

je nach Verteilung und Anordnung, anatomisch höchst ungleichartige Bilder hervorbringen. Den Beweis hierfür zu liefern, ist keine Beobachtung geeigneter als die soeben geschilderte. Lehrt sie uns doch aufs schlagendste, daß ein Pat., bei dem der Verlauf durchaus dem eines gewöhnlichen Morbus Brightii entsprach, anatomisch das Bild einer „arteriosklerotischen Schrumpfung“ zu verkörpern fähig ist, die gar nicht einmal typisch genannt werden darf. Im einzelnen waren zwar die kortikalen Veränderungen die nämlichen wie bei der gewöhnlichen Schrumpfung. Haben sie doch ebenfalls in Verdichtung und Verödung, seltener gänzlichem Verschwinden von M a l p i g h i schen Körperchen bestanden, ferner in dem mit Bildung von Exsudatzylindern eingeleiteten Untergange von Harnkanälchen, endlich der Entartung von Blutgefäßen. Allein die Art der Anordnung und Verteilung der in solcher Weise heimgesuchten Gewebsbezirke war insofern durch einen eigenartigen Habitus ausgezeichnet, als sich die fragliche Umwandlung auf jeweils isolierte Herde von pfriemenähnlicher Form beschränkt hat b e i v o l l k o m m e n e m V e r s c h o n t b l e i b e n d e r z w i s c h e n l i e g e n d e n S t r e c k e n .

Im Einklange hiermit erinnerten die Nieren in ihrer äußeren Form nach keiner Richtung hin an gewöhnliche Schrumpfniere. Ebenso überstiegen ihre Abmessungen und ihr Gewicht, weit entfernt, verringert zu sein, das einer normalen. Das einzig Auffallende und den einzigen, sei es auch nur leisen Anklang an ein „granularer Atrophie“ anheimgefallenes Organ bildeten jene zahlreichen feinen Einziehungen an der Oberfläche, die ich eben deshalb nicht umhin konnte, in den Mittelpunkt des Ganzen zu rücken.

XIX.

Über die Leukozytenveränderungen bei Kaninchen unter dem Einfluß verschieden virulenter Staphylokokkenkulturen.

(Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik an der Kaiserlichen Militärmedizinischen Akademie in St. Petersburg.)

Von

Dr. med. W. J. Glintschikoff.

(Hierzu 6 Tabellen und 3 Kurven.)

In den Jahren 1891 bis 1894 gelang es N. J. Tschistowitsch zuerst festzustellen, daß die Einspritzung verschieden virulenter Pneumokokkenkulturen eine ganz verschiedene Leukozytenreaktion des tierischen Organismus veranlaßt.

Die Einspritzung schwach virulenter Kulturen ruft zuerst eine Abnahme

der weißen Blutkörperchen hervor, der eine beträchtliche Leukozytose folgt; der Einspritzung stark virulenter Kulturen, welche das Tier schon in kurze Zeit töten, folgt eine starke, bis zum Tode des Tieres schnell fortschreitende Abnahme der Leukozytenzahl.

Diese Tatsache, die N. J. Tschistowitsch in seinen Versuchen mit dem Diplokokkus Fränkels festgestellt hat, wurde später durch verschiedene Forscher bestätigt. Chatenay², Markewitsch³, Gargarow⁴, Besredka⁵ und andere beobachteten eine übereinstimmende Abhängigkeit zwischen dem Giftigkeitsgrade des Einspritzungsstoffes und dem Charakter der Leukozytenveränderung bei der Einspritzung einer ganzen Reihe von anderen Stoffen und Bakterien (B. tetani, tubercul., anthrac., acidi arsenic). Die späteren Untersuchungen von Gabritschewski⁶, Nicolas et Courmont⁷, Klitin⁸, Kucharschewsky⁹ und anderen haben gezeigt, daß außer den von N. J. Tschistowitsch bei Pneumokokkeneinspritzungen beobachteten Leukozytenveränderungstypen noch andere existieren.

Im Gegenteil zu Pneumokokken und anderen oben erwähnten Stoffen veranlaßt eine letale Dosis von Diphtherietoxin eine geringe und schnell vorübergehende Hypoleukozytose, der eine beträchtliche Hyperleukozytose folgt.

Eine bei der Diphtherie des Menschen stattfindende Zunahme der Leukozytenzahl (Schlesinger¹⁰, Bouchut¹¹, Dubrisay¹¹, Pitkianen¹² und andere) wird durch die Virulenzzunahme der eingespritzten Kultur keineswegs vermindert.

In schwer verlaufenden und letalen Diphtheriefällen findet, im Gegenteil zu letalen Pneumokokken und ähnlichen Infektionen, eine beträchtliche Leukozytenzunahme statt. Die hier erwähnten Untersuchungen haben also gezeigt, daß virulente Kulturen verschiedener Bakterien die Leukozyten verschieden beeinflussen: einige rufen eine Leukozytenabnahme hervor, indem sie, wie es scheint, die Blut bildenden Organe schädigen; andere dagegen — eine Zunahme, indem sie die leukozytenbildenden Organe anregen.

Da die Leukozytenveränderungen unter dem Einfluß verschiedener Bakterienkulturen bedeutendes Interesse bieten, versuchten wir auf Prof. Tschistowitschs Vorschlag hin den Einfluß verschiedener und verschiedenen virulenter Staphylokokken auf die Leukozyten aufzuklären. Meine Untersuchungen beziehen sich auf 21 Kaninchen und wurden mit folgenden Kulturen ausgeführt:

I. Schwach virulente Staphylokokkenkulturen, welche das Tier nur mit 10 Ösen intravenös töten (das Gewicht des Bakterienstoffes in 1 Öse = 2 mg).

II. Stark virulente Kulturen:

1. Kultur A, davon letale Dosis = $1/100$ der Öse [das Tier geht an der Septikämie zugrunde; $1/1000$ Öse dieser Kultur das Tier in einigen Tagen tötete, wobei verschiedene degenerative Erscheinungen der Organe mit vielfache Abszessen der Leber, der Nieren usw. (Pyämie) konstatiert wurden].

2. Kultur B, davon letale Dosis = $1/10$ Öse [bei $1/10$ Öse war auch Septikämie der Grund des Todes; bei $1/100$ — Pyämie mit Degenerationserscheinungen].

3. Kultur C, welche das Tier mit etwas mehr als $1/_{10}$ Öse tötet (Ursache des Todes: Septiko-Pyämie).

Alle diese Kulturen wurden in unseren Versuchen als Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Die Emulsionen enthielten verschiedene Mengen von Bakterienstoffen ($1/_{10\ 000}$ der Öse bis 160 Ösen) und wurden auf folgende Weise hergestellt. Bei Verwendung einer und mehrerer Ösen wurde die betreffende Menge des Bakterienstoffes von der Oberfläche einer 24 stündigen Staphylokokkenagar-kultur genommen und in einem sterilen Reagenzgläschen in steriler physiologischer Kochsalzlösung suspendiert. Zur Herstellung der Emulsion mit Bruchteilen einer Öse wurde eine Reihe von sterilen Reagenzgläschen aufgestellt und das erste mit 10 ccm, alle übrigen mit 9 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Das erste Reagenzgläschen wurde mit 1 Öse von der Staphylokokkenkultur versetzt und die sogenannte Stammemulsion hergestellt. Beim Versetzen eines jeden nächsten Reagenzgläschen mit 1 ccm der Emulsion aus dem vorherstehenden Reagenzgläschen wurden Bruchteile einer Öse enthaltende Emulsionen hergestellt ($1/_{10}$, $1/_{100}$, $1/_{1000}$ einer Öse).

Von allen Emulsionen wurde immer 1 ccm, enthaltend $1/_{10}$, $1/_{100}$, $1/_{1000}$ einer Öse, mit einer Rekordspritze injiziert. Bei allen Versuchstieren wurden einige Tage vor der Injektion Leukozytenzählungen vorgenommen.

Die Einspritzungen wurden gewöhnlich am Morgen gemacht und daraufhin nach 1, 2, 4, 6, 8, 12 Stunden Leukozytenzählungen unternommen.

An allen folgenden Tagen wurden diese Zählungen nur morgens und abends wiederholt.

In einigen Versuchen wurde die erste und zweite Zählung schon $1/4$ und $1/2$ Stunde nach der Injektion unternommen. Die Versuchstiere wurden einmal täglich gewogen und die Temperatur bei jeder Zählung in recto gemessen. Wir zählten alle weißen Blutkörperchen, bestimmten die Anzahl verschiedener Gattungen derselben und die Veränderungen der roten Blutkörperchen und des Hämoglobin-gehalts.

Bei der Bestimmung der Leukozytenarten hielten wir uns an folgende, von Tallquist¹³, N. J. Tschistowitsch¹⁴ und Rieder vorgeschlagene Klassifikation.

I. Einkernige Formen:

1. Lymphozyten, kleine Leukozyten mit einem Kerne und einer schmalen Randzone von Protoplasma, das sich basophil färbt.

2. Rieder sche einkernige Leukozyten — große Lymphozyten mit einem schaufelförmigen oder ovalen Kerne und einem mächtig entwickelten, nicht granulierte Protoplasma, welches sich stark basophil färbt.

3. Große einkernige Leukozyten (große Uninukleären) — große Leukozyten von unregelmäßiger Form mit einem großen Kerne und Protoplasma; beide färben sich schwach basophil.

II. Übergangsformen — große Leukozyten mit einem schaufelförmigen oder polymorphen Kerne und sich schwach basophil färbenden Protoplasma.

III. Vielkernige Formen:

1. Pseudoeosinophile, vielkernige Leukozyten mit einem pseudoeosinophilen, granulierten Protoplasma. Die Leukozyten sind polymorphkernig; das Protoplasma ist fein granuliert.

2. Eosinophile — große vielkernige oder polymorphkernige Leukozyten mit einem reichlichen, eosinophilen, grobgranulierten Protoplasma.

3. Basophile — vielkernige Leukozyten mit einem grobgranulierten Protoplasma, dessen große Körner sich stark basophil färben.

Trockene Blutpräparate färbten wir mit Leuschmannscher Farbe. Zur Blutkörperchenzählung benutzten wir den Thomae-Zeisschen Apparat.

Erste Versuchsgruppe.

Intravenöse Einspritzung schwach virulenter Staphylokokkenkulturen.

Diese Gruppe umfaßt 5 Kaninchen von mittlerem Gewicht 1375—1660 g, T. = 38,3—38,7, mit einer Leukozytenzahl von 6333—9581 in 1 qmm Blut. Diesen Kaninchen wurden in die Ohrvene folgende Mengen von Staphylokokkenkulturen injiziert: 2 Kaninchen je 1 Öse, einem $\frac{1}{10}$ Öse und zweien $\frac{1}{100}$ Öse. Alle Kaninchen bleiben am Leben. Im Blute derselben finden folgende Veränderungen in der Leukozytenzahl statt:

Tabelle Nr. 1.

| Die Zeit der Zählung der Leukozyten | Kaninchen Nr. 1 1 Öse | Kaninchen Nr. 2 $\frac{1}{100}$ d. Öse | Kaninchen Nr. 3. 1 Öse | Kaninchen Nr. 4 $\frac{1}{10}$ d. Öse | Kaninchen Nr. 5 $\frac{1}{100}$ d. Öse |
|--------------------------------------|--------------------------|---|---------------------------|--|---|
| Leukozytenzahl vor der Einspritzung: | | | | | |
| | 6333 | 9581 | 6907 | 7448 | 8644 |
| Nach der Einspritzung: | | | | | |
| nach 1/2 Stunde | | | | | 6840 |
| ” 1 ” | 6525 | 8218 | 5602 | 6016 | 7224 |
| ” 2 Stunden | 4551 | 9962 | 4490 | 11320 | 8940 |
| ” 4 ” | 3279 | | 6016 | 9040 | |
| ” 8 ” | 3437 | 10886 | 4901 | 9119 | |
| am 2. Tag | 6935 | 12665 | 8817 | 8375 | 10450 |
| ” 3. ” | M.: 9458 Ab.: 10904 | 12896 | 9899 | 13049 | 10242 |
| ” 4. ” | M.: 10000 Ab.: 12446 | | 12290 | 15970 | 12760 |
| ” 5. ” | 9600 | 12127 | | | |
| ” 6. ” | 7894 | | 10250 | 14100 | |
| ” 7. ” | 11618 | | | | |
| ” 8. ” | | 9594 | | | |
| ” 9. ” | | | | | 11422 |
| ” 10. ” | 9343 | | 15947 | 15087 | |
| ” 11. ” | 8651 | | | | |
| ” 13. ” | | | 13275 | 14475 | 9424 |
| ” 16. ” | | 9453 | | | |
| ” 17. ” | | | | | |
| ” 18. ” | 6709 | | | | |
| ” 21. ” | | | 10250 | | |
| ” 22. ” | 7826 | | | | |
| ” 25. ” | 6842 | | | | |

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß die Gesamtmenge der weißen Blutkörperchen nach der Injektion schwach virulenter Staphylokokkenkulturen sich schnell und stark verändert. In allen Fällen finden wir eine Abnahme der Gesamtleukozytenzahl, die schon im Laufe der ersten Stunde nach der Einspritzung konstatiert wurde (Kaninchen Nr. 1) und der, nach 4 bis 8 Stunden, eine 2 bis 4 Wochen anhaltende Zunahme folgte.

Der Charakter aller Leukozytenveränderungen (aufeinanderfolgende Hypo- und Hyperleukozytose) steht im Zusammenhange mit der Menge der injizierten Staphylokokkenkulturen.

Verschiedene Mengen des Bakterienstoffes beeinflussen die Leukozytenveränderungen in verschiedenem Grade; bei der Injektion einer Öse wurde eine Abnahme der Leukozytenzahl von 34—48% konstatiert; bei einem Bruchteil der Öse erreichte sie nur 14—20%.

Dieselbe Erscheinung beobachtet man in der zweiten Periode der Hyperleukozytose, wo die Leukozytenzahl bei einer ganzen Öse um 96—130% steigt und bei $\frac{1}{100}$ Öse nur 34—47% erreicht.

Bei Veränderungen der Gesamtleukozytenzahl verändert sich auch die Zahl der einzelnen Leukozytenarten.

Es existiert also ein gewisser Parallelismus zwischen den Veränderungen

Tabelle Nr. 2.
Kaninchen Nr. 1.

| Monats- tag | Tages- stunde | Gesamt- leuko- zytenzahl | Einkernige Formen | | | Über- gangs- formen | Vielkernige Formen | | |
|----------------|------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------|
| | | | Lympho- zyten | Rieder- sche Leu- kozyten | Große Uninukl. | | Baso- phile | Pseudo- eosino- phile | Eosino- phile |
| 16/XI. | — | 6525 | | | | | | | |
| 17. | 8 morg. | 6333 | 2850 | 32 | 348 | 253 | 475 | 2312 | 63 |
| “ | 9 ” | | | | | | | | |
| “ | 10 ” | 6525 | | | | | | | |
| “ | 11 ” | 4551 | 1729 | 23 | 136 | 46 | 205 | 2389 | 23 |
| “ | 1 Tag | 3279 | 1213 | 16 | 82 | 33 | 246 | 1673 | 16 |
| “ | 5 ” | 3437 | 1306 | 17 | 51 | 86 | 120 | 1839 | 17 |
| 18. | 9 morg. | 6935 | 2566 | 69 | 277 | 139 | 243 | 3606 | 35 |
| 19. | 9 ” | 9453 | 3214 | 142 | 567 | 1087 | 709 | 3687 | 47 |
| “ | 6 abds. | 10904 | 3871 | 55 | 872 | 1308 | 436 | 4307 | 55 |
| 20. | 9 morg. | 10000 | 4300 | 100 | 700 | 950 | 600 | 3300 | 50 |
| “ | 7 abds. | 12446 | | | | | | | |
| 21. | — | 9600 | 4320 | 96 | 768 | 240 | 768 | 3312 | 96 |
| 22. | 9 morg. | 7894 | 1763 | 39 | 671 | 750 | 237 | 3395 | 39 |
| 23. | — | 11618 | 5576 | 116 | 929 | 524 | 581 | 3834 | 58 |
| 26. | 9 morg. | 9343 | | | | | | | |
| 27. | 9 ” | 8651 | | | | | | | |
| 5/XII. | — | 6709 | 2818 | 67 | 335 | 369 | 403 | 2684 | 33 |
| 9. | — | 7326 | | | | | | | |
| 12. | — | 6842 | 3147 | 34 | 411 | 411 | 274 | 2531 | 34 |

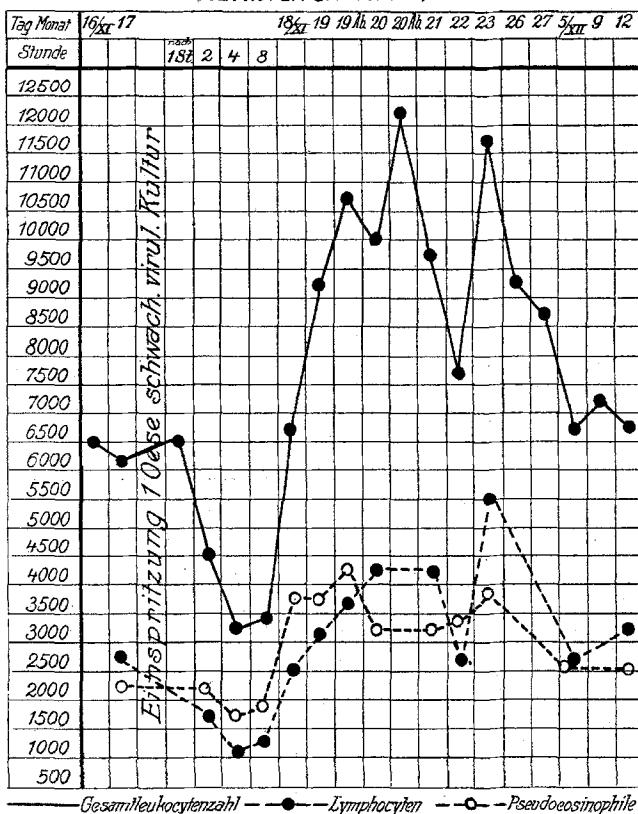
der einzelnen Leukozytenarten und der Gesamtleukozytenzahl, wobei einzelne Leukozytenarten in der ersten Periode nach der Einspritzung ab-, in der zweiten, der Hyperleukozytose, zunehmen.

In der Tabelle Nr. 2 ist der Einfluß verschiedener Mengen Bakterienstoffes auf die Leukozytenveränderungen dargestellt (Tabelle Nr. 2).

Aus dieser Tafel geht deutlich hervor, daß alle Leukozytenarten sich mehr oder weniger parallel der Leukozytenzahl verändern.

Das folgende, nach Tabelle Nr. 2 gezeichnete Diagramm gibt einen Überblick über die Veränderungen der Leukozyten, Lymphozyten und Pseudoeosinophilenzellen.

Kaninchen Nr. 1.



Wir sehen also, daß schwach virulente Staphylokokken- und Pneumokokkenkulturen sehr ähnliche Leukozytenveränderungen veranlassen.

Von den von L o w i t ¹⁵, R i e d e r ¹⁶, R ö m e r ¹⁷ und E. B o t k i n ¹⁸ unter dem Einfluß verschiedener, wenig giftiger oder indifferenter Stoffe, wie: Pepton, Pepsin, Albumosen, Tuberkulin, Chlornatrium und harnsaurem Natrium, beobachteter Leukozytenveränderungen unterscheiden sie sich nur quantitativ, aber nicht qualitativ.

Auf Grund unserer Beobachtungen über die Leukozytenveränderungen unter dem Einfluß von Staphylokokkenkulturen können wir nur auf eine Eigentümlichkeit der Veränderungen einzelner Leukozytenarten, die von den früheren Forschern bei Injektion verschiedener Stoffe und Bakterien offenbar übersehen ist, hindeuten.

Nur bei S. Botkin¹⁹ finden wir einige Hindeutungen, daß während der Hypo- und Hyperleukozytose einzelne Leukozytenarten sich parallel der Gesamtleukozytenzahl verändern.

Dasselbe konnten auch wir unter dem Einfluß schwach virulenter Staphylokokkenkulturen als typisch bestätigen.

Zweite Versuchsgruppe.

Intravenöse Einspritzung virulenter Staphylokokkenkulturen.

Diese Versuche beziehen sich auf 9 Kaninchen von mittlerem Gewicht 1440—1780 g, T. = 38,3 bis 38,8 und mit einer Leukozytenzahl 6430—10 886.

6 Kaninchen wurde eine virulente Staphylokokkenkultur A eingespritzt (letale Dosis = $1/100$ Öse — Ursache des Todes: Septikämie; Dosis = $1/1000$ Öse verursacht den Tod durch Pyämie).

2 Kaninchen wurde Kultur B eingespritzt (letale Dosis = $1/10$ Öse — Ursache des Todes: Septikämie; bei $1/100$ Öse Pyämie).

1 Kaninchen — eine Kultur C (letale Dosis mehr als $1/10$ Öse). Von der ersten Kultur wurden 40, 20, 10, 1, $1/10$ und $1/100$ Öse eingespritzt, von der zweiten 1 und $1/10$ Öse, von der dritten nur 1 Öse.

Alle Tiere starben nach $6\frac{1}{4}$ bis $55\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einspritzung, wobei im Blute dieser Kaninchen folgende Veränderungen der Gesamtleukozytenzahl konstatiert wurden (Tabelle 4):

Tabelle 4.

| Einspritz.-Dosis NN Kaninchen | Kultur A | | | | | | Kultur B | | Kultur C | |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------------|-------------|------|
| | 1 Öse Nr. 6 | $1/20$ Nr. 7 | $1/100$ Nr. 8 | 10 Nr. 9 | 20 Nr. 10 | 40 Nr. 11 | 1 Nr. 12 | $1/10$ Nr. 13 | 1 Nr. 14 | |
| Leukozytenzahl vor der Einspritzung. | | | | | | | | | | |
| | 8148 | 10886 | 8053 | 9549 | 6620 | 6525 | 10635 | 6430 | 10120 | |
| Einspritzung virulenter Kulturen | | | | | | | | | | |
| nach 1 Stunde | 1400 | 4159 | — | 4290 | 3023 | 1018 | 6811 | 5920 | 7840 | |
| „ 2 Stunden | 2294 | 6584 | 8244 | | | 1145 | 1113 | 8240 | 5092 | 8849 |
| „ 3 „ | | | 6678 | | | | | | | |
| „ 4 „ | 3150 | 4093 | | 1957 | | 859 | 4329 | 5200 | | |
| „ 5 „ | | | | | | 1018 | | | | |
| „ 7 „ | | | 9741 | | 1082 | | | | | |
| „ 8 „ | 2513 | 6016 | | 2250 | | | | | 7650 | |
| „ 10 „ | | | | 2106 | | | | 4550 | 4390 | |
| „ 11 „ | 2430 | | | | | | 4700 | | | |
| „ 14 „ | | | | | | | 3240 | | 3675 | |
| am 2. Tage morg. | | 9239 | 6653 | | | | | 4580 | | |
| am 2. Tage abds. | | | 6396 | | | | | 2641 | | |
| am 3. Tage morg. | | | | 7384 | | | | | | |
| am 3. Tage abds. | | | | 3214 | | | | | | |

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß unter dem Einfluß solcher Staphylokokkenkulturen die Gesamtleukozytenzahl schnell und stark abnimmt, wobei 1. die Abnahme schon während der ersten Stunde nach der Einspritzung 82% der Gesamtzahl beträgt, 2. die Leukozytenabnahme unter dem Einfluß stark virulenter Staphylokokkenkulturen tritt ganz plötzlich auf und erreicht ihr Maximum unmittelbar nach der Bakterieneinspritzung; bei Injektion weniger virulenter Kulturen tritt diese Abnahme allmählich auf und erreicht ihr Maximum erst am zweiten oder dritten Tage, 3. ähnliche Erscheinungen wurden auch bei der Einspritzung von verschiedenen Mengen einer und derselben Staphylokokkenkultur konstatiert; bei der Einspritzung von größeren Mengen (Kaninchen Nr. 11 40 Ösen) ist die Abnahme der Leukozytenzahl viel größer (84—86%) als bei der Einspritzung von kleinen Mengen (Kaninchen Nr. 8 $1/100$ Öse, bis 60%) und tritt plötzlich schon im Laufe der ersten Stunden auf, wobei die Abnahme unter dem Einfluß geringer Mengen eine progressive ist (Kaninchen Nr. 8).

Mit der Abnahme der Gesamtleukozytenzahl verändert sich auch die Zahl der einzelnen Leukozytenarten.

Diese Veränderungen verlaufen nicht parallel den Veränderungen der Gesamtleukozytenzahl und sind nicht so gleichartig wie dieselben unter dem Einfluß schwach virulenter Kulturen. Die Veränderungen einzelner Leukozytenarten sind verschieden und werden durch den Virulenzgrad der Kulturen sowie durch die Menge des injizierten Stoffes bedingt.

Einige Leukozytenarten vermehren sich, andere im Gegenteil nehmen mehr oder weniger ab. In der folgenden Tabelle (Nr. 5) sind alle an drei Kaninchen beobachteten Leukozytenveränderungen dargestellt. Einem Kaninchen wurden 40 Ösen (Kultur A) injiziert, dem zweiten 1 Öse derselben Kultur, dem dritten $1/10$ Öse (Kultur B).

Tabelle Nr. 5.

| Nr. Kaninchen | | Gesamt- leuko- zytenzahl | Einkernige Formen | | | Über- gangs- formen | Vielkernige Formen | | |
|------------------|--|--------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------|
| | | | Lympho- zyten | Rieder- sche Leuko- z. | Größe Leuko- z. Uninukl. | | Baso- phile | Pseudo- eosino- phile | Eosino- phile |

Leukozytenzahl vor der Einspritzung

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--|------|--|------|--|----|--|----|--|-----|--|-----|--|------|--|----|
| 11 | | 6525 | | 2218 | | 33 | | 98 | | 196 | | 554 | | 3393 | | 33 |
|----|--|------|--|------|--|----|--|----|--|-----|--|-----|--|------|--|----|

Einspritzung von 40 Ösen der Kultur A (virulent)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------|--|-----|--|----|--|----|--|----|--|----|--|-----|--|----|
| nach 1 Stunde | | 1013 | | 682 | | 5 | | 51 | | 31 | | 20 | | 224 | | 5 |
| „ 2 Stunden | | 1113 | | 802 | | 11 | | 67 | | 22 | | 22 | | 178 | | 11 |
| „ 4 „ | | 859 | | | | | | | | | | | | | | |
| „ 5 „ | | 1018 | | 692 | | 10 | | 41 | | 41 | | 5 | | 223 | | 5 |

Leukozytenzahl vor der Einspritzung

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------|--|------|--|-----|--|-----|--|-----|--|----|--|------|--|-----|
| 6 | | 8148 | | 4644 | | 122 | | 530 | | 530 | | 82 | | 2118 | | 122 |
|---|--|------|--|------|--|-----|--|-----|--|-----|--|----|--|------|--|-----|

| Nr. Kaninchen | | Gesamt- leuko- zytenzahl | Einkernige Formen | | | Über- gangs- formen | Vielkernige Formen | | |
|-------------------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------|
| | | | Lympho- zyten | Rieder- sche Leuko- z. | Große Leuko- z. Uninukl. | | Baso- phile | Pseudo- eosino- phile | Eosino- phile |
| Einspritzung 1 Öse der Kultur A | | | | | | | | | |
| | nach 1 Stunde | 1400 | 883 | 14 | 56 | 70 | 14 | 306 | 7 |
| | „ 2 Stunden | 2294 | 493 | 46 | 80 | 34 | 92 | 1526 | 23 |
| | „ 4 „ | 3150 | 378 | 63 | 31 | 79 | 126 | 1495 | 31 |
| | „ 8 „ | 2513 | 704 | 50 | 113 | 88 | 50 | 1495 | 13 |
| | „ 13 „ | 2430 | | | | | | | |
| Leukozytenzahl vor der Einspritzung | | | | | | | | | |
| 13 | | 6430 | 4437 | 64 | 322 | 225 | 64 | 1286 | 32 |
| Einspritzung 1/10 Öse Kultur B. | | | | | | | | | |
| | nach 1 Stunde | 5920 | 3434 | 60 | 148 | 177 | 30 | 2042 | 30 |
| | „ 2 Stunden | 2092 | 5419 | 25 | 204 | 229 | 25 | 2139 | 51 |
| | „ 4 „ | 5200 | 1716 | 26 | 130 | 26 | 26 | 3224 | 52 |
| | „ 9½ „ | 4550 | | | | | | | |
| | am 2. Tage morg. | 4580 | 1168 | 23 | 114 | 114 | 46 | 3091 | 23 |
| | am 2. Tage abds. | 2641 | 607 | 40 | 66 | 27 | 13 | 1875 | 13 |

In dieser Tabelle finden wir folgende Eigentümlichkeiten der Leukozytenveränderungen: 1. in allen Fällen bemerken wir eine deutliche und dauerhafte Abnahme der einkernigen Leukozytenarten (besonders Lymphozyten); 2. eine starke Abnahme der vielkernigen Leukozyten (besonders Pseudoeosinophilen) findet bei der Einspritzung bedeutender Mengen stark virulenter Kulturen statt (Nr. 11 40 Ösen), eine geringe Abnahme bei der Einspritzung von geringen Mengen derselben Kultur (Nr. 6 1 Öse) und eine bedeutende Zunahme der pseudoeosinophilen Leukozyten bei der Einspritzung geringer Mengen weniger virulenter Staphylokokkenkulturen. Das nach dieser Tabelle gezeichnete Diagramm gibt denselben Überblick.

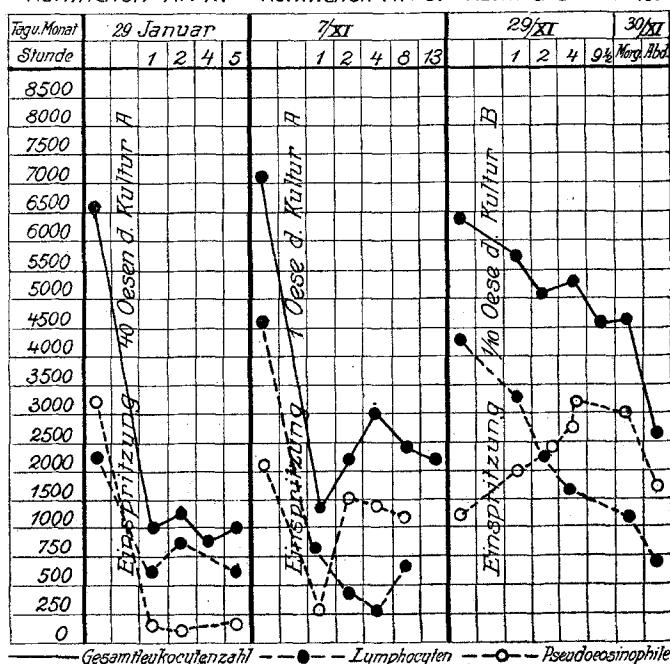
Aus den letzten Beobachtungen geht hervor, daß alle, durch stark virulente Staphylokokkenkulturen bedingte Leukozytenveränderungen in derselben Weise verlaufen, wie N. J. Tschistowitsch mit den Fränkischen Pneumokkenkulturen festgestellt hatte. Wir konstatierten hier dieselbe Leukopenie, welche bei letalen Fällen der Pneumonia crouposa beobachtet wurde (Professor Tschistowitsch¹, Halla²⁰, Hajem²¹, Uskoff²², Kikodze²³, Giebert²⁴) und ungefähr dieselbe Einteilung verschiedener Leukozytenarten, die verschiedene andere Forscher (Levaditi²⁵, Verigo²⁶, Gabrischewsky und andere) bei der Einspritzung einer letalen Dosis von *B. prodigiosus*, *V. pyocyaneus*, *B. cholerae asiaticae* usw. beobachteten.

Was die Veränderungen einzelner Leukozytenarten anbetrifft, so konnten wir den Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen, dem Virulenzgrade und der injizierten Menge bestätigen.

Je größer die Dosis der injizierten Kultur und je virulenter dieselbe, um so

größer war die Abnahme der vielkörnigen Leukozytenformen (besonders Pseudoeosinophilen). Bei der Einspritzung weniger Mengen ist der Organismus noch imstande, größere Mengen von Pseudoeosinophilen zu produzieren, unabgesehen davon, daß eine starke Abnahme der Gesamtleukozytenzahl stattfindet; bei der Einspritzung größerer Mengen oder bei der Virulenzzunahme wird dieses Vermögen sehr bald geschwächt, wobei die Menge der vielkörnigen Leukozyten stark abnimmt und bei der Einspritzung noch größerer Mengen stark virulenter Kulturen

Kaninchen Nr. 11. Kaninchen Nr. 6. Kaninchen Nr. 13.



so gering wird, daß man „auf trockenen Blutpräparaten nur mit großer Mühe einzelne vielkörnige Leukozyten finden kann“.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß die Leukozytenveränderungen nach dem von Professor N. J. Tschistowitsch aufgestellten Schema verlaufen.

Wir stellen zwei verschiedene Arten der Leukozytenveränderungen unter dem Einfluß der Kultur von verschiedener Virulenz fest:

1. Bei der Einspritzung einer schwach virulenten Kultur in Kaninchen bemerken wir eine aufeinanderfolgende Hypo- und Hyperleukozytose.
2. Bei der Einspritzung der stark virulenten Kultur — eine dauerhafte Leukopenie.

Im ersten Falle finden wir, daß einzelne Leukozytenarten sich gleichmäßig und parallel der Gesamtleukozytenzahl verändern; im zweiten beobachten wir eine Ab- oder Zunahme der Pseudoeosinophilen, welche durch den Virulenzgrad und die Menge der eingespritzten Kultur bedingt ist. Diese beiden Typen sind standhaft, weil jede einem ganz bestimmten Virulenzgrade der eingespritzten Kultur entspricht.

In der Literatur haben wir keine Angaben über den Übergang einer Art der Leukozytenveränderungen in eine andere ohne Veränderung des Virulenzgrades der eingespritzten Kultur gefunden. Was die Beobachtungen von L i m b e c k ²⁷ und P i c k ²⁸ (tödliche Pneumoniefälle mit starker Leukozytose) anbetrifft, so finden dieselben eine hinreichende Erklärung in den Arbeiten von Professor N. J. T s c h i s t o w i t s c h ²⁹.

Professor N. J. T s c h i s t o w i t s c h ²⁹ kommt auf Grund seiner experimentellen und klinischen Untersuchungen zur Überzeugung, daß in allen ähnlichen Fällen die beobachtete Leukozytose auf eine geringe Virulenzstärke hindeutet und daß letaler Ausgang in diesen Fällen nicht von hoher Virulenz der Mikroben, sondern ganz und gar von der Lokalisation des Krankheitsprozesses abhängt (Meningitis, Endokarditis).

Um den Übergang eines Typus der Leukozytenveränderungen in einen anderen im Zusammenhang mit der Menge des eingespritzten Bakterienstoffes aufzuklären, stellten wir folgende Versuche an, indem den Kaninchen minimale Mengen stark-virulenter Staphylokokkenkulturen und maximale schwach virulente Kulturen injiziert wurden.

Diese Versuche umfassen 7 Kaninchen, von denen 4 virulente Kulturen (virulente Kulturen A und B) von $1/100$ bis $1/1000$ Öse; drei schwach virulente Kulturen intravenös 20 bis 160 Ösen bekamen.

Die drei letzten Kaninchen fielen nach $4\frac{1}{2}$ bis $100\frac{1}{2}$ Stunden (Septikämie). Von den vier ersten Kaninchen erholten sich zwei (Nr. 17 und 18) und zwei fielen (Nr. 15 und 16 — Pyämie, Tod am 9. und 12. Tage).

Im Blute dieser Kaninchen wurden folgende Veränderungen konstatiert (Tabelle Nr. 7):

Tabelle Nr. 7.

| Nr. d. Kaninch. | Nr. 15 | Nr. 16 | Nr. 17 | Nr. 18 | Nr. 19 | Nr. 20 | Nr. 21 |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------------------------|---------|----------|
| Dosis | $1/100$ Öse | $1/100$ Öse | $1/1000$ Öse | $1/1000$ Öse | 20 Ösen schwach virulent | 80 Ösen | 160 Ösen |
| Virulenzgrad | A | B | A | B | | | |

Leukozytenzahl vor Einspritzung

| 8689 | 15580 | 6525 | 14360 | 8960 | 11124 | 12092

Einspritzung der Staphylokokkenkultur

| | | | | | | | |
|---------------------------|------|--|------|-------|------|------|------|
| nach $\frac{1}{4}$ Stunde | | | 4365 | | | | |
| " $\frac{1}{2}$ " | | | 6334 | | | | |
| " 1 " | 6684 | | 7762 | 13670 | 5061 | 7066 | 4615 |

| Nr. d. Kaninch. Dosis Virulenzgrad | Nr. 15 $1/1000$ Öse | | Nr. 16 $1/100$ Öse | | Nr. 17 $1/10000$ Öse | | Nr. 18 $1/1000$ Öse | | Nr. 19 20 Ösen schwach virulent | | Nr. 20 80 Ösen schwach | | Nr. 21 160 Ösen virulent | |
|--|------------------------|-------|-----------------------|-------|-------------------------|-------|------------------------|---|--|----------|------------------------------|----------|--------------------------------|--|
| | A | B | A | B | A | B | A | B | schwach | virulent | schwach | virulent | | |
| nach 2 Stunden | 10970 | 10753 | | 8810 | | | | | 4169 | | 4806 | | 3272 | |
| " 4 " | 11262 | | | | | | | | 3756 | | 4615 | | 4620 | |
| " 7 " | 12985 | | | | | | | | 3692 | | 3533 | | | |
| " 8 " | | 9165 | | | | | 18845 | | | | | | | |
| am 2. Tage morg. | 9485 | 5295 | | 10794 | | 16838 | | | 2387 | | | | | |
| am 2. Tage abds. | | 24380 | | | | | | | | | | | | |
| am 3. Tage morg. | 7481 | 22900 | | 11872 | | 14706 | | | 13368 | | | | | |
| am 3. Tage abds. | | | | | | | | | | | | | | |
| " 4. " " | 7000 | 16572 | | | | | 14610 | | 17984 | | | | | |
| " 5. " " | | 22216 | | | 8842 | | 14323 | | 20371 | | | | | |
| " 7. " " | | 21790 | | | | | | | | | | | | |
| " 8. " " | | 25960 | | | | | | | | | | | | |
| " 11. " " | 7057 | | | | | | | | | | | | | |
| " 22. " " | | | | | 5538 | | | | | | | | | |

In dieser Tabelle sehen wir eine standhafte und starke Leukopenie nach der Injektion schwach virulenter Staphylokokkenkulturen und eine konsequente Abwechselung von Hypo- und Hyperleukozytose nach der Einspritzung stark virulenter Kulturen, d. h. wir haben hier das Gegenteil von dem, was wir früher bei der Injektion von stark und schwach virulenten Staphylokokkenkulturen beobachteten; trotzdem die Virulenz der Kulturen dieselbe war und nur die Menge derselben geändert wurde.

Dadurch wurde eine Umgestaltung der Formeln erreicht, welche scheinbar in keinem Zusammenhang miteinander standen.

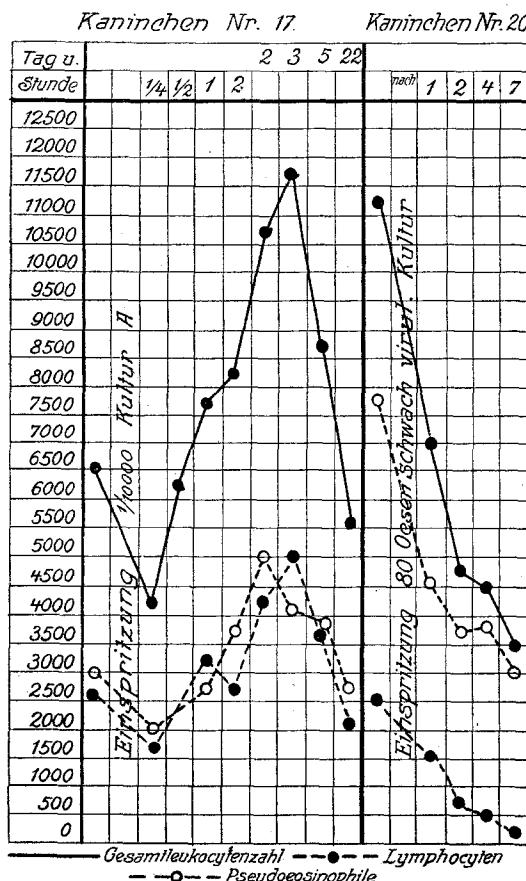
Wir beobachteten ähnliche Veränderungen an einzelnen Leukozytenarten. Da unsere Tabellen ganz identisch sind, wollen wir nur zwei von ihnen wiedergeben; eine bezieht sich auf das Kaninchen Nr. 17, welches $1/10000$ Öse der Staphylokokkenkultur bekam (Kultur A) und die andere auf das Kaninchen Nr. 20, welches 80 Ösen der schwach virulenten Staphylokokkenkultur erhielt.

Tabelle Nr. 8.

| Nr. d. Kaninch. | | Gesamt- leuko- zytenzahl | Einkernige Formen | | | Über- gangs- formen | Vielkernige Formen | | | |
|-------------------------------------|--|--------------------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------|----|
| | | | Lympho- zyten | Rieder- sche Leukoz. | Groß- Leukoz. Unin. | | Baso- phile | Pseudo- eosino- phile | Eosino- phile | |
| Leukozytenzahl vor der Einspritzung | | | | | | | | | | |
| 17 | | | 6525 | 2610 | 33 | 130 | 196 | 489 | 3034 | 33 |
| Einspritzung $1/10000$ Öse Kultur A | | | | | | | | | | |
| nach $1/4$ Stunde | | 4365 | 1790 | 22 | 131 | 174 | 218 | 2008 | 22 | |
| " $1/2$ " | | 6334 | | | | | | | | |
| " 1 " | | 7762 | 3338 | 77 | 272 | 466 | 698 | 2872 | 39 | |
| " 2 Stunden | | 8310 | 2991 | 42 | 166 | 332 | 748 | 3989 | 42 | |

| Nr. d. Kaninch. | | Gesamt- leuko- zytenzahl | Einkernige Formen | | | Über- gangs- formen | Vielkernige Formen | | |
|--|---------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------|
| | | | Lympho- zyten | Rieder- sche Leuko. | Groß- Leuko. Unin. | | Baso- phile | Pseudo- eosino- phile | Eosino- phile |
| Einspritzung $1/10000$ Öse Kultur A | | | | | | | | | |
| 17 | am 2. Tag | 10794 | 4210 | 54 | 108 | 432 | 863 | 5073 | 54 |
| | " 3. " | 11872 | 5461 | 59 | 356 | 594 | 950 | 4393 | 59 |
| | " 5. " | 8842 | 3714 | 44 | 177 | 265 | 619 | 3979 | 44 |
| | " 22. " | 5538 | 2215 | 28 | 138 | 83 | 332 | 2714 | 28 |
| Leukozytenzahl vor der Einspritzung | | | | | | | | | |
| 20 | | 11124 | 2503 | 0 | 222 | 278 | 278 | 7787 | 56 |
| Einspritzung 80 Ösen schwach virulenter Kultur | | | | | | | | | |
| | nach 1 Stunde | 7066 | 1838 | 0 | 211 | 70 | 212 | 4629 | 35 |
| | " 2 Stunden | 4806 | 807 | 0 | 96 | 144 | 24 | 3701 | 24 |
| | " 4 " | 4615 | 554 | 0 | 23 | 69 | 23 | 3923 | 23 |
| | " 7 " | 3533 | 282 | 0 | 18 | 52 | 35 | 3127 | 18 |

Die nach Tabelle Nr. 8 gezeichnete Kurve:



Wir haben eine deutliche Analogie zwischen den Angaben dieser Tabellen, Diagramme und früher erwähnten Veränderungen der Leukozytenzahl. Einzelne Leukozytenarten verändern sich unter dem Einfluß minimaler Mengen (Kaninchen Nr. 17) stark virulenter Staphylokokkenkulturen gleichmäßig und parallel der Gesamtleukozytenzahl. Maximale Dosen schwach virulenter Kulturen beeinflussen das Blut ebenso wie kleinere Dosen stark virulenter; infolgedessen verändern sich die Zahlen einzelner Leukozytenarten ungleichmäßig und nicht parallel.

Namentlich in diesem Falle (Kaninchen Nr. 20) finden wir eine deutliche Zunahme der Pseudoeosinophilenzahl, indem die Lymphozytenzahl rasch und stark abnimmt.

Bei den anderen Versuchen (Einspritzung von 160 Ösen — Kaninchen Nr. 21 —) beobachten wir andere Verhältnisse: eine bedeutend stärkere Abnahme der Pseudoeosinophilenzahl der Abnahme der Lymphozyten oder anderer Leukozyten gegenüber.

Also bei allen Versuchen mit großen Dosen schwach virulenter Kulturen sehen wir dieselben Veränderungen wie bei der Injektion kleiner Dosen virulenter Kulturen (von $1/100$ bis 1 Öse).

Indem wir jetzt die auseinandergesetzten Ergebnisse unserer Arbeit kurz rekapitulieren, kommen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Die Veränderungen der Leukozytenzahl bei Kaninchen bei der intravenösen Einspritzung verschieden virulenter Staphylokokkenkulturen folgen denselben Gesetzen, die für die Diplokokken von Professor N. J. Tschistowitsch festgestellt sind.

2. Die zwei erwähnten Typen der Leukozytenveränderungen (progressive Leukopenie nach Injektion stark virulenter Mikroben und Hypo-, Hyperleukozytose nach Einspritzung schwach virulenter Kultur) sind nur zwei Extreme, zwischen welchen alle Übergangsstufen existieren, die durch entsprechende Dosen der eingespritzten Kulturen hervorgerufen werden können.

L iteratur.

1. Tschistowitsch, N. J., Zur Lehre von der krupösen Pneumonie. Bolnitsch. Gazeta Botkina 1891, Nr. 18, S. 441—445, St. Petersburg. — Derselbe, Zur Frage der Beeinflussung der Leukozyten durch Pepton. Bolnitsch. Gazeta Botkina 1894, Nr. 33, S. 6—9, St. Petersburg. — 2. Chatenay, Les réactions leucocytoires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales. Thèse de Paris 1894. — 3. Markewitsch, W., Zur Frage von den morphologischen Leukozytenveränderungen der Blutgefäße. Diss. St. Petersburg 1895. — 4. Zargaroff, N., Die Blutreaktion bei dem experimentellen Tetanus. Diss. St. Petersburg 1899. — 5. Besredka, Étude sur l'immanité vis-à-vis des composés arsénicaux. Annales de l'Inst. Pasteur 1899, Nr. 3, S. 209. — 6. Gabritschewsky, G., Du rôle des leucocytes dans l'infection diphthérique. Annales de l'Inst. Pasteur 1894, Nr. 10, S. 673. — 7. Nicolais, J., et Courmont, P., De la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentales par la toxine diphthérique. La semaine médicale 1897, Nr. 17, S. 209. — 8. Klitin, Von der Leukozytose bei Diphtherie. Arch. d. biol. Wissensch. (Rußland) 1899, S. 375. — 9. Kuchargewsky, G., Von dem Einflusse der Diphtherie- und Tetanustoxine auf den morphologischen Bestand, Hämoglobin und spezifisches Gewicht des Blutes. Russki Wratsch 1902, Nr. 29, S. 1054 bis 1055. — 10. Schlesinger, Die Leukozyt. bei Diphtherie. Arch. f. Kinderheilk. 1896,

Bd. 19, S. 378. — 11. Bouchehot, M., et Dubrisay, Note sur la numération des globules blancs dans la diphthérie. Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences de Paris 1879, Bd. 85, Nr. 3. — 12. Pitkianen, N., Zur Morphologie des Blutes bei Diphtherie und manchen anderen Infektionskrankheiten. Diss. St. Petersburg 1900, S. 11—75. — 13. Tallqvist, T. W., und Willebrand, E. A., Zur Morphologie der weißen Blutkörperchen des Hundes und des Kaninchens. Skandinavisches Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 10. — 14. Tschistowitsch, N. J., und Pirowaroff, W. P., Die Morphologie des Blutes der Kaninchen während des Mutterleibes und der ersten Tage nach der Geburt. Russisches Arch. d. Path., Klin., Mediz. u. Bakt. Einzeltitel Druckband. S. 4—5. — 15. Zowit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymph. Jena 1892. S. 27—28, 46—77. — 16. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892. S. 113. — 17. Roemer, Die chemische Reizbarkeit tierischer Zellen. Virch. Arch. 1892, Bd. 128, S. 98. — 18. Botkin, E., Zur Frage von dem Einfluß des Albumosen und Peptone auf manche Funktionen des Menschenorganismus. Diss. St. Petersburg 1893. S. 45. — 19. Botkin, G., Hämatologische Untersuchungen bei Tuberkulininjektionen. D. med. Wschr. 1892, Nr. 15, S. 321. — 20. Halla, Art., Über den Hämoglobingehalt des Blutes und die quantitativen Verhältnisse der roten und weißen Blutkörperchen bei akuten fieberrhaften Krankheiten. Ztschr. f. Heilk. 1883, Bd. 4, S. 198. — 21. Hayem, G., et Gielbert, Note sur deux cas de Pneumonie typhoïde. Arch. générales de médecine 1887 mars, p. 257. — 22. Skooff, N. W., Das Blut als ein Gewebe. 1890. — 23. Kikodze, T., Die pathologische Anatomie des Blutes bei krupöser Pneumonie. Diss. St. Petersburg. 1890. — 24. Hayem et Gielbert, Note sur deux cas de Pneumonie typhoïde. Arch. générales de médecine 1884, mars, p. 257. — 25. Levaditi, Sur l'état de la cytose dans le plasma des animaux normaux des organismes vaccinés contre le vibrion cholérique. Annales de l'Inst. Pasteur 1901, Bd. 15, S. 894. — 26. Verigo, Les globules blancs comme protecteurs du sang. Annales de l'Inst. Pasteur 1892, Bd. 6, S. 488—489. — 27. Limbeck, Klinisches und Experimentelles über entzündliche Leukozytose. Ztschr. f. Heilk. 1899, Bd. 10, S. 392. — 28. Pick, Klinische Beobachtungen über die entzündliche Leukozytose. Prag. med. Wschr. 1890, Nr. 29, S. 303. — 29. Tschistowitsch, N. J., Von den Veränderungen der Leukozytenzahl im Blute bei krupöser Pneumonie mit tödlichem Ausgang. Bolnitsch. Gazeta Botkina 1894, Nr. 6, S. 124—127, St. Petersburg.

XX.

Über experimentelle Myokarditis.

Von

Leo Loeb.

Die meisten Autoren, welche die nach wiederholten Adrenalininjektionen auftretenden Aortenveränderungen untersuchten, beobachteten gelegentlich als Resultat der chronischen Adrenalinvergiftung Veränderungen des Myokards der Kaninchen. Insbesondere beobachtete in ähnlichen Untersuchungen Pearce, daß das Myokard von einigen Tieren, die sofort nach einer Injektion von Adrenalin gestorben waren, Ödem zwischen den Muskelfasern aufwies. Von anderen Untersuchungen ausgehend, fanden Fleisher und ich, daß eine einzige Injektion von Adrenalin in Verbindung mit Spartein oder Caffein genügt, um in ungefähr 60% der Versuchstiere makroskopische und in fast allen Tieren mikroskopische Veränderungen hervorzurufen. Wir hatten so eine einfache Methode gefunden, chronische Myokarditis zu produzieren, die wir weiterhin auch zur Lösung von Problemen, die in das Gebiet der funktionellen Pathologie fallen, benutzten. Unsere Ergebnisse wurden seither von anderen Autoren bestätigt. Im zweiten Heft Bd. 211 dieses Archivs berichtet nun N. Anitschkow über Untersuchungen, die die Histogenese der Myokardveränderungen bei einigen Intoxikationen betreffen. Er benutzt hierbei ebenfalls die von uns beschriebene Methode und bestätigt unsere wesentlichsten Ergebnisse. Es sind ihm aber offenbar