

¹⁾ 100 Jahre allgemeiner Pathologie. Berlin 1895.

stellt — datiren wohl von Wooldridge¹⁾, der Thiere gegen Milzbrandinfection durch Injectionen von Hoden- und Thymus-extract schützte.

Mit ähnlichen Stoffen experimentirte Grammatschikoff²⁾; er konnte nach deren Einverleibung Kaninchen, die mit geringen Mengen Milzbrand inficirt waren, am Leben erhalten, während bei Anwendung stärkerer Culturen wohl Verzögerung des Todes, aber keine Heilung eintrat. — Dann hat Pawlowski³⁾ bei Milzbrand durch Proteine, die positiv chemotaktisch wirkten, Heilung erzielt, ja sogar Immunität gegen spätere Milzbrandinfection.

Victor Vaughan endlich berichtete auf dem Congresse in Budapest über Versuche, wonach subcutane Injectionen von Nucleinsäure Kaninchen gegen nachfolgende Impfungen mit virulenten Culturen des *Diplococcus pneumoniae* immunisiren können. Bei längerer Fortsetzung der Nucleininjectionen sollte die Immunisirung auch von längerer Dauer sein.

Derartige, nur mehr sporadische Mittheilungen lagen vor, als wir daran gingen, den Einfluss artificiell erzeugter Hyperleukocytose auf bakterielle Infectionen systematisch experimentell zu studiren. Wir haben bereits kurz mitgetheilt⁴⁾, dass bei der Pneumokokkeninfection der therapeutische Erfolg einer künstlichen Hyperleukocytose ein deutlich ausgesprochener war, und dass es bei einer bestimmten Variation der Versuchsanordnung gelang, Thiere, die ein Mehrfaches der tödtlichen Dosis erhalten hatten, zu heilen⁵⁾.

Gegen die allgemeine Gültigkeit dieser Resultate sind Bedenken geltend gemacht worden. Levy⁶⁾ hat nur in vereinzelten Fällen von künstlicher Hyperleukocytose bei Pneumokokkeninfection Erfolge gesehen und Goldscheider⁷⁾ hat sich auf Versuche berufen, die er mit R. F. Müller angestellt hat und „die so wenig versprechend ausgefallen waren, dass jedenfalls die

¹⁾ Citirt nach Metschnikoff, Immunität. 1897.

²⁾ Annales de l'institut Pasteur. 1893.

³⁾ Mittheilung auf dem XI. internationalen Congress.

⁴⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1895.

⁵⁾ Wir hatten uns für die Ausführung unserer Versuche einer Unterstützung aus den Mitteln der Gräfin Bose-Stiftung zu erfreuen.

⁶⁾ Archiv für exper. Pathol. 1895.

⁷⁾ Discussion im Verein für innere Medicin. 1895.

künstliche Erzeugung von Hyperleukocytose als ein Immunität verleihendes oder Infektionskrankheiten bekämpfendes Agens nach meiner Meinung keine grosse Zukunft hat“ (Verein für innere Medicin, Sitzung vom 20. Mai 1895). Dem gegenüber hat Jacob¹⁾ in einer sehr eingehenden Arbeit die Einflüsse der verschiedenen Stadien der Leukocytose auf bakterielle Infectionen experimentell studirt und unsere günstigen Ergebnisse bei Hyperleukocytose bestätigen können; auf die Differenzen in der Deutung der Befunde werden wir weiter unten ausführlich zurückzukommen haben.

Ganz neuerdings hat noch Hahn²⁾ Thiere, die mit tödtlichen Milzbranddosen inficirt waren, durch Injection von Albumosen retten können, ohne dass der günstige Erfolg allerdings ein constanter gewesen wäre; günstigen Versuchsergebnissen stand eine ganze Reihe ungünstig verlaufener Experimente gegenüber. Endlich sind noch Blumreich und Jacobi³⁾ zu erwähnen, die den günstigen Einfluss der Milzexstirpation auf bakterielle Infectionen constatirten und ihn auf die der Operation nachfolgende Hyperleukocytose beziehen.

Im Folgenden sollen nun zunächst unsere damals nur kurz mitgetheilten Versuchsergebnisse ausführlicher berichtet werden.

Was die infectionserregenden Agentien betrifft, die wir angewendet haben, so waren es dieselben, wie die bei denen wir den Einfluss künstlicher Temperaturerhöhung studirt hatten, nemlich Hühnercholeraabacillen, Pneumoniediplokokken, sowie Diphtherie toxin.

Von hyperleukocytoseerregenden Mitteln versuchten wir zunächst das Pilocarpin. Es war durch Rucicka u. A. bekannt, in welcher ausserordentlichem Maasse gerade dieser Stoff befähigt ist, die Zahl der Leukocyten zu erhöhen, und wenn überhaupt von einer künstlichen Hyperleukocytose ein günstiger Einfluss auf den Ablauf von Injectionen zu erwarten war, musste man sich ihn von diesem Mittel versprechen. Das war indessen nicht der Fall. Weder bei Hühnercholera, noch bei Pneumonie gelang es uns, trotzdem eine sehr erhebliche Hyper-

¹⁾ Zeitschr. für klin. Med. 1896.

²⁾ Archiv für Hygiene. 1896.

³⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1897.

leukocytose eintrat, mehr als Lebensverlängerungen von einigen Stunden zu erzielen, so dass wir die Versuche damit abbrachen und auch hier auf eine Wiedergabe derselben verzichteten. Der Grund des Misslingens lag wohl in der Hauptsache in den unerwünschten Nebenwirkungen des Pilocarpins; bei den injicirten Dosen von 0,02 und 0,025 Pilocarpin muriaticum traten regelmässig schwere Herzstörungen und Collapserscheinungen auf, mitunter auch profuse Diarrhöen, die zum Tode der Versuchsthiere führten.

Wir mussten uns also nach Mitteln umsehen, bei welchen der gewünschte Effekt ohne, das Leben bedrohende, Nebenerscheinungen zu erzielen war, und wir fanden dieselben in dem Sperminum (Pöhl) und dem Nuclein, von denen das erstere, bei subcutaner, wie intravenöser Application stets absolut unschädlich gefunden wurde, während sich allerdings das letztere, wenigstens bei intravenöser Injection, nicht immer als ganz harmlos erwies. Nuclein wurde (nach Löwit) in mit Ammoniak versetztem Wasser quellen gelassen, erwärmt und dann filtrirt; es soll alsdann nach genanntem Autor bei intravenöser Injection eine vorübergehende Blutdrucksenkung, selten eine vorübergehende Athempause oder Athemverflachung auftreten, im Uebrigen soll es aber für die Kaninchen vollständig ungiftig sein. Das letztere können wir allerdings nicht ganz bestätigen; es kamen Fälle vor, wo plötzlich, nach vorsichtigst in die Jugularis ausgeführter Injection, das Herz still stand; andere, wo 30—40 Minuten nach der Application unter Krämpfen der Tod eintrat. Vielleicht war es der zufällig etwas grössere oder geringere Ammoniakgehalt des Filtrates, der die Nebenerscheinungen bewirkte. —

Inwiefern die eingetretenen Veränderungen in der Leukocytenzahl geeignet waren, auf den Ablauf der Infection einzuwirken, wurde nach folgenden Gesichtspunkten untersucht:

a) wurde nachgesehen, wie der Effekt war, wenn die Hyperleukocytose erst nach eingetretener Infection erzeugt wurde, Spermin und Nuclein also erst einige Zeit nach der Injection der betreffenden Bakterienart gegeben wurden.

b) wurden beide gleichzeitig injicirt.

c) wurden erst Spermin oder Nuclein injicirt, und dann das Thier erst der bakteriellen Infection ausgesetzt.

Ausdrücklich bemerkt sei, dass zu jedem Versuchsthiere

oder jeder Serie von Versuchsthieren ein Controlthier, bzw. eine Serie solcher gewählt wurden, die am gleichen Tage und mit der gleichen Dosis derselben Cultur gespritzt wurden; nur auf diese Weise können Täuschungen vermieden werden, wie sie leicht der schwankende Virulenzgrad der Culturen herbeiführt. —

Was nun zunächst die Versuche mit Hühnercholera betrifft, so gelang es nur in wenigen Fällen einen deutlichen Effekt mit unseren leukocytoseeerregenden Mitteln zu erzielen, und zwar nur dann, wenn ungefähr gerade die einfache tödtliche Dosis der betreffenden Cultur getroffen war. Dann sahen wir einige Mal völlige Heilung eintreten. Bedingung dazu aber war, dass die Wirkung der bakteriellen Infection erst dann eintrat, wenn bereits durch unsere Mittel Hyperleukocytose erzielt war. Die ersten Krankheitserscheinungen, bestehend in Temperatursteigerungen, zeigten sich bei unseren Controlthieren etwa 3—4 Stunden nach erfolgter subcutaner Injection; in derselben Zeit etwa tritt bei intravenöser Spermininjection eine 20—24 Stunden dauernde Hyperleukocytose ein, die durch fortgesetzte Injectionen erhöht und verlängert werden kann. Wie durch Abpassen dieser zeitlichen Verhältnisse eine Wirkung erzielt werden kann, zeigt folgender Versuch:

I. Controlthier erhält

22. Juni 1896 12 Uhr Mittags 0,01 einer Hühnercholera bouilloncultur (gerade tödtliche Dosis).

4 Uhr 30 Min.	40,4°
6 - 30 -	41,3°
8 - 30 -	41,2°

23. Juni Morgens Thier todt aufgefunden.

II. Versuchthier erhält

22. Juni 11 Uhr 5 Min. 1,5 g Spermin intravenös.

11 - 10 - 0,01 Hühnercholera bouillon subcutan.

12 - 10 - 40° Die geringe Temperatursteigerung rührt vom Spermin her, wie wir wiederholt sahen.

4 - — - 40°

6 - — - 40,1° 1 g Spermin intravenös (Ohrvene).

8 - 30 - 40,1°

23. 9 - — - 39,3° Thier sehr schwach, sonst ohne Krankerscheinungen.

11 - 30 - 39,3°

1 - 40 - 39,5°

4 - 30 - 39,5°

6 - — - 39,7°

24. Juni	11 Uhr	— Min.	39,9 ⁰	Thier sehr schwach, frisst nicht.
	12	- 30	- 39,7 ⁰	
	4	- —	- 39,6 ⁰	
	5	- 30	- 39,8 ⁰	
25.	- 12	- 30	- 39,2 ⁰	Thier munter, frisst.
	2	- —	- 39,6 ⁰	
	4	- 30	- 39,4 ⁰	
	6	- 45	- 39,4 ⁰	

Thier am Leben geblieben.

Wurde dagegen die einfache tödtliche Dosis nur um ein Geringes überschritten, so waren höchstens geringe Lebensverlängerungen, niemals aber Heilungen zu erzielen. Interessant ist in dieser Beziehung der folgende Versuch, der an demselben Tage und mit derselben Cultur, wie der vorige, nur mit einer etwas grösseren Dosis angestellt wurde:

II. a) Controlthier:

22. Juni	11 Uhr 45 Min.	0,015	Hühnercholerabouillonkultur subcutan.
	1 - — -	39,3°	
	4 - — -	39,9°	
	6 - 30 -	40,6°	
	8 - — -	40,9°	
23. -	Morgens Thier todt aufgefunden.		

b) Versuchsthier:

22. Juni	11 Uhr 30 Min.	2 g	Spermin intravenös.
	11	- 45	- 0,015 Hühnercholerabouillon subcutan.
	12	- 30	- 39,9 ⁰
	4	- 30	- 39,4 ⁰
	6	- —	- 40 ⁰ 1 g Spermin intravenös (Ohrvene).
23.	- 9	- —	- 40,6 ⁰
	1	- —	- 38,1 ⁰
	4	- 30	- 37,1 ⁰
	6	todt.	

Also nur eine geringe Verzögerung des ersten Eintrittes der Krankheitserscheinung und eine Lebensverlängerung um etwa 12—15 Stunden! Die Erfahrung, die wir gelegentlich unserer Studien über die Einwirkung der erhöhten Temperatur des Thierkörpers auf die Hühnercholerainfektion machten, dass nemlich der erzielte Effekt in keinem Verhältniss zu der Grösse der inficirenden Dosis stand, wurde auch hierbei bestätigt: Die Lebensverlängerung betrug nur einige Stunden, gleichgültig ob

die angewandte Dosis das Tausendfache oder nur das Doppelte der einfach tödtlichen betrug.

Immerhin erscheint recht bemerkenswerth, dass durch artificielle Erzeugung von Hyperleukocytose, doch wenigstens vereinzelt, Heilung erzielt werden konnte, während der von uns erwiesene salutäre Einfluss der künstlichen Temperaturerhöhung sich hier als machtlos erwies.

Wir kommen nunmehr zur Mittheilung unserer Ergebnisse bei der Pneumonieinfection. Dieselben sind verschieden, je nach der zeitlichen Anordnung der Experimente:

I. Am schlechtesten waren die Resultate, wenn die hyperleukocytoseerregenden Mittel erst nach erfolgter Pneumonieinfection angewendet wurden. Eine deutliche Wirkung war auch hier unverkennbar; sie äusserte sich einmal in dem veränderten Ablauf der Infection, insofern der Anstieg der Temperatur als deren sichtbarer Ausdruck später constatirt wurde, als bei den Controlthieren, andererseits in dem protrahirteren Verlaufe der Krankheit. Immerhin führte dieselbe stets zum Tode, wenn auch mitunter beträchtliche Lebensverlängerungen stattfanden.

Als Beispiel für diese Art der Versuchsanordnung diene Folgendes:

a) Controlthier.

22. März 1895. Ungebrauchtes weisses Kaninchen, Temp. 39,5°, erhält
12 Uhr 40 Min. 0,00005 einer sehr virulenten Pneumoniebouillon-
cultur subcutan.

	4	-	-	-	39,5°
	6	-	-	-	39,7°
23. März	10	-	-	-	40,1°
	12	-	-	-	40,4°
	2	-	-	-	40,1°
	4	-	-	-	40,8°
	6	-	-	-	39°

24. - früh todt aufgefunden.

Versuchsthier (Versuch No. 36).

Ungebrauchtes weisses Kaninchen, Temp. 39,3°.

22. März	12 Uhr 45 Min.	injec. subcutan	0,00005 Pneumoniebouilloncult.	
	4	-	-	39,2°
	6	-	-	39,3° 1,5 g Spermin intravenös injicirt.

23. März	10 Uhr	—	Min.	39°	
	11	-	—	-	38,5°
	2	-	—	-	39°
	4	-	—	-	39,5°
	6	-	—	-	39,5°
24.	-	9	-	—	39,9°
		11	-	—	40,5°
		12	-	30	40,5°
		3	-	—	41,3°
		4	-	30	41,8°
25.	-	8	-	—	39°
					Oedematöse Schwellung der Schnauze, Thier sehr schwach.
		10	-	—	38,2°
		12	-	30	todt.

Die Lebensdauer des Versuchstieres beträgt also 72 Stunden gegenüber etwa 40 Stunden des Controlthieres. Interessant erscheint die Verzögerung des Temperaturanstieges bei dem behandelten Thiere; sie beginnt hier erst 44 Stunden nach der Impfung, während dies bei dem Controlthier schon nach 20 Stunden der Fall ist. Von dem ersten, im Temperaturanstieg sich kundgebenden Beginne der Infection an ist dagegen weder in der Art ihres Ablaufes bei beiden Thieren ein merklicher Unterschied, noch differirt die Zeit erheblich innerhalb deren sie zum Tode führt.

II. Erheblich günstiger dagegen gestalteten sich die Resultate, wenn das hyperleukocytoseerregende Mittel gleichzeitig mit dem inficirenden Agens oder noch vor demselben angewendet wurde. In beiden Fällen bestand also bereits Hyperleukocytose, wenn die bakterielle Infection in die Erscheinung trat, wenigstens, wenn Nuclein und Spermin intravenös, die Pneumokokken subcutan gegeben wurden. Dann gelang es, vollständige Heilung (sogar noch bei der 4fachen tödtlichen Dosis) oder wenigstens sehr erhebliche Lebensverlängerungen zu erzielen. Für beides seien in Folgendem Beispiele mitgetheilt:

1. a) Controlthier erhält am 16. März 1895 0,0001 Pneumoniebouillon (= dem 4fachen der tödtlichen Dosis).

10 Uhr	45 Min.	39°	Impfung.
12	-	30	-
		39,5°	
4	-	—	-
		39,5°	
5	-	30	-
		39,6°	
6	-	30	-
		39,9°	

17. März 8 Uhr 30 Min. 41,1°

11 - — - 40,8°

2 - — - 41°

4 - — - 41,1°

6 - — - 40,7°

18. - früh todt aufgefunden.

b) Versuchsthier (No. 33) erhält am 16. März 11 Uhr 15 Min. 0,0001 Pneumoniebouillon subcutan und gleichzeitig 1,5 g Spermin intravenös.

12 Uhr 30 Min. 39,8°

3 - — - 39°

5 - — - 39,7° 26200 Leukocyten.

6 - 30 - 39,8°

17. März 8 - — - 39,3° 24800 Leukocyten.

11 - — - 39,1°

12 - — - 39,4° 1 g Spermin intravenös.

4 - 30 - 39,9°

7 - — - 39,6°

18. - 10 - — - 39,3° Thier ohne Krankheitserscheinungen, 1 g Spermin injicirt.

1 - 20 - 39,5° Leukocytenzahl 20200.

4 - — - 39,4°

6 - 15 - 39,5°

19. - 10 - — - 39,2° 18000 Leukocyten.

6 - — - 39,4°

20. - 10 - — - 39,3°

6 - — - 39,5°

21. - 9 - — - 39,3°

5 - — - 39,4°

22. - 9 - — - 39,2°

23. - 12 - — - 39,1°

Thier bleibt am Leben.

2. a) Controlthier erhält am 22. Februar 1895 0,0002 Pneumoniebouillon (tödtliche Dosis = 0,00005).

11 Uhr 20 Min. 39° Impfung.

4 - — - 39,4°

6 - — - 39,8°

23. Febr. 9 - — - 39,9°

12 - 20 - 40,6°

2 - 20 - 40,8°

5 - — - 40,5°

6 - 30 - 40,6°

24. - 10 - — - 39,1° Thier sehr schwach.

11 - 30 - 38°

12 - — - todt.

b) Versuchsthier (No. 17) erhält am 22. Februar 11 Uhr 1 g Spermin intravenös und 1 Uhr 0,0002 Pneumoniebouillon. Leukocyten 19400.

	3 Uhr — Min.	39,1 ⁰	
	4 - 30 -	39,3 ⁰	
	6 - — -	39,6 ⁰	23600 Leukocyten.
23. Febr.	8 - 40 -	39,8 ⁰	
	10 - 30 -	39,8 ⁰	16000 Leukocyten.
			1 g Spermin intravenös.
	1 - 30 -	39,9 ⁰	
	4 - — -	40 ⁰	
	6 - — -	40 ⁰	22400 Leukocyten.
24. -	8 - — -	40,1 ⁰	
	11 - 30 -	41,3 ⁰	
	1 - — -	41,1 ⁰	
25. -	9 - 30 -	40,5 ⁰	Thier hat Diarrhöe; ist munter und frisst.
	10 - 40 -	40,5 ⁰	
	1 - — -	40,6 ⁰	
	4 - — -	40,8 ⁰	
	6 - 30 -	41,1 ⁰	
26. -	10 - 30 -	41 ⁰	15800 Leukocyten.
	1 - 30 -	40,6 ⁰	
	4 - — -	40,5 ⁰	
	6 - — -	40,7 ⁰	
27. -	10 - — -	41 ⁰	
	1 - — -	40,2 ⁰	
	4 - — -	40,8 ⁰	
	6 - — -	41,1 ⁰	
28. -	9 - 30 -	40,1 ⁰	
	12 - — -	40,5 ⁰	
	4 - — -	40,7 ⁰	
	6 - — -	40,5 ⁰	
1. März	Thier sehr abgemagert, hat starke Diarrhöe, frisst nicht.		
	8 Uhr	39,3 ⁰	
	10 -	38,5 ⁰	
	1 -	37,5 ⁰	
	4 -	37,4 ⁰	
	6 -	38 ⁰	
2. -	Thier früh todt aufgefunden.		

Bei einer Reihe von Thieren, und dafür ist der mitgetheilte Versuch 1 ein Paradigma, kam es also unter dem Einflusse der angewandten Mittel überhaupt nicht zur Ausbildung von irgend welchen Krankheitserscheinungen; die Thiere machten einen völlig normalen Eindruck und nichts liess an ihnen die

stattgehabte schwere Infection merken. Bei anderen wiederum — das zeigt Versuch b — kam es zu hochfieberhaften Temperatursteigerungen, die Tage lang andauerten, wobei die Thiere schliesslich unter den Erscheinungen von Inanition zu Grunde gingen. Aber auch in solchen Fällen wurde mitunter völlige Heilung erzielt. Als Beweis diene folgender Versuch:

a) Controlthier erhält am 23. October 1895 Morgens 11 Uhr 30 Min. 0,03 Pneumoniebouillon (= dem Doppelten der tödtlichen Dosis).

	2 Uhr	38,7°	
	8 -	40,1°	
24. Oct.	8 -	40,8°	
	12 -	40,7°	
	4 -	39,9°	
	7 -	39,1°	Thier sehr schwach.
25. -	Morgens todt aufgefunden.		

b) Versuchsthier (No. 43) erhält am 23. October 10 Uhr 50 Min. 0,15 Nuclein intravenös injicirt und gleichzeitig 0,03 Pneumoniebouillon subcutan.

	12 Uhr 30 Min.	38,9°	14800 Leukocyten.
	1 - 20 -	39,1°	28200
	4 - 20 -	39,5°	
24. Oct.	9 - — -	39,8°	31800
	11 - — -	39,9°	0,1 Nuclein intravenös.
	2 - — -	40,1°	28200 Leukocyten.
	5 - — -	40,6°	
25. -	9 - — -	41,2°	15000
	2 - — -	40,8°	
	5 - — -	41,3°	Thier frisst dabei und ist munter.
26. -	9 - — -	40,9°	14300 Leukocyten.
	1 - — -	40,7°	
	5 - — -	40,3°	
27. -	9 - — -	40,3°	
	5 - — -	39,9°	
28. -	9 - — -	39,5°	11200
	5 - — -	39,8°	
29. -	9 - — -	39,3°	
	5 - — -	38,7°	

Thier bleibt am Leben.

Wir kommen schliesslich zu unseren mit Diphtheriegift (Aronson) angestellten Versuchen. Wir haben auch hier, wenngleich nur in vereinzelter Fällen und bei der eben tödtlichen Dosis Heilung erzielt.

Als Beweis diene folgender Versuch:

a) Controlthier erhält am 22. November 11 Uhr 50 Min. 0,05 Diphtheriegift intravenös (Ohrvene).

	4 Uhr — Min.	39,2°
	5 - 30 -	39,3°
	7 - — -	40,5°
23. Nov.	9 - 40 -	38°
	11 - 45 -	37°
	2 - todt.	

b) Versuchsthier (No. 50) erhält am 23. November 12 Uhr Mittags 2 g Spermin intravenös und 5 Min. später 0,05 Diphtheriegift intravenös.

	3 Uhr 30 Min.	39,2°	
	5 - — -	39,5°	17200 Leukocyten.
24. Nov.	10 - — -	39,5°	
	12 - — -	39,5°	14800 -
			2 g Spermin subcutan.
	4 - — -	40,2°	16600 Leukocyten.
	6 - 30 -	39,7°	
25. -	10 - — -	39,3°	
	12 - — -	39,7°	1 g Spermin subcutan.
	4 - — -	39,7°	
26. -	9 - 30 -	39,2°	
	11 - — -	39,5°	
	12 - 30 -	39,5°	
	4 - — -	39,4°	
	6 - — -	39,4°	
27. -	10 - 30 -	39,2°	
	1 - 30 -	39,3°	
	6 - — -	39,2°	
28. -	9 - — -	39°	

Thier überlebt.

Dass es sich dabei aber nur um eine augenblickliche Paralysisirung der Giftwirkung und nicht um den geringsten Impfschutz gehandelt hatte, bewies folgender Versuch, der an demselben Thier 3 Tage später angestellt wurde.

Dasselbe Thier erhält am 31. November wiederum 0,05 Diphtheriegift intravenös.

1. Dec.	12 Uhr — Min.	39,3°
	4 - — -	39,5°
	6 - 30 -	40°
2. -	8 - 30 -	40,5°
	11 - 20 -	40,5°

2 Uhr — Min. 40,1°

5 - - - 39,6°

3. Dec. Thier früh todt aufgefunden.

In einer Reihe anderer Versuche kam es nicht zu Heilungen, sondern nur zu Lebensverlängerungen, die zwischen 24 und 72 Stunden schwankten. Dabei war es gleichgültig, ob das Diphtheriegift, wie in den vorher mitgetheilten Fällen, intravenös oder subcutan gegeben wurde. Doch zogen wir im Gegensatz zu dem sonst beobachteten *Modus procedendi* die intravenöse Anwendung vor, weil bei der subcutanen Injection des Diphtheriegiftes der Verlauf ein sehr unregelmässiger war, eine Temperatursteigerung oft überhaupt nicht stattfand und sich so der Beginn der Infection nicht verrieth. Die Wirkung der Infection setzte bei den vorbehandelten Thieren später ein und war ihr Ablauf insofern von dem bei den Controlthieren verschieden, als er fast stets mit sehr hohen Temperaturen (über 41°) einherging. Es erscheint letzterer Punkt nicht ohne Interesse, wenn wir hervorheben, dass die Controlthiere bei den tödtlichen Dosen wenig oder gar nicht fieberten, oft sogar die Temperatur sofort herunterging, während sie bei Gaben des Giftes, die etwa die Hälfte oder $\frac{1}{4}$ der tödtlichen betrug, ebenfalls hohe Steigerungen der Eigenwärme zeigten.

Waren so die Resultate bei dem Diphtheriegift erheblich schlechter als bei der Pneumokokkeninfection, so erscheinen sie doch theoretisch nicht ohne Bedeutung, weil zum ersten Male der Nachweis erbracht ist, dass gegenüber einer reinen Toxinwirkung die arteficielle Hyperleukocytose ebenfalls bis zu einem gewissen Grade von einem günstigen Einflusse ist. Dass derselbe ein viel begrenzterer ist, ist leicht erklärlich; denn bei der Infection mit lebenden Bakterien bilden dieselben erst allmählich und in kleinen Mengen ihre Gifte, während das fertige Diphtheriegift naturgemäss sofort in voller Concentration wirkt. —

Fassen wir unsere Resultate zusammen, so ist ein deutlicher Einfluss der Hyperleukocytose unverkennbar. Allerdings ist derselbe gegenüber verschiedenen Infectionserregern verschieden, bei der Pneumokokkeninfection, wie wir gesehen haben, viel ausgesprochener, als bei der mit Hühnercholera. Jedenfalls sind, wie wir hervorheben müssen, unsere Resultate durchaus

nicht so glänzend, wie die von Jacob; darin stimmen unsere Ergebnisse übrigens mit den von Hahn erzielten überein. —

Betont muss ferner werden, dass von „Heilungen“ bei unseren Versuchsthieren nur unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen die Rede war, dann nemlich, wenn bereits Hyperleukocytose erzielt war, als die Bakterien oder ihre Toxine zu wirken begannen. Wir haben bereits in unserer früheren Mittheilung ausdrücklich gesagt: „Wurden die Pneumokokken injicirt, nachdem bereits durch die genannten Mittel Leukocytose herbeigeführt und durch wiederholte Injectionen erhalten war, so gelang es, Thiere, die das Drei- und Vierfache der tödtlichen Dosis erhalten hatten, zu heilen. — Wesentlich geringer war der therapeutische Effekt, wenn derartige Mittel erst . . . nach erfolgter Pneumokokkeninfection einverleibt wurden.“

Daran haben auch unsere fortgesetzten Untersuchungen nichts zu ändern vermocht. Es handelt sich bei unseren durchgekommenen Versuchsthieren also weniger um den Effekt einer Behandlung, als vielmehr um den einer geeigneten Vorbehandlung, um eine Art Immunisirung, die allerdings nur temporär ist, insofern, wie wir oben angeführt und wiederholt beobachtet haben, Thiere, die nach Injection von Spermin oder Nuclein eine Infection überstanden hatten, unmittelbar darauf ohne erneute Vorbehandlung der gleichen Dosis erlagen.

Es erscheint dieser Punkt von Wichtigkeit bei Erwägung der Frage ob und inwieweit sich derartige Thierexperimente auf den Menschen übertragen lassen und ob die arteficielle Hyperleukocytose berufen ist, in der Therapie der Infectiouskrankheiten eine Rolle zu spielen. Jacob, der auf Grund seiner sehr günstigen Versuchsergebnisse selbst erklärt, dass er weit entfernt davon sei, die Bestrebungen, den Verlauf der menschlichen Infectiouskrankheiten durch künstliche Erzeugung von Hyperleukocytose beeinflussen zu wollen, zurückzuweisen, weist mit Nachdruck auf die Gefahren hin, die die Injection der die Leukocytenzahl beeinflussenden Substanzen hat und warnt davor, unkritisch derartige Versuche auch beim Menschen aufzunehmen.

Für die von uns angewendeten Substanzen scheinen uns derartige Nachtheile weniger in Frage zu kommen. Andererseits liegen aber bei der Behandlung menschlicher Infectious-

krankheiten die Verhältnisse ganz anders, wie in unseren gelungenen Versuchen. Die Infection besteht bereits mehr oder weniger lange, wenn wir daran gehen, die natürliche Widerstandskraft gegenüber derselben durch Hyperleukocytose erregende Mittel zu steigern — und wir sahen ausnahmslos, dass im Stadium der bereits erfolgten und manifesten Infection injicirt, unsere Substanzen doch nur im Stande waren, einen verhältnissmässig schwachen Schutz zu gewähren, dass in solchen Fällen wohl eine Lebensverlängerung, niemals aber eine Heilung stattfand. Möglich, dass dieser Schutz auch dann ein stärkerer würde, wenn es nur gelänge, Mittel zu finden, bei denen erstens eine raschere Steigerung der Leukocytenzahl erfolgt und zweitens die Vermehrung länger anhält, als dies bis jetzt der Fall ist. Bis jetzt verfügen wir aber nicht einmal beim Thier über derartige, völlig unschädliche Substanzen, geschweige denn am Menschen, wo die Erzeugung einer irgendwie nennenswerthen Hyperleukocytose eine viel schwierigere Aufgabe ist und fast alle Mittel, die in dieser Beziehung beim Thiere zuverlässig wirken, unsicher sind.

Erscheint somit eine praktische Verwerthung derartiger Versuche für die Therapie noch in weiter Ferne liegend, so bleibt doch die Frage, auf welche Weise die Schutzwirkung der Leukocyten zu Stande kommt, von hohem theoretischem Interesse — und demgemäss sehen wir sie in den letzten Jahren vielfache experimentelle Bearbeitung finden. In einem Punkte stimmen fast alle Autoren überein; diese Schutzwirkung ist eine chemische, bestimmten Produkten der Zelle entstammende; die ursprüngliche Auffassung Metschnikoff's von einer activen, phagocytären Thätigkeit der Leukocyten, die durch Incorporation der Bakterien in die Zelle erstere unschädlich macht, erscheint heute nicht mehr haltbar. Vor Allen haben Buchner und seine Schüler, insbesondere Hahn — eine ausführliche Angabe der auf diesen Gebieten arbeitenden, zahlreichen Forscher liegt ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit — die von den Leukocyten producirten chemischen Schutzstoffe, die Alexine, näher studirt und sind zu der Anschauung gekommen, dass es sich dabei um Secretionsprodukte der weissen Blutzellen handele.

In Anknüpfung an die Erfahrung, dass es durch verschiedene Mittel gelingt, den Leukocytengehalt des Blutes zu verändern, so zwar, dass einer mehr oder weniger schnell vorübergehenden Verminderung der Leukocytenzahl eine Vermehrung derselben folgt, verglich man die Wirkungen, die leukocytenarmes und leukocytenreiches Blut auf Mikroorganismen entfaltet.

Derartige Versuche sind zunächst ausserhalb des Organismus angestellt worden; man studirte die baktericiden Eigenschaften, die Blut von verschiedenem Leukocytengehalt extravasculär gegenüber einer Reihe von Bakterien besitzt.

Der erste, der diesen Weg betreten hat, war, so viel wir sehen, Havet¹⁾; er fand, dass die nach Injection sterilisirter Bakterienkulturen eintretende Verminderung an Leukocyten auch eine Verminderung der baktericiden Leistungsfähigkeit des Blutes zur Folge hat. Nimmt dagegen die Zahl der Leukocyten zu, so kehrt auch das baktericide Vermögen zurück. Aber mit Recht erhebt Hahn²⁾ gegenüber diesen Resultaten das Bedenken, ob nicht die Einführung der sterilisirten Bakterienkultur eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen und dadurch eine Verminderung der Schutzkraft des Blutes veranlasst habe.

Wir selbst versuchten in einwandfreierer Weise mit Substanzen, die nachweislich die Erythrocyten nicht schädigten, die Frage in derselben Weise in Angriff zu nehmen, mussten uns aber bald überzeugen, dass wider unser Erwarten keine nennenswerthen Unterschiede in dem Verhalten der Blutarten mit verschiedenem Leukocytengehalt zu constatiren waren, dass die Resultate sogar einander widersprachen. Wir verzichteten daher auf eine Wiedergabe unserer Versuche an dieser Stelle. Die Aufklärung für dies eigenthümliche Verhalten hat Hahn gegeben, der gezeigt hat, dass der negative Ausfall der Experimente an der Wahl des Kaninchens als Versuchsthieres liegt. Dagegen gelang es ihm am Hunde stets Resultate zu erzielen, die unzweifelhaft für eine stärkere Wirksamkeit des Blutes im Stadium der Hyperleukocytose sprechen. Ja sogar am Menschen konnte an einer zwar kleinen, aber doch beweiskräftigen Zahl von Ver-

¹⁾ Annales de l'institut Pasteur. 1893.

²⁾ Archiv für Hygiene. 1894.

suchen gezeigt werden, dass mit zunehmender Hyperleukocytose auch das baktericide Vermögen des menschlichen Blutes wuchs.

Ueber das Stadium der sogenannten Hypoleukocytose liegen Experimente von Hahn nicht vor.

Wir selbst suchten, nachdem Versuche *in vitro* keine Entscheidung geliefert hatten, nun nachzusehen, ob sich vielleicht im lebenden Blute Veränderungen abspielten, die in Beziehung zu seiner Schutzkraft gesetzt werden konnten. Wir konnten zeigen, dass im Stadium der sogenannten Hypoleukocytose sich eine chemische Veränderung nachweisen liess und zwar in Gestalt einer Erhöhung der Alkalescenz des Blutes. Wir waren weit entfernt, etwa eine directe Betheiligung der Leukocyten an dieser Alkalescenzveränderung anzunehmen, die quantitativen Verhältnisse beider Factoren liessen einen derartigen Schluss nicht zu. Vielmehr entschieden wir uns für einen indirecten Zusammenhang beider Erscheinungen¹⁾, so zwar, dass mit den Aenderungen im Verhalten der Leukocyten Aenderungen im Verhalten der chemischen Prozesse im Organismus und damit auch in der Chemie des Blutes einhergingen. Die Thatsache der Alkalescenzerhöhung im Stadium der Leukocytenverminderung führte uns weiterhin dazu, anzunehmen, dass unter Umständen diese Hypoleukocytose durch einen Zerfall von Leukocyten bedingt wird, eine Anschauung, die bekanntlich schon vorher Löwit vertreten hat.

Als möglich stellten wir hin, dass dieser Erhöhung der Blutalkalescenz auch bei der Steigerung der natürlichen Resistenz des Organismus gegenüber bakteriellen Infectionen eine Bedeutung zugestanden werden müsse (siehe die Versuche von v. Fodor), wobei wir allerdings betonen mussten, dass ein directer Beweis dafür nicht geliefert war.

Gegen die von uns gefundenen Thatsachen, wie gegen ihre Deutung hat sich Widerspruch erhoben. — Was zunächst die Thatsache selbst betrifft, so haben Versuche am Menschen ergeben [Caro²⁾, Strauss³⁾], dass hier Veränderungen der Blutalkalescenz bei Stoffen, die in die Leukocytenökonomie eingreifen, nicht immer nachzuweisen sind. Das war nicht zu

¹⁾ Loewy und Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 33.

²⁾ Zeitschr. für klin. Med. 1895.

³⁾ Zeitschr. für klin. Med. 1896.

verwundern angesichts der exact fungirenden Regulationsmechanismen, die beim Menschen eintreten, um eine Constanz der Blutalkalescenz zu bewirken und erhebliche Ausschläge nach der einen oder anderen Seite zu verhindern. Wir selbst haben ja schon ausdrücklich hervorgehoben, dass in Versuchen am Hunde die Blutalkalescenz in allen Stadien un geändert blieb und betont, dass beim Menschen die Dinge weit complicirter liegen und dem Experiment viel weniger zugänglich sind.

Schwerwiegender, wenn er sich bestätigt hätte, wäre der Einspruch Jacob's¹⁾ gewesen, der mit ähnlichen Stoffen wie wir experimentirend, die Alkalescenz-erhöhung beim Kaninchen vermisste.

Wir können dem gegenüber darauf hinweisen, dass wir zunächst die Alkalescenz-erhöhung durch erneute Versuche bestätigen konnten²⁾. — Was die Deutung unserer Resultate betrifft, so schliessen sich derselben auf Grund eigener Experimente auch andere Forscher an, wie vor Allem Löwit.

Wir hatten, wie erwähnt, eine Beziehung zwischen erhöhter Alkalescenz des Blutes und gesteigerter Widerstandskraft des Organismus als möglich hingestellt: Löwit³⁾ giebt an, in den ersten Stadien experimentell erzeugter Infectionskrankheiten bei seinen Versuchsthieren (Meerschweinchen, Kaninchen) starke Erhöhungen der Alkalescenz gefunden zu haben: „Die Alkalescenz-erhöhung des Blutes erscheint in den mitgetheilten Versuchen als Vorläufer der nachträglichen Abnahme und in Uebereinstimmung mit den von Löwy und Richter ausgesprochenen Anschauungen liegt auch hier gewiss der Gedanke nahe, dass in der Alkalescenz-erhöhung eine Schutzmaassregel oder Gegenreaction des erkrankten Organismus gegenüber der Krankheitsursache und ihren Wirkungen zu suchen ist.“

Ob diese Alkalescenzzunahme allerdings in einem Zusammenhange mit der Leukocytenverminderung steht, wie wir glaubten annehmen zu dürfen, darüber will sich Löwit in dieser Arbeit noch nicht mit Bestimmtheit aussprechen. In einer späteren

¹⁾ Fortschr. der Med. 1896. No. 8.

²⁾ Ebendasselbst. No. 10.

³⁾ Allgemeine Pathologie des Fiebers. Jena 1896.

Experimentalstudie¹⁾ geht er dann auf die Beziehungen zwischen Leukocytengehalt und Alkalescenzgrad ein. Er versucht eine Leukocytenveränderung im Blute zu Stande zu bringen, ohne dass eine Infection oder Intoxication vorhergeht, die ihrerseits selbst die Alkalescenz verändern kann, und wählt dazu die Aortenunterbindung. Dieselbe bedingt eine Verminderung der Leukocyten. Aber letztere beruht in diesem Falle, wie Löwit früher nachgewiesen, nicht auf einer Zerstörung der weissen Blutkörperchen, einer Leukolyse, sondern einem verminderten Zuströmen derselben aus den centralen in die peripherischen Theile, einer „Leukopenie“. Es zeigt sich nun in den Löwit'schen Versuchen, dass in diesen Fällen, wo die Leukocytenzahl erheblich herabgeht, auch die Alkalescenz mehr oder weniger sinkt. Damit ist ein Zusammenhang zwischen Leukocytengehalt und Alkalescenzgrad experimentell erwiesen. Allerdings könnte es bei oberflächlicher Betrachtung scheinen, als ob die Löwit'schen Befunde den unserigen entgegengesetzt wären: Wir fanden nach Einspritzung gewisser Substanzen bei Hypoleukocytose keine Erniedrigung, sondern gerade umgekehrt eine Erhöhung der Alkalescenz. Aber wie Löwit selbst hervorhebt, handelt es sich in unseren Versuchen um einen vermehrten Untergang von Leukocyten, nicht um ein vermindertes Zuströmen derselben; daher fasst er seine Resultate nicht als entgegengesetzt, sondern als nothwendige Ergänzung unserer auf.

Dass ein Zusammenhang zwischen Blutalkalescenz und Leukocytenzahl besteht, erscheint nach Löwit's und unseren Untersuchungen also sichergestellt; zu beweisen bleibt nur noch, dass die Hypoleukocytose in unseren Versuchen durch Leukocytenzerfall herbeigeführt worden ist. Wir kommen auf diesen Punkt ausführlicher zurück und wollen an dieser Stelle nur darauf hinweisen, dass wir schon in unserer damaligen Arbeit die Ansicht ausgesprochen haben, dass nicht alle Arten von Leukocytenverminderung dieselben Folgen hätten. So ging die Hypoleukocytose nach Pilocarpininjection oder nach Abkühlung nicht mit einer Zunahme der Alkalescenz einher, sondern, genau wie in den Versuchen Löwit's, war ein Sinken derselben zu beobachten.

¹⁾ Ziegler's Beiträge. 1897.

Die von uns nur angedeuteten Beziehungen zwischen Alkalescenzen des Blutes und seiner Schutzkraft findet Löwit in derselben Arbeit durch das Experiment bestätigt. Sinkt die Leukocytenzahl und mit ihr die Alkalescenzen sehr erheblich, so ist auch die baktericide Kraft vermindert. Interessant aber ist, dass, wenn die Leukocytenzahl des Blutes sich noch um 1000 und darüber bewegt, seine baktericide Fähigkeit nahezu unverändert erscheint. Erst, wenn sie unter diesen schon minimalen Werth herabgeht, ist letztere geschädigt oder ganz aufgehoben.

Es erübrigt nun, noch auf eine weitere Arbeit Jacob's¹⁾ etwas ausführlicher einzugehen, in welcher er den Einfluss der verschiedenen Grade und Stadien der Leukocytenveränderungen auf den Ablauf der Infection im Thierkörper studirte. Er fand, dass ein im Stadium der Hypoleukocytose, die entweder durch subcutane oder intravenöse Injection erzeugt wurde, inficirtes Thier stets zu Grunde ging und zwar meist schneller als ein mit gleicher Dosis geimpftes Controlthier. Hierin sieht er einen Beweis von der Unhaltbarkeit einer Anschauung, die die Hypoleukocytose durch vermehrten Zerfall der weissen Blutkörperchen erklärt und sich vorstellt, dass aus den zerfallenen Leukocyten gewisse, gegenüber der bakteriellen Infection schützende Substanzen in das Blut übergehen. Wir wollen die Thatsache, die Jacob ermittelt hat, ohne weiteres zugeben — wir selbst verfügen über keine sich auf das Stadium der Hypoleukocytose beziehenden Versuche. Aber was wird dadurch bewiesen?

Die Hypoleukocytose ist nach Jacob's Auffassung ein Vorgang, der in der Zurückdrängung von Leukocyten in die Capillaren der inneren Organe, wie Lunge, Leber u. s. w., beruht, während das in den peripherischen Gefässen kreisende Blut leukocytenarm wird. Aber das von Jacob intravenös injicirte bakterienhaltige Infectionsmaterial bleibt doch auch nicht in den peripherischen Gefässen liegen. Vielmehr gehen, wie schon Werigo, den Jacob selbst in einer früheren Arbeit citirt, nachgewiesen hat, nach intravenöser Bakterieninjection die Mikroorganismen gerade in die inneren Organe; Werigo fand beispielsweise die Capillaren der Leber mit Bakterien vollgepfropft. Sie würden also dort gerade auf ein leukocytenreicheres Blut stossen, dessen

¹⁾ Zeitschr. für klin. Med. 1896.

Schutzkraft ja auch nach Jacob eine höhere ist, als die des normalen. Dazu kommt, dass die baktericide Kraft des in diesem Stadiumleukocytenarm gefundenen peripherischen Blutes nicht einmal sinkt. Es enthält nach Jacob's Angaben doch auch in den extremsten Fällen noch immer Leukocytenwerthe von 2000 und darüber. Wir haben aber vorhin schon auf Löwit's interessante Untersuchungen hingewiesen, wonach die Zahl der Leukocyten im strömenden Blute schon bis unter 1000 sinken muss, wenn eine nennenswerthe oder überhaupt nur nachweisbare Verminderung seiner bakterientödtenden Kraft eintreten soll. Nach alledem wäre also zum Mindesten kein Grund, dass die im Stadium der Hypoleukocytose inficirten Thiere sogar früher sterben, als normale. Wenn das nun, wie das Jacob selbst angiebt, doch der Fall ist, so müssen andere Gründe, die die einfache Deutung derartiger Versuchsergebnisse erschweren, vorliegen, und dieselben sind unschwer in der Art und Weise der Versuchsanordnung zu finden. Jacob bewirkt zunächst durch subcutane oder intravenöse Application seiner Stoffe ein starke Herabminderung der Leukocytenmenge. In dieses leukocytenarme Blut hinein werden nun die Bakterien injicirt, die ja ihrerseits selbst wieder eine Abnahme der Leukocyten im kreisenden Blut zu Stande bringen. Ist nun schon die plötzliche einmalige Herabdrückung der Leukocytenzahl kein gleichgültiger Eingriff — (und das um so mehr, wenn man mit Jacob ein Hineindrängen der Leukocyten in die Capillaren der inneren Organe annimmt) — so muss die Wiederholung, noch dazu in Verbindung mit der Infection, die Thiere auf's Aeusserste schädigen, und so ist leicht zu verstehen, warum solche Thiere sogar eher zu Grunde gehen, als die Controlthiere. Eine weitere Versuchsanordnung, durch die Jacob¹⁾ seine Anschauungen über das Wesen der Hypoleukocytose zu stützen sucht, ist die, dass er durch Injection von Albumosen Leukocytoseveränderungen bei Thieren erzeugt und nun denselben in den einzelnen Stadien Blut entzieht. Dieses wird nun entweder direct Thieren, die mit Pneumokokken inficirt waren, injicirt oder das aus ihnen gewonnene Serum oder ein aus dem Blute hergestellter Auszug, in welchen die Leukocyten vollständig abgetödtet, ihre Produkte aber mög-

¹⁾ Zeitschr. für klin. Med. 1897.

lichst ausgiebig extrahirt sind; die erzielten therapeutischen Resultate werden dann mit einander verglichen. Wäre es richtig, dass ein im Stadium der Hypoleukocytose entnommenes Blut auch arm an den den Leukocyten entstammenden antitoxischen Substanzen ist, dann könnte naturgemäss die Injection desselben auch viel weniger Erfolg gegenüber der bakteriellen Infection erzielen, als ein leukocytenreiches, aus dem Stadium der Hyperleukocytose gewonnenes. Aber eine vorurtheilslose Prüfung der Versuchsergebnisse lehrt doch, dass die Unterschiede in der therapeutischen Wirkung zwischen hypo- und hyperleukocytotischem Blute zu Gunsten des letzteren nicht gerade grosse sind.

Und wären sie selbst erheblich, so würde doch ihre Beweiskraft unter dem Umstande leiden, der aus den von Jacob mitgetheilten Protocollen hervorgeht, dass nemlich die Injection von Blut oder Blutauszug mit normalem Leukocytengehalt fast die gleiche Wirkung hat, wie die des hyperleukocytotischen.

Was nun die Herkunft der postulirten Schutzstoffe des Blutes betrifft, so wird in neuester Zeit vielfach die Anschauung geltend gemacht (Buchner, Hahn, Jacob u. A.), dass es sich um Secretionsprodukte der weissen Blutkörperchen handle.

Unsere Befunde der Alkalescenzerhöhung hatten uns mehr zu der Annahme geführt, wie sie beispielsweise auch Brieger, Kitasato und Wassermann vertreten, dass es der Zerfall der Leukocyten ist, dem diese Schutzstoffe ihren Ursprung verdanken. Directe Beweise für einen Zerfall weisser Blutkörperchen liegen nur in mikroskopischen Beobachtungen Löwit's und Botkin's vor. Es liegt nun nahe nachzusehen, ob nicht chemische Beweise für einen solchen Zerfall sich erbringen lassen, zunächst durch den directen Nachweis von solchen Stoffen im Blut, deren Beziehung zu den Leukocyten festgestellt ist.

Nach zwei Richtungen hin erstreckten sich unsere diesbezüglichen Versuche. Zunächst wandten wir uns den Eiweisskörpern des Blutes zu und suchten festzustellen, ob ihr Verhalten bei der Leukocytose ein anderes, als unter normalen Verhältnissen ist.

Zur Untersuchung gerade der Eiweisskörper des Blutes führten uns in erster Linie die Beobachtungen, die an leukämischem Blute gemacht waren.

Schon ältere Untersuchungen hatten gezeigt, dass im Blute von Leukämikern modificirte Eiweisskörper vorkommen, deren Natur jedoch nicht näher bestimmt wurde. Erst Matthes¹⁾ untersuchte genauer die Eiweisskörper im Leichenblute zweier Fälle von Leukämie, und suchte sie auf Grund der durch die Kühne'schen Untersuchungen gegebenen Reactionen zu classificiren. Er fand in beiden Fällen eine Deuteroalbumose.

Bemerkenswerth ist, dass in seinen Fällen im Harn keine Albumosen zu constatiren waren. Dagegen giebt Köttnitz²⁾ an, dass er in einem Falle lienaler Leukämie „Peptonurie“ fand; aus seiner Untersuchungsmethode ergibt sich jedoch nicht, ob es sich um ächtes Pepton im Sinne Kühne's und nicht vielmehr um Albumosen gehandelt hat. Andere Untersucher, wie z. B. Pacanowski und v. Jaksch berichten wiederum von negativen Befunden im Harn von Leukämikern.

War die Beziehung, die man zwischen dem Auftreten der Albumosen im leukämischen Blute und einem Mehrzerfall an Leukocyten annahm, — und für eine Steigerung des Leukocytenzerfalls sprachen auch gewisse Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen, — in der That vorhanden, so war die Möglichkeit gegeben, auch bei künstlich erzeugtem Mehrzerfall von Leukocyten Albumosen nachweisen zu können, bezw. umgekehrt aus dem Auftreten von Blutalbumosen bei Aenderungen im Verhalten der Leukocyten Schlüsse auf Aenderungen ihrer Zerfallsbedingungen zu ziehen.

Unsere Untersuchungen galten also der Frage, ob sich neben den normal vorhandenen modificirte Eiweisse finden, Umwandlungsprodukte der normalen, Albumosen bezw. Peptone, bei experimenteller Hypo- oder Hyperleukocytose.

Zunächst überzeugten wir uns davon, dass im normalen Blute albumosenartige Körper nicht vorhanden sind. Diese Thatsache ist zwar von den meisten Autoren anerkannt, wird

¹⁾ Matthes, Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 23—24.

²⁾ Köttnitz, Ebendasselbst. 1890. No. 35.

jedoch von einzelnen bestritten. Es kommt für die Feststellung derselben auf die Methode an, deren man sich für die Enteiweissung bedient und darauf, ob die Enteiweissung eine vollkommene ist, oder mehr oder weniger grosse Mengen von Bluteiweiss gelöst bleiben.

Wir haben verschiedene Methoden der Enteiweissung versucht. Zunächst die, dass wir das Blut in siedendes Wasser eintrugen, dann mit Essigsäure übersäuerten und kohlensaures Natron in verdünnter Lösung bis zur nahezu neutralen Reaction hinzusetzten; weiter verwendeten wir als Fällungsmittel für das in's siedende Wasser eingetragene Blut 10procentige Lösung von Metaphosphorsäure¹⁾, endlich benutzten wir essigsaures Natron und Eisenchlorid zur Ausfällung.

Wir haben schliesslich der ersten Methode den Vorzug gegeben und diese in der grössten Zahl der Versuche benutzt.

War die Enteiweissung eine gelungene, was nicht in jedem Falle mit Leichtigkeit gelingt, so ging in das Filtrat nicht nur kein Eiweiss über, sondern auch kein Körper, der eine Albumosenreaction gab. Auch das auf dem Wasserbade eingeeengte Filtrat war frei von ihnen. Dasselbe negative Ergebniss hatten wir, wenn wir das Blut zunächst bis zu einer halben Stunde mit Wasser kochten und dann gut enteiweissten.

Anders war es, wenn absichtlich oder unabsichtlich die Enteiweissung eine unvollkommene war. Gab das Filtrat noch Eiweissreaction und wir engten es auf dem Wasserbade ein, so erhielten wir Lösungen von Körpern, die kein Eiweiss mehr waren, sondern sich wie das von Neumeister beschriebene Atmidalbumin oder die Atmidalbumose verhielten, die dieser Autor bekanntlich durch die Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Fibrin oder durch langes Kochen desselben dargestellt hat. Auch ältere Autoren hatten schon eine Zerlegung von Eiweiss durch anhaltendes Kochen mit Wasser angegeben²⁾, ohne die entstandenen Produkte genau zu bestimmen.

¹⁾ s. Mosse, Pflüger's Archiv für die ges. Physiol. Bd. 63.

²⁾ Die literarischen Angaben darüber s. bei Neumeister, Zeitschr. f. Biol. Bd. 26: Ueber die nächste Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Proteine u. s. w.

Die Reactionen, die wir mit dem eingeeengten Filtrat schlecht enteiweissten normalen Blutes erhielten, waren folgende:

In der einen Reihe von Fällen entstand auf vorsichtigen Zusatz von Salpetersäure in der Kälte zunächst eine Fällung, bezw. ein Niederschlag, der beim Kochen sich nicht löste, jedoch bei nun folgendem weiteren Salpetersäurezusatz in Lösung ging, in der Kälte ausfiel, beim Erhitzen sich wieder löste. —

Essigsäure mit oder ohne Kochsalzzusatz erzeugte in der Kälte einen Niederschlag, der beim Erhitzen blieb, jedoch durch einen Ueberschuss von Essigsäure vollkommen gelöst wurde.

Kochsalzsättigung allein bewirkte gleichfalls einen Niederschlag.

Dieses Verhalten würde dem des Atmidalbumin entsprechen.

In einer anderen kleinen Reihe von Fällen war wohl Atmidalbumose mit gegenwärtig, denn Salzsättigung machte schwache Trübung, die bei Essigsäurezusatz sich erheblich verstärkte oder zu einem Niederschlag wurde. Ein Ueberschuss der Säure brachte Aufhellung der Trübung, bezw. löste den Niederschlag auf. Erhitzung des Essigsäure-Kochsalzniederschlags oder des durch Salpetersäure bedingten verminderten ihn ohne ihn ganz zum Verschwinden zu bringen; beim Erkalten nahm er wieder zu. — Die Biuretreaction war in allen Fällen zweifelhaft.

Wirkliche Albumose konnten wir nach dem Einengen des Filtrates schlecht enteiweissten normalen Blutes auf dem Wasserbade nie constatiren, die Veränderung des nicht ausgefällten Eiweisses war nie bis zu ihrer Bildung gediehen.

Nach diesen Erfahrungen musste jedenfalls auf eine vollkommene Enteiweissung des Blutes geachtet werden um aus der Gegenwart von Albumosen im Blutfiltrate mit Sicherheit auf ihr ursprüngliches Vorhandensein schliessen zu können. Wir haben deshalb Blutproben, bei denen die Enteiweissung eine unvollkommene war, nicht weiter berücksichtigt.

Alle unsere Versuche sind, ebenso wie die vorhergehenden, an Kaninchen angestellt. Den Thieren wurde in der Mehrzahl der Fälle zunächst Blut durch Aderlass aus der Carotis entzogen, dann eine intravenöse Injection mit Substanzen gemacht, die Veränderungen des Leukocytengehaltes erzeugten, und nun nach kürzerer oder längerer Zeit, zunächst im Stadium der pri-

mären Hypoleukocytose, dann in verschiedenen Perioden der dieser folgenden Hyperleukocytose ein zweiter und eventuell dritter und vierter Aderlass vorgenommen. Alle Blutproben wurden gleichmässig von Eiweiss befreit, filtrirt, das Filtrat auf etwa noch vorhandenes Eiweiss und Albumosen geprüft, eingeeengt und wiederum untersucht.

Waren Albumosen vorhanden, so gab meist schon das nicht eingeeengte Filtrat eine schwache Reaction, die nach der Eingeeengung erheblich stärker auftrat.

Wir verfügen über im Ganzen achtzehn gelungene Versuche, zehn sind mit Nuclein angestellt, fünf mit Pilocarpin, drei mit Spermin. Dazu kommen zwei Versuche, in denen wir durch Abkühlung im Wasserbade Hypoleukocytose erzeugten. Letztere sind tabellarisch nicht wiedergegeben, da sie vollkommen negative Resultate ergaben. Die übrigen sind in der folgenden Tabelle I vereinigt.

T a b e l l e I.

Versuch 1.

5. Nov. 1896. Intravenöse Injection von 0,05 g Nuclein in schwach ammoniakalischer Lösung.

5 Minuten nach der Injection werden aus der Carotis 10 ccm Blut in Ammonoxalat aufgefangen. Enteiweissung in siedendem Wasser unter Zusatz von Essigsäure im Ueberschuss und Abstumpfung derselben durch Sodalösung. Das wasserklare, eingeeengte Filtrat giebt folgende Reactionen:

- 1) auf Salpetersäurezusatz: starke Trübung, die in der Wärme vollkommen verschwindet.
- 2) concentrirte Kochsalzlösung und Essigsäure: dicke Fällung, die sich beim Erhitzen auflöst.
- 3) Kalilauge + Kupfersulfat: starke Biuretreaction.
- 4) nach Salkowski's Methode: ebenfalls deutliche Biuretreaction.
- 5) im Ammonsulfatfiltrat: keine Reaction.

Versuch 2.

6. Nov. Technik dieselbe wie in Versuch 1. Injicirt 0,05 g Nuclein. Blutentnahme 6 Min. nach Injection. Leukocyten 1600. Das normale Blut ist gänzlich frei von Albumosen. Das Nucleinblut ergiebt:

- 1) mit HNO_3 : keine Trübung.
- 2) mit Essigsäure und concentrirter Kochsalzlösung: starke Trübung in der Kälte, die sich in der Hitze vollkommen löst, in der Kälte sich wieder bildet.
- 3) Biuretreaction schwach positiv.

Versuch 3.

10. Nov. Vor 24 Stunden Nuclein subcutan injicirt. 14000 Leukocyten. Neue intravenöse Injection von 0,05 g Nuclein.

- a) nach 5 Min. erster Aderlass: 2500 Leukocyten.
 - 1) mit HNO_3 : Trübung, die sich beim Erhitzen völlig löst.
 - 2) mit Essigsäure-Kochsalzlösung: Niederschlag, der sich beim Erhitzen nicht löst.
 - 3) Biuretreaction: schwach positiv.
- b) 15 Min. nach der Injection zweiter Aderlass.
 - 1) mit HNO_3 : starker Niederschlag, der sich völlig in der Hitze löst.
 - 2) mit Essigsäure-Kochsalzlösung: Niederschlag, der sich fast vollkommen beim Erwärmen löst.
 - 3) Biuretreaction: schwach positiv.

Versuch 4.

19. Nov. Nucleininjection: 0,05 g. Blutentnahme nach 30 Min.

- 1) HNO_3 : in der Kälte schwache Trübung, Aufhellung in der Wärme.
- 2) Essigsäure-Kochsalzlösung: Trübung, die beim Erhitzen zunimmt.

Versuch 5.

24. Nov. 0,05 Nuclein. Nach 4 Min. 2800 Leukocyten.

- 1) HNO_3 : keine Trübung.
- 2) mit Essigsäure-Kochsalzlösung: Niederschlag in der Kälte, der sich in der Hitze löst.

Versuch 6.

4. Dec. Normales Blut frei von Albumosen.

- a) 4 Min. nach Nucleininjection 3600 Leukocyten.
 - 1) HNO_3 : dicke Trübung, die beim Erhitzen sich löst.
 - 2) Essigsäure-Kochsalz: Niederschlag, der sich beim Erhitzen löst.
 - 3) Biuretreaction (nach Salkowski): positiv.
- b) 38 Min. nach der Injection 7800 Leukocyten.
 - 1) HNO_3 : in der Kälte Spur Trübung; beim Erhitzen keine Aufhellung.
 - 2) Essigsäure-Kochsalz: Trübung, die beim Erhitzen zunimmt.
 - 3) Biuretreaction: negativ.

Versuch 7.

15. Dec. 5 Min. nach Injection von 0,05 g Nuclein.

- 1) HNO_3 : Niederschlag in der Kälte, Lösung beim Erhitzen.
- 2) Biuretreaction: schwach positiv.

Versuch 8.

18. Dec. 5 Min. nach Nucleininjection.

- 1) HNO_3 : dicker Niederschlag in der Kälte, fast vollkommene Lösung beim Erhitzen.

- 2) Essigsäure-Kochsalz: Niederschlag, der in der Hitze sich ganz löst.

Versuch 9.

30. Dec. a) 10 Min. nach Nucleinjection.

- 1) mit HNO_3 : Trübung, die in der Hitze verschwindet.
- 2) Essigsäure-Kochsalz: dasselbe Verhalten.

b) 20 Min. nach der Injection.

- 1) mit HNO_3 : nichts.
- 2) mit Essigsäure-Kochsalz: nichts.

Versuch 10.

22. Jan. 6 Min. nach Nucleinjection 4800 Leukocyten.

- 1) HNO_3 : Trübung, die beim Erwärmen verschwindet.
- 2) Essigsäure-Kochsalz: Trübung, die sich beim Erwärmen grösstentheils löst.

Versuche mit Pilocarpin.

Versuch 11.

11. Nov. a) 6 Min. nach Injection von 0,01 g.

- 1) HNO_3 : nichts.
- 2) Essigsäure-Kochsalz: geringe Trübung, die beim Erwärmen etwas zunimmt.

b) nach 45 Min. 16000 Leukocyten.

- 1) mit HNO_3 : schwache Trübung, die sich in der Hitze löst.
- 2) Essigsäure-Kochsalz: Trübung, die beim Erhitzen stärker wird.
- 3) Biuretreaction: negativ.

Versuch 12.

14. Nov. Injicirt 0,015 g Pilocarpin.

a) nach 3 Min.: alle Albumosenreactionen negativ.

b) nach 40 Min.:

- 1) mit HNO_3 : Niederschlag, der sich in der Wärme löst.
- 2) mit Essigsäure-Kochsalzlösung: dasselbe.

Versuch 13.

17. Nov. Injicirt 0,01 g Pilocarpin.

a) nach 2 Min. 9200 Leukocyten. Ergebniss negativ.

b) nach 45 Min. 12000 Leukocyten. Ergebniss unsicher.

Versuch 14.

3. Jan. Injicirt 0,02 g Pilocarp. muriat.

a) 4 Min. nach Injection, 4800 Leukocyten; keine Albumosen.

b) 37 Min. nach der Injection 16400 Leukocyten (höchste zuvor beobachtete Zahl war 20800 Leukocyten).

- 1) HNO_3 : Trübung, die in der Wärme schwindet.
- 2) Essigsäure-Kochsalzlösung: Trübung, Aufhellung in der Wärme.

Versuch 15.

12. Jan. Injicirt 0,02 g Pilocarp. muriat.

a) 3 Min. danach: keine Albumosen.

b) 40 Min. nach Injection: 11 400 Leukocyten (höchste zuvor beobachtete Zahl 14 400 Leukocyten).

1) HNO_3 : dicke Trübung; Schwinden beim Erhitzen.

2) Essigsäure-Kochsalzlösung: dasselbe Verhalten.

Versuche mit Spermin.

Versuch 16.

7. Nov. a) Normales Blut giebt keine Albumosenreaction.

b) 6 Min. nach Injection: mit HNO_3 Trübung, die sich in der Wärme aufbellt.

Versuch 17.

9. Nov. a) Normales Blut, keine Albumosenreaction.

b) 6 Min. nach Injection 4000 Leukocyten.

1) mit HNO_3 : Trübung, die sich beim Erhitzen löst.

2) Essigsäure-Kochsalz: Trübung, die beim Erhitzen verschwindet.

3) Biuretreaction: undeutlich.

Versuch 18.

10. Nov. 6 Min. nach Injection.

1) HNO_3 : Trübung, die sich grösstentheils aufhellt beim Erhitzen.

2) Essigsäure-Kochsalz: Trübung, die sich gleichfalls fast ganz in der Hitze aufhellt.

3) Biuretreaction: zweifelhaft.

Ausser den in der Tabelle im Einzelnen mitgetheilten Reactionen fanden sich in allen, ein positives Resultat ergebenden Versuchen die folgenden drei: 1) Kochen der Blutfiltrate ergab keine Veränderung. 2) Essigsäurezusatz hatte für sich allein ein negatives Ergebniss. 3) Essigsäure-Ferrocyankalium in der Kälte führte zu Trübung, bezw. Niederschlag.

Ueberblicken wir die Ergebnisse der oben zusammengestellten Versuche, so finden wir als allgemeines Resultat, dass in denjenigen Blutproben, die gewissé Zeit nach experimenteller Aenderung des Leukocytengehaltes entnommen wurden, sich noch modificirte Eiweisskörper befinden, die durch unsere Enteiweissungsmethode nicht ausgefällt wurden. In keiner normalen Blutportion war ein gleicher Befund zu constatiren. —

Die stärksten Reactionen erhielten wir in den Versuchen, in denen Nuclein injicirt war, geringere nach Pilocarpin und Spermin.

Zunächst wäre für die Nucleinversuche zu erwägen, ob nicht etwa das Nuclein, wenn es auch selbst nicht Albumosenreaction giebt, doch im Blutkreislaufe sich in Körper verwandelt, die Albumosenreaction zeigen.

Digerirt man in vitro für längere Zeit Nuclein mit Blut, so erhält man, selbst wenn die Nucleinmenge um das Zehnfache die im Thierversuche von uns benutzte übertrifft, keine Albumosenreaction im enteweissten Blutfiltrate. Das schliesst natürlich nicht aus, dass im Thierkörper eine solche Veränderung vor sich geht. Aber, wenn wir bedenken, dass die Normaldosis von 0,05 g Nuclein, deren wir uns bedienten, sich im Kreislauf auf 100 bis 150 ccm Blut vertheilte, wovon wir nur 10 ccm zur Untersuchung benutzten, so ist im Hinblick auf die Quantität der gebildeten Albumosen, dieser Entstehungsmodus derselben allein jedenfalls nicht zur Erklärung ausreichend.

Gar nicht annehmbar ist er für die Versuche mit Pilocarpin und Spermin. Letzteres giebt sehr starke Biuret-, jedoch keine Albumosenreaction, das nach seiner Injection entnommene Blut ergab dagegen die Gegenwart von Albumosen, während die Biuretreaction nur undeutlich war.

Wir müssen danach annehmen, dass die gefundenen Blutalbumosen aus dem Thierkörper selbst angehörendem Materiale gebildet worden sind. —

Eine weitere, allerdings rein chemische Frage wäre dann die nach der genaueren Beschaffenheit der gebildeten Körper, nach ihrer Classification in dem heute gültigen System der Eiweisskörper.

Was wir darüber auf Grund der gefundenen Reactionen sagen können, ist, dass es sich um zur Gruppe der Albumosen gehörende Substanzen handelt. Peptone im Sinne Kühne's konnten wir nicht finden, denn die Körper wurden durch Ammonsulfat gefällt.

Schwieriger ist die Entscheidung darüber, um welche Art von Albumosen es sich handelt. Jedenfalls geht aus einer Vergleichung der in den einzelnen Fällen erhaltenen Reactionen so viel hervor, dass nicht ein und derselbe Eiweisskörper in allen Versuchen vorhanden ist, sondern dass es zur Bildung verschiedener gekommen ist.

In der Mehrzahl der Fälle entsprechen die Reactionen denen der primären Albumosen, da ohne Salzzusatz Salpetersäure in der Kälte Fällung bewirkte, die beim Erwärmen sich löste und auf Essigsäure-Ferrocyankaliumlösung sofort ein gleichfalls in der Wärme sich lösender Niederschlag erzeugt wurde. Dasselbe bewirkte auch Essigsäure-Kochsalzzusatz.

Aber in einigen Fällen fand sich ein eigenthümliches, bis jetzt, soweit wir uns unterrichten konnten, noch nicht beschriebenes Verhalten. Die Reaction auf Salpetersäure wich von der auf Essigsäure-Kochsalz ab. So bleibt in Vers. 2 und 5 das Filtrat auf Salpetersäure klar, giebt jedoch starke Trübung auf Kochsalz-Essigsäure die sich in der Wärme löst, in der Kälte wieder bildet. — In Vers. 3 löst sich der auf Salpetersäure entstandene Niederschlag in der Wärme, während der durch Kochsalz-Essigsäure bedingte dagegen stärker wird; dasselbe ist in Versuch 4 und in Versuch 10b der Fall.

Nach anderweit von uns gemachten Beobachtungen handelt es sich in diesen letzteren Fällen wahrscheinlich um Körper, in denen die Veränderung des ursprünglichen Eiweissmoleküles noch nicht bis zur Bildung primärer Albumose vorgeschritten ist, die also eine Zwischenstellung zwischen ersterem und letzterer einnehmen.

Ob auch Deuteroalbumosen vorhanden sind, haben wir bei der geringen Menge des uns zur Verfügung stehenden Materiales bisher nicht entscheiden können; wir behalten uns überhaupt ein genaueres Studium der entstandenen Körper, das für die hier interessirenden Fragen unerheblich war, für weitere Untersuchungen vor.

Jedenfalls kann so viel gesagt werden, dass während der von uns erzeugten Aenderungen des Leukocytengehalt des Körper im Blute festzustellen waren, die ganz oder theilweise den Charakter von Albumosen hatten.

Aber diese Körper waren nicht jederzeit, sondern nur unter bestimmten Bedingungen nachweisbar. Nach Nuclein- und Spermininjection fanden sie sich zunächst im Stadium der primären Hypoleukocytose, nach Pilocarpin in dieser Periode nicht! Der Nachweis bei Benutzung von Nuclein gelang stets vier bis 15 Minuten nach der Injection. Einmal wurde noch nach

30 Minuten eine schwache Reaction erhalten (Vers. 4). In zwei Versuchen fanden sich dagegen 28 und 38 Minuten nach der Injection keine Albumosen mehr (Vers. 9 und 6b). Die Zählung der Blutzellen ergab, dass hier das Stadium der Hypoleukocytose vorüber, die Menge der Zellen wieder etwas über die Norm angestiegen war.

In den Sperminversuchen waren die Albumosen 6 Minuten nach der Injection anzutreffen.

Weiter aber waren in allen Fällen, in denen darauf untersucht wurde, einer ausgenommen, Albumosen im Verlaufe der Hyperleukocytose, besonders stark im abklingenden Stadium derselben nachzuweisen. Betrachten wir zunächst die Pilocarpinversuche. Unter ihnen bildet Vers. 13 die genannte Ausnahme, in der 45 Minuten nach der Einverleibung keine Albumosen zu entdecken waren. Aber die Pilocarpinwirkung war in diesem Falle nur gering: es trat keine reguläre Hypoleukocytose ein und die folgende Vermehrung der Leukocytenzahl ging über 13000 nicht hinaus. Dagegen ist die Albumosenreaction deutlich in den Versuchen 11, 12, 14, 15, zumal in den beiden letzteren, wo nach starker Vermehrung (bis zu 20800) die Blutzkörperchenzahl schon wieder im Abnehmen begriffen ist.

Farblose Zellen enthalten albumoseartige Bestandtheile, die durch chemische Manipulationen aus ihnen gewonnen werden können. Die Untersuchungen, die zu diesem Ergebniss führten, sind mit farblosen Zellen verschiedener Art, so mit Eiterzellen, mit Lymphzellen angestellt worden, und die gewonnenen Resultate dürfen ohne Weiteres auf die im Blut circulirenden farblosen Zellen übertragen werden. Weiter wissen wir, dass, wenn im thierischen Organismus ein reichlicher Zerfall farbloser Zellen eintritt und ihre Produkte in's Blut übergehen, es zu einer Ausscheidung derselben in Form von Albumosen und somit zu Albumosurie kommt. So ist diese beim Empyema pleurae, bei eitriger Bronchitis, bei eitrigen Knochenerkrankungen zu finden, bei eitrigem Zerfall von Lymphdrüsen, bei Resorption zelliger Infiltrate, z. B. bei Erysipelas, bei Resorption des zelligen, pneumonischen Exsudates beobachtet worden.

Die Albumosurie wird in diesen Fällen als ein directes Zeichen des Zerfalles farbloser Zellen und des Ueberganges ihrer

Bestandtheile in's Blut (Hofmeister, Stadelmann, Senator u. A.) angesehen¹⁾.

Auf die Bedeutung des Befundes, dass in den Versuchen mit Nuclein und Spermin Albumosen sowohl während der Hypoleukocytose, wie auch während des Ablaufes der Hyperleukocytose zu constatiren waren, in denen mit Pilocarpin nur in letzterem Stadium, soll später zurückgekommen werden.

Hier fragt es sich zunächst, worauf die gefundenen chemischen Veränderungen des Blutes zu beziehen sind.

Sicher ist, dass es sich um eine Modification von Eiweissmaterial handelt, und zwar um Eiweissmaterial, das dem Blute angehört. Wir haben keinen Anhaltspunkt dafür, anzunehmen, dass Bestandtheile des Plasmas die Muttersubstanz der Albumosen sein sollten, wir kennen keine Erscheinung, die darauf hindeutet, dass die Injection der von uns benutzten Substanzen verändernd auf das Molekül der stickstoffhaltigen organischen Bestandtheile der Blutflüssigkeit einwirkte.

Anders liegt es mit den zelligen Elementen des Blutes. Zwar wissen wir nichts über einen Zusammenhang zwischen einer Veränderung der rothen Blutzellen und dem Auftreten modificirter Eiweissstoffe im Blute, auch sprachen einige Versuche, die wir in dieser Richtung unternahmen, gegen einen solchen Zusammenhang, um so sicherer sind jedoch die Beziehungen zwischen den farblosen Zellen und der Bildung von Albumosen.

Ferner ist zu erwähnen, dass bisher nie im normalen Blute, dagegen häufig im leukämischen Albumosen nachgewiesen worden sind. Man muss diese um so eher von den Leukocyten ableiten, als deren gesteigerter Zerfall bei Leukämie durch chemische und morphologische Untersuchungen jetzt festgestellt erscheint.

Ziehen wir alle diese Thatfachen in Betracht und stellen wir daneben die weitere Thatfache, dass im Stadium einer abklingenden Hyperleukocytose gleichfalls ein — experimentell nachgewiesener — Mehrzerfall von Leukocyten stattfindet, so ist

¹⁾ Die Literatur über diesen Gegenstand s. bei Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 2. Auflage.

der Schluss wohl gerechtfertigt, dass das Auftreten von Albumosen im Blute, das wir bei unserer experimentellen Leukocytose beobachtet, ebenfalls auf dieses gesteigerte Zugrundegehen der Leukocyten bezogen werden muss. —

Aber wir haben in unseren Nuclein- und Sperminversuchen Albumosen gefunden nicht nur in dem Stadium, in dem die erheblich gesteigerte Leukocytenzahl durch vermehrten Zerfall wieder zur Norm zurückkehrte, sondern auch in dem, der Hyperleukocytose vorangehenden, ersten Stadium, das eine beträchtliche Verminderung der Leukocytenzahl unter die Norm aufweist. Dass die beiden Stadien, in denen ein Abfall der Leukocytenzahl eintritt, die gleiche Wirkung auf das chemische Verhalten des Blutes haben, stützt die von uns schon früher ausgesprochene Ansicht, dass es sich in beiden um gleiche Vorgänge handelt, dass also, wenn in dem einen ein Mehrzerfall von Leukocyten erwiesen ist, er auch im anderen anzunehmen ist.

Doch gerade für das primäre, hypoleukocytotische Stadium wird von einzelnen Autoren dieser Mehrzerfall geleugnet; es soll sich nur, wie schon oben erwähnt, um eine Ansammlung der bis dahin im Gefässsystem kreisenden Leukocyten in gewissen Capillarbezirken innerer Organe handeln. Zunächst müssen wir wiederholen, dass von den betreffenden Autoren auf Grund ihrer Versuchsanordnung eine Ansammlung weisser Blutzellen zwar nachgewiesen, ein Mehrzerfall aber nicht widerlegt werden konnte.

Wir hatten in einer früheren Arbeit uns für das Zerfallen von Leukocyten im Stadium der Hypoleukocytose ausgesprochen auf Grund der Veränderung der Blutalkalescenz, von der wir uns nicht vorstellen konnten, dass sie allein durch geänderte Vertheilung zu Stande kommen könne. Eben so wenig können wir uns vorläufig ein Entstehen von Albumosen dadurch erklären. Ja der Befund von Albumosen bei Hypoleukocytose spricht um so mehr für einen Zerfall, als er sich mit dem gleichen Befunde beim Ablauf der Hyperleukocytose deckt, wobei ein Zerfall farbloser Zellen auf verschiedenen Wegen als sicher erwiesen angesehen werden kann. —

Eine eigene Stellung mit Bezug auf das Stadium der Hypoleukocytose nehmen, wie erwähnt, die Pilocarpinversuche ein:

Albumoseu waren hier nicht zu constatiren. Wir möchten daran erinnern, dass wir schon in unserer vorläufigen Mittheilung zeigten, dass auch die Alkalescenzenverhältnisse des Blutes unter denselben Umständen keine Aenderung erfahren. Wir schlossen damals, dass die — bekanntlich durch die Schnelligkeit ihres Auftretens und Wiederverschwindens vor der durch andere Mittel bedingten, sich besonders auszeichnende — Hypoleukocytose nicht durch Zerfall bedingt sei, dass es sich nicht um Leukolyse, sondern um die von Löwit sogenannte Leukopenie handele.

Unser jetziger negativer Befund in Bezug auf Albumosen ist geeignet, diese Anschauung zu befestigen. Eine weitere Stütze dürften noch die Resultate der im Folgenden zu besprechenden Zuckerversuche liefern. —

Wir haben nemlich noch nach einer anderen Richtung das Verhalten des Blutes unter von der Norm abweichendem Leukocytengehalt untersucht; wir suchten die sogenannte glykolytische Kraft desselben, sein Vermögen Zucker zu zerstören, zu bestimmen.

Auf die Literatur dieser Frage glauben wir an dieser Stelle nicht näher eingehen zu brauchen, da wir wohl die Untersuchungen und Resultate von Lépine, Lépine und Barral, Arthus, Kraus, Spitzer, um nur die hauptsächlichsten zu nennen, als bekannt voraussetzen dürfen. Erwähnt sei nur, dass die Fähigkeit, Zucker zu zerstören, nicht dem Blutwasser, sondern den Zellen des Blutes zukommt und dass sie für die Leukocyten direct erwiesen ist.

Die Versuchstechnik war die allgemein übliche. Wir bedienten uns auch für diese Versuche des Kaninchenblutes. Den Versuchsthieren — stets grossen, mehrere Kilogramm wiegenden Thieren — wurden zunächst 10 ccm Blut aus der Carotis oder der Cruralis entnommen, die als Controlblut dienten. Das Blut wurde mit wenigen Tropfen einer Ammonoxalatlösung versetzt, so dass es ungeronnen blieb. Nun wurde eine Nuclein-, in anderen Versuchen eine Pilocarpininjection gemacht und nach kürzerer und längerer Zeit wiederum Aderlässe vorgenommen, deren Blut, wie das Controlblut, durch Ammonoxalat ungeronnen erhalten wurde. Allen Proben wurde dann die gleiche Menge

genau eingestellter Zuckerlösung hinzugefügt und sie für 24 Stunden in den Brutschrank gestellt oder 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurden sie durch Kochen unter Essigsäurezusatz enteieisst, filtrirt, der Filtrerrückstand mit siedendem Wasser wiederholt ausgewaschen, ausgepresst, und wiederum ausgewaschen, und im eingeeengten Filtrat mit Knapp'scher Lösung der Zucker bestimmt.

Wir sorgten für ein möglichst aseptisches Verfahren nicht nur während der Operation, sondern wir suchten auch bis zur Enteieissung unsere Blutzuckermischung steril zu erhalten. Das ist nothwendig, da durch bakterielle Einwirkung gleichfalls eine Zuckerzerstörung eingeleitet wird. Die Maasscylinderchen, in denen wir das ausströmende Blut auffingen, waren steril, ebenso die Röhrchen, in denen die Blutzuckermischung digerirte. Bis zur Enteieissung waren diese Röhrchen mit einem dicken Wattebausch verschlossen. Auch die, häufig neu bereiteten Zuckerlösungen wurden steril erhalten.

Wir haben sechs technisch vollkommen gelungene Versuche in der Tabelle II (S. 256) zusammengestellt. —

Es handelt sich um drei Nuclein- und drei Pilocarpinversuche.

In den ersteren wurde das glykolytische Vermögen während des Stadiums der primären Hypoleukocytose festgestellt. Aus der Tabelle, auf die wir wegen aller die Versuche betreffenden Einzelheiten verweisen, ergibt sich, dass die glykolytische Kraft in allen drei Nucleinversuchen geändert war. Sie war in einem Sinne geändert, wie wir es eigentlich nicht erwartet hatten, sie war vermindert. — Die Differenzen zwischen der Zuckermenge im Controlblut und der im Stadium der Leukolyse sind so beträchtlich, dass sie die etwaigen Fehlergrenzen der Zuckerbestimmungsmethode, die bei dem Knapp'schen Verfahren überhaupt sehr enge sind, für uns weit engere als bei den Bestimmungen nach Fehling, weit überragen. Dass die Werthe durch Versuchsfehler beeinflusst sind, dagegen spricht auch die Constanz, mit der sie sich in allen Bestimmungen finden. Eine procentische Berechnung der nach der Digestion im Blute noch vorhandenen Zuckermengen (wobei wir den ursprünglich im Blute vorhanden gewesenen Zucker, der

T a b e l l e II.
Blutzuckerversuche.

Versuchs- nummer und Datum	Menge des vor der Digestion zum Blute gefügt Zuckers g	Menge des nach der Digestion restierenden Zuckers im Control- blut	bei Hypo- leukocytose	Menge des bei der Digestion zerstörten Zuckers im Control- blut	bei Hypo- leukocytose	Bemerkungen
I. 15. Dec.	0,15	0,0386	0,0677	0,1114	0,0823	Nuclein-injection. 5 Min. danach zweite Blut- entnahme. Albumosen vorhanden.
II. 18. -	0,15	0,028	0,0542	0,122	0,0958	Wie Vers. I Nuclein.
III. 30. -	0,15	0,0386	0,053	0,1114	0,097	Nuclein. 10 Min. nach Injection zweite, 20 Min. nach Injection dritte Blutentnahme. Deutliche Albumosenreaction in der zweiten, keine in der dritten Blutprobe.
IV. 3. Jan.	0,15	0,0354	0,0408 0,0482 0,0671	0,1146	0,092 0,1018 0,0829	0,02 g Pilocarp. muriat. Zweite Blutprobe 4 Min. nach Injection 4800 Leukocyten; dritte Probe 15 Min. nach Injection = 20800 Leuko- cyten; vierte Probe 37 Min. nach Injection = 16400 Leukocyten.
V. 12. -	0,25	0,0744	0,068 0,0755 0,103	0,1736	0,1820 0,1745 0,1470	0,02 g Pilocarp. muriat. Blutprobe 2: 3 Min. nach Injection bei 4800 Leukocyten; Probe 3: 18 Min. nach Injection bei 14700 Leukocyten; Probe 4: 40 Min. nach Injection 11400 Leuko- cyten. In Probe 4 starke Albumosenreaction.
VI. 15. -	0,25	0,0909	0,104	0,1591	0,1460	0,02 g Pilocarp. muriat. Blutprobe 2: 15 Min. nach der Injection, 12000 Leukocyten.

etwa 0,01 g ausmacht, nicht mit berücksichtigen) ergibt Folgendes:

Versuch I:	Im Controlblut noch vorhanden:	25,7 pCt.
	- Nucleinblut - -	45,1 -
Versuch II:	Controlblut	18,7 -
	Nucleinblut	36,1 -
Versuch III:	Controlblut	25,7 -
	erstes Nucleinblut	35,3 -
	zweites -	36,0 -

Anders verhalten sich auch in dieser Beziehung die Pilocarpinversuche. In ihnen ist während des primären Schwindens der farblosen Zellen aus der Blutbahn eine Aenderung der glykolytischen Kraft nicht sicher nachweisbar.

Der Zuckerrest nach der Digestion beträgt in:

Versuch IV:	Controlblut	23,6 pCt.
	erstes Pilocarpinblut	27,2 - (absolute Differenz = 0,0054 g)
Versuch V:	Controlblut	29,8 -
	erstes Pilocarpinblut	27,2 - (absolute Differenz = 0,0064 g).

Also in dem einen Versuche sind im Pilocarpinblut 5,4 mg (+ 3,6 pCt.) mehr, im zweiten 6,4 mg (— 2,6 pCt.) weniger enthalten. Eine Aenderung der Zuckerzerstörung ist demnach nicht erweislich. Im abklingenden Stadium der Hyperleukocytose jedoch ist auch in diesem Versuche eine Aenderung der glykolytischen Kraft vorhanden, und zwar eine Aenderung gleicher Art wie in den Nucleinversuchen, eine Schwächung. — Die Zuckerreste betragen:

Versuch IV:	Controlblut	23,6 pCt.
	zweites Pilocarpinblut (15 Min. nach Inj. 20800 L.)	32,1 -
	drittes - (37 - - - 16400 -)	44,7 -
Versuch V:	Controlblut	29,8 -
	zweites Pilocarpinblut (18 Min. nach Inj. 14400 L.)	30,2 -
	drittes - (40 - - - 11400 -)	41,2 -
Versuch VI:	Controlblut	36,4 -
	Pilocarpinblut (15 Min. nach Inj. 12000 L.)	41,6 -

Nach Beendigung unserer Versuche und nach dem Vortrage, den der eine von uns darüber in der Charitégesellschaft gehalten hat¹⁾, erschien eine Arbeit von Hahn²⁾, in der, in

¹⁾ Richter, Vortrag, gehalten am 25. März 1897. — Abgedruckt in der Berl. klin. Wochenschr. No. 47. 1897.

²⁾ Hahn, Berl. klin. Wochenschr. No. 23. 1897.

gleicher Richtung sich bewegende, Versuche mit Hundeblut mitgetheilt sind. Hahn fand in fünf Versuchen, dass im Stadium der Hyperleukocytose entnommenes Blut (nähere Angaben über die Erzeugung der Hyperleukocytose, den Grad derselben u. s. w. fehlen) stärker zuckerzerstörend wirkt als normales; Hahn's Resultat ist also dem unsrigen entgegengesetzt.

Ob diese Differenzen allein auf der Verschiedenheit der Blutart beruhen oder wodurch sonst sie bedingt sind, inwiefern das Stadium der Blutentnahme oder die Art der Zuckerbestimmung darauf von Einfluss ist, möchten wir vorläufig nicht erörtern, da unsere bisherigen Versuche uns keinen Anhalt zur Entscheidung geliefert haben. Erwähnenswerth ist aber, dass nach Hahn¹⁾ auch hinsichtlich der bakteriellen Kraft leukocytisches Kaninchen- und Hundeblut auffallende Differenzen unter einander aufweisen.

Wir wollen vor der Hand nur auf die von uns gegenüber dem normalen Blut gefundenen Abweichungen hinweisen und nur das thatsächliche Resultat betonen, dass unter unseren Versuchsbedingungen Veränderungen in der Fähigkeit des Blutes, Kohlehydrate zu zersetzen, eintraten. Beim Nuclein waren sie an das Stadium der primären Abnahme der Leukocyten geknüpft, während beim Pilocarpin in diesem Stadium keine Abweichung gegenüber dem normalen Blute vorhanden war, dagegen eine gleiche wie beim Nucleinblut dann, wenn eine entstandene Hyperleukocytose zur Norm zurückkehrte. —

Wichtiger würde der Nachweis einer Minderung der glykolytischen Kraft des Blutes sein, wenn er nicht nur in Reagensglasversuchen geführt werden könnte, sondern an dem im Körper circulirenden Blute selbst. Unsere diesbezüglichen Versuche sind in Folge der erheblichen experimentellen Schwierigkeiten noch nicht abgeschlossen. Vielleicht ist in diesem Sinne die Thatsache zu deuten, die wir in einigen Fällen fanden, dass nemlich während des Stadiums der Leukocytose der Blutzucker selbst vermehrt ist. Dieser Befund erinnert an die von Freund²⁾ und von Trinkler³⁾ gefundene Hyperglykämie bei

¹⁾ Hahn, Berl. klin. Wochenschr. No. 39. 1896.

²⁾ Freund, Wiener med. Blätter. 1885.

³⁾ Trinkler, Centralbl. für die med. Wissensch. 1890.

Carcinose, da ja beim Carcinom, wie bei anderen malignen Tumoren, Hyperleukocytose und somit ein gesteigerter Zerfall eine häufig festgestellte Thatsache ist. —

Es wäre endlich die Frage zu erörtern, ob wir berechtigt sind, die bei der Leukocytose festgestellten Aenderungen der glykolytischen Kraft auf die Aenderungen der Leukocytenzahl zu beziehen und wie wir uns diesen Zusammenhang denken sollen.

Die glykolytische Kraft des Blutes ist, wie erwähnt, an beide Arten der Blutzellen geknüpft. Unsere Versuchsbedingungen haben nun, soweit bekannt, keinen Einfluss auf die Erythrocyten, und hätten sie ihn, so geht aus Spitzer's¹⁾ Untersuchungen hervor, dass Zerstörung dieser selbst bis zu vollständigem Lackfarbigwerden die glykolytische Kraft nicht beeinträchtigt. Man muss deshalb die mit den Leukocyten vorgehenden Veränderungen für eine Erklärung heranziehen. Wie erwähnt, wird in beiden Stadien, dem der Hyper- wie dem der Hypoleukocytose die glykolytische Kraft in gleichem Sinne beeinflusst; sie wird vermindert. Wenn dies im Stadium der Hyperleukocytose, wo ein vermehrter Untergang von Zellen bewiesen und allgemein angenommen ist, der Fall ist, so kann man sich wohl nur vorstellen, dass die Zerfallsprodukte der Leukocyten hemmend auf die Fähigkeit der Zuckerzerstörung einwirken. Die gleiche Erklärung liegt auch für das Stadium der Hypoleukocytose nahe — und es decken sich, wie wir sehen, auch die in dieser Hinsicht von uns festgestellten Thatsachen völlig mit unserer Ansicht, die für die Hypoleukocytose einen Zerfall von Zellen annimmt.

¹⁾ Spitzer, Pflüger's Archiv für die ges. Physiol. Bd. 60.