

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg  
(Vorstand: Prof. Dr. A. SCHMINCKE).

## **Die periodischen Schwankungen der Blut-, Milz-, Darm- und Leberleukocyten. Experimenteller Beitrag zur periodischen Funktion der Organe.**

Von

**H. KLEIN.**

Mit 7 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 24. Dezember 1947.)*

Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen über rhythmische Mitosewellen fiel die wechselnde Zahl der Leukocyten der T. propria duodeni und des Zottenstromas auf. Diese Erscheinung, seit längerer Zeit bekannt — RICKER (1924) spricht von einem leucodiphetischen Zustand während der Verdauung —, wurde in unseren Untersuchungen deshalb bedeutsam, weil auch mitosehemmende Stoffe gleichzeitig Leukocytenbewegungen verursachen. Der wechselnde Gehalt an Leukocyten in der Leber, der in der 24-Stunden-Periode des Tages zu schwanken scheint, war uns bereits bekannt. Die wenigen bisher vorliegenden Untersuchungen reichten aber als sichere Grundlage für die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen zu- oder abnehmender Leukocytenzahl und Mitosewelle besteht, nicht aus. So schwierig einzelne Zellbewegungen morphologisch zu erfassen sind, so wichtig erschien es, mehr über die Bewegungen der Leukocyten zwischen Blut, Darm — vor allem des kranialen Duodenum — Milz und Leber zu wissen, um ihre Bedeutung über den unmittelbaren Zusammenhang hinaus sicherer zu erkennen. Einzelne Fragen sind hier schon lange umstritten, auch in der menschlichen Pathologie, etwa die Bedeutung lympho-leukocytärer Zellanhäufungen im interlobulären Lebergewebe, die, wie KETTLER (1940) zeigte, mit den Leukocytenbewegungen zusammenhängen. So ergab sich fast zwangsläufig die Begegnung mit tagesrhythmischen Fragen, die deshalb schwierig zu beantworten waren, weil über Zahl, rhythmischen oder periodischen tages- oder nahrungsgebundenen Wechsel der Leukocyten der Organe fast keine Untersuchungen vorliegen.

Eine der am längsten bekannten tagesperiodischen Funktionen, der rhythmische Wechsel der Leukocytenzahl des Blutes, ist in seiner Abhängigkeit von Nahrung und Verdauung auch heute noch so umstritten, daß HELMEYER (1940) die Verdauungsleukocytose überhaupt als fraglich ansehen konnte. JORES (1935) betont den bereits von NÄGELI und E. F. MÜLLER vertretenen Standpunkt, daß die oft so eindrucksvollen Schwankungen in der Leukocytenzahl nicht nur auf

den Einfluß der Verdauung zurückzuführen sind. Bekanntlich schwanken schon die als normal angesehenen Leukocytenzahlen innerhalb weiterer Grenzen. Sorgfältige Zähltechnik ist eine unbedingte Forderung, da Schwankungen, wie KOBRYNER (1926), PONDER, SASLOW und SCHWEITZER (1932) nachwiesen, sich oft durch exakte Methodik weitgehend ausgleichen lassen. Einfluß eiweißreicher Ernährung, fortgesetzter Hunger — heute bei menschlichen Untersuchungen vielleicht der latente Hungerzustand<sup>1</sup> — Muskeltätigkeit und Körperlage sind nicht zu unterschätzen, aber auch nicht der einzige oder entscheidende die Leukocytenbewegung bedingende Faktor. Sicher scheint nur der von REINERT (1891) im Selbstversuch nachgewiesene Anstieg der Leukocyten in den Nachmittagsstunden zu sein, der in über 17 verschiedenen Arbeiten bestätigt wird. JORES weist mit Recht auf diese bemerkenswerte Übereinstimmung der sonst so widerspruchsvollen Ergebnisse hin. Für die außerhalb dieser Tagesperiode liegenden Zeiten gibt es keine derartig einheitliche Übereinstimmung. Hier sind die Untersuchungen so widerspruchsvoll [ZIRM u. BAUERMEISTER (1935), SABIN, CUNNINGHAM, DOAN und KINDWALL (1935), SHAW (1937)], daß eigentlich fast alle Fragen offen sind. Da fast ausschließlich die Leukocyten des peripheren Blutes gezählt wurden, so könnte nur eine wechselnde Verteilung vorliegen, wie E. F. MÜLLER (1924) sie auffaßt, obwohl W. MENZEL (1947) darin zustimmen ist, daß die Tagesrhythmik nicht durch ein Schlagwort — Sympathicus am Tage, Vagus in der Nacht — abzutun ist. Die Untersuchungen E. F. MÜLLERS bedeuten einen Fortschritt, da er die Leukocyten des peripheren Blutes und der Leber — ohne genaue Methodikangabe — im Zusammenhang mit der Tätigkeitskurve des Magens untersuchte und annehmen zu können glaubt, daß alle Organe sich an den Leukocytenbewegungen des peripheren Blutes beteiligen. An dieser Stelle setzen unsere eigenen Untersuchungen ein. Auf verschiedene Einflüsse, die unter besonderen Bedingungen die Leukocytenbewegungen beeinflussen — Bakterien, Reizstoffe, Eiweiß, Säure-Basengleichgewicht, Mineralhaushalt, hormonale Einflüsse — ist hier nicht näher einzugehen. Sehr viele Beziehungen sind hier noch teilweise ungeklärt, etwa zentrale Regulationen, wie HOFF (1936) sie feststellte oder der Leukocytenanstieg nach Colchicin, der von DAS GUPTA (1940) beschrieben wurde. Auch ein postceneraler Leukocytenabfall ist bekannt. Der Einfluß der Nahrung auf die Leukocytenbewegung konnte aus der Kenntnis des Darmbildes bereits von HEIDENHEIM (1938) vermutet werden. Manche teilweise fruchtbaren mehr theoretischen Betrachtungen, etwa der Begriff der hämoklastischen Krise von WIDAL, haben ähnlich wie die splanchnoperiphere Steuerung von E. F. MÜLLER, der tagesperiodische Rhythmen nicht berücksichtigte und dem es auf den vegetativen Zusammenhang zwischen Peripherie und Organ ankam, oft zu Mißverständnissen geführt. Die mikroskopische Anatomie hat, soweit wir sehen, diesen Zusammenhang kaum aufgegriffen.

Wie schwer es ist, die hier liegenden Fragen zu beurteilen, ist deutlich an den Zellanhäufungen der perilobulären Leberfelder zu sehen. Schon die sehr allgemein gehaltenen Angaben über Leukocyten in Leber, Milz und Darm sind wenig übereinstimmend. Es ist deshalb nicht erstaunlich, daß genauere Zahlen nur über das Capillarblut vorliegen. Erst nach Einführung der Milzpunktion als klinische Methode finden sich einzelne Hinweise. So werden von TEMPKA und KUBICZEK (1938) für das normale Milzpunktat 5—8% granulierten Leukocyten

<sup>1</sup> So scheinen die von E. v. PHILIPPSBORN (1939) angegebenen Klebrigkeitswerte der Leukocyten nicht mit den heutigen übereinzustimmen.

und 41—59,5% Lymphocyten angegeben. Über periodische Schwankungen in der Milz wird nichts erwähnt. E. F. MÜLLER gibt für Leber und Milz ebenfalls keine genauen Zahlen oder methodischen Angaben. FALUDI (1938) sah keine Unterschiede in den einzelnen Gefäßprovinzen. Selbst die auf NASSE (1850) und MOLESCHOTT (1854) zurückgehende sog. Verdauungsleukocytose ist unsicher. Ein für die oft widerspruchsvollen Ergebnisse entscheidender Gesichtspunkt dürfte darin zu sehen sein, daß periodische Schwankungen, ähnlich wie bei anderen rhythmischen Funktionen, bisher fast ausschließlich an einem System untersucht wurden. Eine Bewertung einer rhythmischen Funktion läßt sich aber nur im Vergleich mit mehreren anderen treffen. So erschien es uns bedeutungsvoll, im Zusammenhang mit anderen rhythmischen Untersuchungen die Frage peripherer Leukocytenschwankungen zusammen mit denen der Organe zu untersuchen in der Absicht, eine sichere Grundlage für die Beurteilung leukocytärer Zellansammlungen in Leber, Milz und Darm zu gewinnen.

### Eigene Untersuchungen.

#### 1. *Material und Methode.*

Für die Untersuchungen wurde ähnlich wie bei einer Reihe anderer gleichartiger Versuche möglichst einheitliches Tiermaterial benutzt. Die Tiere wurden längere Zeit in einem mäßig warmen und hellen Kellerraum gehalten, das Futter täglich um 8 Uhr so reichlich verabreicht, daß sie zu jeder Tag- und Nachtzeit fressen konnten. Das Futter bestand aus Hafer, Haferflocken und Zitrettenmilch (100 g Milch, 100 g Haferschleim, auf 1000 g 1 Zitrette) sowie zeitweise Mischfutter. Die Freßzeit der Tiere stimmt ungefähr mit ihren Bewegungsphasen überein. Obwohl die Bewegungsphasen nicht elektromagnetisch gemessen werden konnten, kamen wir durch zahlreiche Wägungen der Tiere und fortgesetzte laufende Beobachtungen zu demselben Ergebnis wie HOLMGREN. Um die später gruppenweise zu untersuchenden Tiere nicht unmittelbar vor dem Versuch durch eine neue Umstellung zu beeinflussen, wurden sie längere Zeit — mindestens 8 Tage vor dem Versuch — gruppenweise in einzelne Käfige aufgeteilt und auch während des Versuchs möglichst unter gleichen Bedingungen gehalten. Es wurde darauf gesehen, daß der Scherenschlag, durch den die Tiere getötet wurden, sehr rasch und für die Maus fast unbemerkt erfolgte. Die Zählung der Leukocyten des Blutes erfolgte nach einer etwas modifizierten Kólbchenmethode nach BÜRGER. In der Kammer wurden 100 mittlere Quadrate ausgezählt und der Mittelwert aus je 4 Tropfen berechnet, nachdem sich ergeben hatte, daß eine Zählung aus 20 Tropfen zu gleichen Ergebnissen führte. Milz und Darm wurden unmittelbar nach der Entnahme gewogen, formalinfixiert und nach der panoptischen Methode gefärbt. In vier verschiedenen Schnitten wurden je 10 Gesichtsfelder gezählt. Ebenso wurde das 1,5 cm unterhalb des Pylorus entnommene Duodenum untersucht.

Die für die Leukocyten der weißen Maus als normal angegebenen Zahlen [HIRSCHFELD (1897), GOODALL (1909), KABERSKE (1916), LEWY (1926), KLIENE-BERGER (1927), MEYER (1927), JAFFÉ (1931), SCHÄFER (1940)] weichen so stark voneinander ab, daß zunächst eine sorgfältige Nachprüfung erforderlich war.

Die von uns ermittelten Zahlen entsprechen sehr gut den von SCHÄFER angegebenen, der ein ähnlich großes Tiermaterial untersuchen konnte, während die übrigen Untersucher nur wenige Tiere untersuchten oder überhaupt keine Angaben über die Zahl der untersuchten Tiere machten. Der größere Teil der Tiere (Abb. 1) weist Zahlen zwischen 7000—8000 auf. Sehr hohe oder sehr niedrige Leukocytenzahlen sind, übereinstimmend mit KLIENEGER, JAFFÉ, KABERSKE, nicht als normal aufzufassen. Mit einer größeren Streuung in der Kurve war somit zu rechnen. Der methodische Fehler mußte deshalb so klein wie möglich gehalten werden. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet. Obwohl wir

wissen, daß die Methode der kleinsten Quadrate nach GAUS, mit der wir unsere Ergebnisse statistisch kontrollierten, im strengen statistischen Sinne nicht an-  
gängig ist, da sie den individuellen Faktor des einzelnen Tieres nicht erfassen kann, so glaubten wir trotzdem nicht auf sie verzichten zu können, zumal die im neueren amerikanischen Schrifttum häufig angewandte Differenzenanalyse für uns nicht verwendbar war. Da von vornherein absolute Werte nicht zu ermitteln waren, so erschien die Feststellung einer gleichbleibenden Tendenz der einzelnen Bewegungen mindestens für diese Untersuchungen ausreichend.

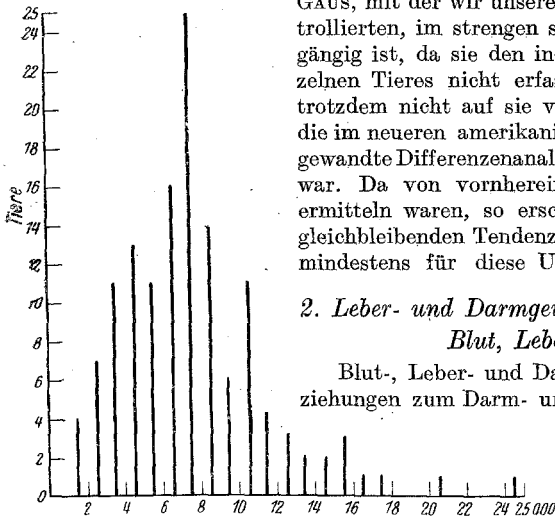


Abb. 1. Maus. Abfall in der Häufigkeit der Leukocytenwerte zwischen 7—8000 für 140 Tiere.

## 2. Leber- und Darmgewicht, Leukocytenwerte in Blut, Leber und Darm.

Blut-, Leber- und Darmleukocyten und ihre Beziehungen zum Darm- und Lebergewicht wurden zunächst in einem Vorversuch untersucht. Die aus einheitlicher Zucht stammenden jungen Mäuse ( $11,4 \pm 1,08$  Durchschnittsgewicht) konnten unter besonders günstigen gleichbleibenden

Bedingungen gehalten werden<sup>1</sup>. Die Kost bestand aus einem Gemisch von Lebertran (0,9), Hefe (0,50), Kleie (4,0), Kasein (0,60) und einem Zusatz von 4% des Gesamtgemisches der Kost einer Salzmischung nach MCCALLUM. Die Gesamtmenge betrug 8,0 Calorien aus Fett, 3,0 Calorien aus Eiweiß und 13,25 Calorien aus Kohlenhydraten. In 6stündlichen Abständen um 20, 2, 8 und 14 Uhr wurden die Tiere getötet, die Leukocyten des Herzblutes gezählt, Leber und Magen-Darm gewogen, nachdem bei einzelnen Tieren das Leergewicht des Magen-Darmes bestimmt worden war. Später wurde von weiteren Wägungen des Leergewichtes abgesehen. Die Gewichtsunterschiede des gefüllten Darmes in den einzelnen Zeitperioden unterschieden sich immer deutlich. In Übereinstimmung mit den von HOLMGREN durchgeführten Untersuchungen ergab sich, daß in keinem Augenblick der 24-Stunden-Periode des Tages der Darm leer ist. In den Abend- und Nachtstunden weist der Magen-Darm einen geringeren Füllungszustand auf. Einzelne Fragen wurden nicht näher untersucht, da es uns nicht wie bei HOLMGREN auf die Zeit des größten oder geringsten Füllungszustandes überhaupt ankam, sondern nur auf den Zusammenhang zwischen Füllungszustand und Leukocytenbewegungen in Darm, Leber und Milz (Abb. 2).

<sup>1</sup> Dieser Versuch liegt über 3 Jahre zurück.

Auch das Lebergewicht zeigt stärkere Schwankungen und weist um 14 Uhr einen Höhepunkt, zwischen 14 bis 20 Uhr eine abfallende Tendenz auf mit einem Tiefpunkt um 20 Uhr. Die Wahrscheinlichkeit, daß zwischen 20—2 Uhr eine Gewichtsschwankung nicht auftritt, ist statistisch berechnet 1:5.

Die kleineren Schwankungen in der Kurve zwischen 20 und 2 Uhr sind für sich allein betrachtet bedeutungslos, korrespondieren aber genau mit dem Gipfel der Leberleukocyten, dem Tiefpunkt der Darm- und Blutleukocyten, so daß ihnen wohl eine Bedeutung zukommt. Die Leukocyten des Blutes zeigen zwischen 2—20 Uhr — mit einer Unterbrechung zwischen 8—14 — eine aufsteigende, zwischen 20—2 Uhr eine absteigende Tendenz. Die Unterbrechung zwischen 8—14 Uhr — Abfall der Blutleukocyten — fällt auffallend mit dem Höhepunkt der Darmgewichte zusammen. Dies ist zunächst festzustellen. Bei den Darmleukocyten ist der rasche Anstieg zwischen 2—8 Uhr bemerkenswert. Zur gleichen Zeit steigt aber auch das Darmgewicht — Ausdruck des

Füllungszustandes — ebenso an. Der Gipfel der Lebergewichtskurve fällt eben mit dem der Leberleukocyten zusammen, während die Blut- und Darmleukocytenkurve ebenso wie die Darmgewichtskurve zur gleichen Zeit ihren Tiefpunkt erreicht. Die Beziehung zur Resorption scheint nicht so eindeutig zu sein, da beide Gipfel der Lebergewichte sowohl an einem Tief- wie an einem Höhepunkt der Darmgewichtskurve liegen. Die Gipfel entsprechen den von FORSGREN (1927, 1931, 1935) beim Kaninchen nachgewiesenen, in denen sich eine nicht aufhebbare

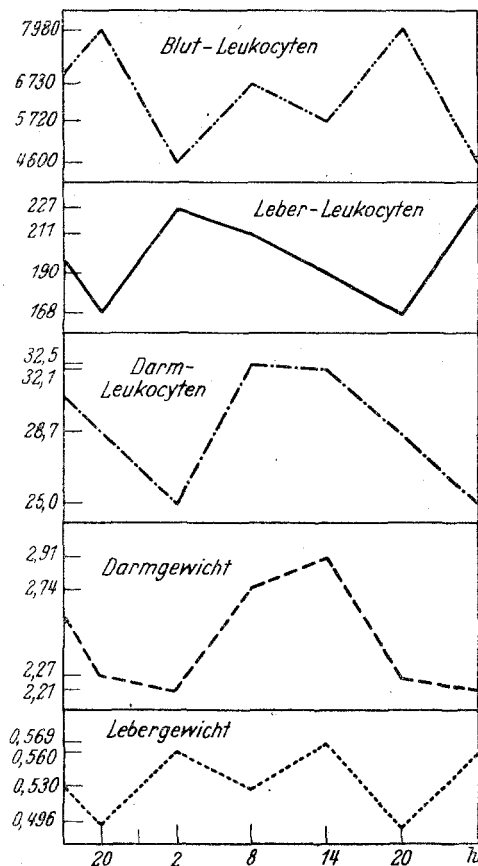


Abb. 2. Maus. Beziehung zwischen Darm- und Lebergewicht, Blut-, Leber- und Darmleukocyten in der 24-Stunden-Periode.

Rhythmik mit periodisch wechselnder Zu- und Abnahme des Glykogen-  
gehaltes ausdrückt, wobei der nächtliche Höhepunkt bei Nahrungs-  
entzug schwindet, der Höhepunkt der Tageskurve auch im Hunger-

zustand noch bestehen bleibt. Diese  
nicht umkehrbare oder aufhebbare  
Rhythmik der Leber, in zahlreichen  
Untersuchungen u. a. von ÄGREN,  
WIELANDER und JORPES (1931) be-  
stätigt, ist hier nicht näher zu be-  
rücksichtigen, da es nicht um die  
Leberrhythmik und ihre einzelnen  
Bedingungen geht, sondern nur um  
den Zusammenhang periodischer

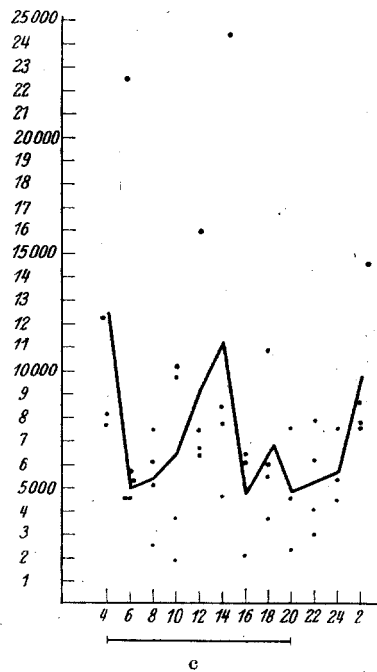
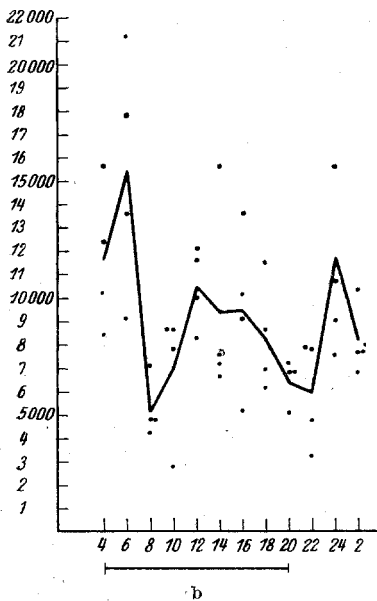
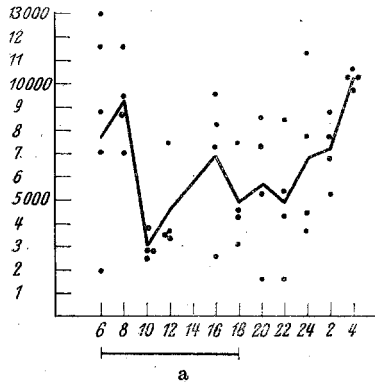


Abb. 3a—c. Maus. Blutleukocyten. a, b, c für je 48 Tiere in der 24-Stunden-Periode  
zu 3 verschiedenen Zeiten.

Schwankungen als Grundlage zur Beurteilung einzelner Zellbewegungen.  
Diese deuten sich bereits in diesem Vorversuch an, der die Blut- und  
Leberleukocyten in einer gegensinnigen Bewegung zeigt.

### 3. Einzelergebnisse. Blut-, Milz- und Darmleukocyten.

Die Mittelwerte der Blutleukocyten in drei unabhängig voneinander  
durchgeführten Versuchen von in 2stündlichem Abstand getöteten

Tieren fallen (Abb. 3) zwischen 8—10 Uhr stark ab, um bis 16 Uhr etwas langsamer anzusteigen. Ein etwas unregelmäßiger Abfall bis 20 Uhr, in allen Versuchen sich wiederholend, erreicht nicht den morgendlichen Tiefpunkt, während der nach 22 Uhr einsetzende Anstieg, ebenfalls in allen Versuchen deutlich, sehr regelmäßig einsetzt und bis in die frühen Morgenstunden anhält. Der Tiefpunkt der Periode liegt

bei 10 Uhr, der Höhepunkt bei 4 Uhr. Die stärkere Streuung der Einzelwerte ist nicht zu allen Zeiten gleich, sondern schwankt, manchmal so (Abb. 3), daß sie zu einzelnen Zeiten fester zu sein scheinen. Eine sichere Beziehung läßt sich nicht ermitteln. Die Differenzen im Kurvenverlauf, die, statistisch ausgewertet, unbedeutend sind, lassen sich in ihren einzelnen Bedingungen kaum erschließen. So wichtig sie für die Beurteilung rhythmischer Funktionen wären, so sind sie für den Zusammenhang hier weniger bedeutsam, da es zunächst nur

auf gleichbleibende oder grundsätzlich abweichende Tendenzen der Kurve ankommt. Diese gleichbleibende Tendenz bleibt aber gewahrt. Der steile Abfall in den frühen Vormittagsstunden, der nach dem rasch erreichten Tiefpunkt ziemlich gleichmäßige Anstieg, der in der Tageskurve sich nur unbedeutend verschiebt und bis in die späten Nachmittagsstunden anhält — ähnlich wie der durch zahlreiche Untersuchungen bestätigte Anstieg der menschlichen Blutleukocyten um dieselbe Zeit (REINERT) — wird in allen Kurven ebenso deutlich wie der um die Tageswende regelmäßig wieder einsetzende Anstieg. Die anscheinend selbständige rhythmische Leukocytenbewegung erscheint in einer anderen Bedeutung, wenn die Darmgewichte (Abb. 4 a, b) berücksichtigt werden. Die aus früheren Versuchen [H. KLEIN und H. GEISEL (1947)] für die Beurteilung periodisch auftretender Funktionen

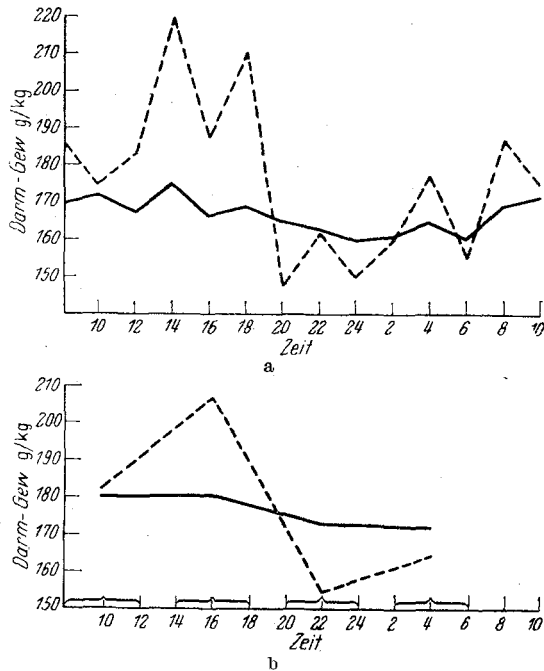


Abb. 4 a u. b. Maus. Milzleukocyten. a u. b für je 48 Tiere in der 24-Stunden-Periode zu 3 verschiedenen Versuchszeiten.

aufschlußreiche Darmgewichtskurve wird hier besonders wichtig. Die 2- und 6stündlich zusammengefaßten Gewichte weisen in ihren Gipfel- und Tiefpunkten, verglichen mit denen der Blutleukocyten, darauf hin, daß zunehmendem Darmgewicht abfallende Leukocyten, ansteigenden Blutleukocyten aber abfallende Darmgewichte entsprechen. Der Füllungszustand ist weitgehend, aber nicht vollständig unter äußeren Einflüssen verschiebbar. Eine Grenze bilden lediglich die Freßzeiten der Tiere, die sich nicht willkürlich verschieben lassen. Selbst Tiere nach kürzerer oder längerer Hungerzeit halten gewisse Freßzeiten ein. So ist daran zu denken, daß durch die periodischen Freßzeiten und die ihnen folgenden periodischen Schwankungen rhythmische Funktionen vorgetäuscht werden<sup>1</sup>. Denn eine Vor- oder Rückverlegung der Füllungszeiten des Darmes bedeutet zugleich eine entsprechende Verschiebung in der Bewegung der Leukocyten, nicht nur der des Blutes und der Leber, bei denen die Bewegung gegensinnig verläuft, sondern auch der Milz, die überraschenderweise, im Gegensatz zur Leber, weitgehend in ihren leukocyitären Bewegungen denen des Blutes parallel geschaltet ist. Auch die Kurve der Milzleukocyten (Abb. 5) fällt ähnlich wie die der Blutleukocyten in den Vormittagsstunden von 8—12 Uhr zum Tiefpunkt der Tagesperiode ab. Der nachmittags einsetzende Anstieg, ungefähr bis 18 Uhr anhaltend, ist nicht so ausgesprochen wie der gleichzeitige Anstieg der Blutleukocyten (Abb. 5b), erscheint leichter verschiebbar (Abb. 5c) und auf zusätzliche Faktoren empfindlicher anzusprechen oder, noch näher liegend, etwa bei Tieren, die unregelmäßiger fressen (Abb. 5c), noch deutlicher dem Wechsel des Füllungszustandes des Darmes zu entsprechen. Nach dem labileren Gipfel gegen 18 Uhr — dem Gipfel vor der dunklen Periode — folgen eine kurze Zeit niedrige Werte, bis der regelmäßige Anstieg in den Nacht- und frühen Tagesstunden einsetzt. Auch hier streuen die Einzelwerte um bestimmte Stunden stärker, ähnlich wie die der Blutleukocyten, ohne ihnen aber genau zu entsprechen. In den frühen Vormittagsstunden ist die Streuung stärker (Abb. 5 a, b), wenigstens bei gleichmäßig fressenden Tieren, während die Streuung der Einzelwerte allgemein unregelmäßiger zu sein scheint, wenn der Kurvenverlauf ebenfalls stärkere Schwankungen erkennen läßt (Abb. 5c).

In Versuchen mit größeren Mengen nicht immer gleichaltriger und oft ungleicher Tiere — schon im Gewicht ergeben sich stärkere Schwankungen — ist in den verschiedenen Versuchsgruppen eine Punkt für Punkt sich entsprechende Kurve der Leukocyten nicht zu erwarten. Die Voraussetzungen sind einfach nicht gegeben, da,

<sup>1</sup> Einzelne Punkte in unseren Kurven — etwa die Kurve c der Abb. 3, 4 und 6 beruhen darauf, daß an diesem sehr heißen Tage die Freßzeiten teilweise andere waren, teilweise die Freßlust der Tiere merkbar herabgesetzt war.

wie bereits gesagt, nicht nur der methodische Fehler, sondern noch mehr der unberechenbare individuelle Faktor in den Kurven als Differenz auftritt. So sehr dies zu berücksichtigen ist, so deutlich wird aber auch, daß Blut- und Milzleukocyten in ihren Bewegungen mit dem Füllungszustand des Darmes weitgehend parallel gehen.

Dies zeigen auch die Bewegungen der Darmleukocyten. Die Kurve der Darmleukocyten läuft der Kurve der Milz- und Blutleukocyten entgegengesetzt. Zwischen 2—4 Uhr ein langsamer Anstieg, der zwischen 8—12 Uhr rasch zunimmt und bis 16 Uhr anhält (Abb. 6a), kennzeichnend für den 1. Versuch, ähnlich auch im 2., in dem lediglich die Streuung der Einzelwerte in den Vormittagsstunden stärker ist. Selbst im dritten Versuch bleibt dieser Anstieg auch bei größeren Abweichun-

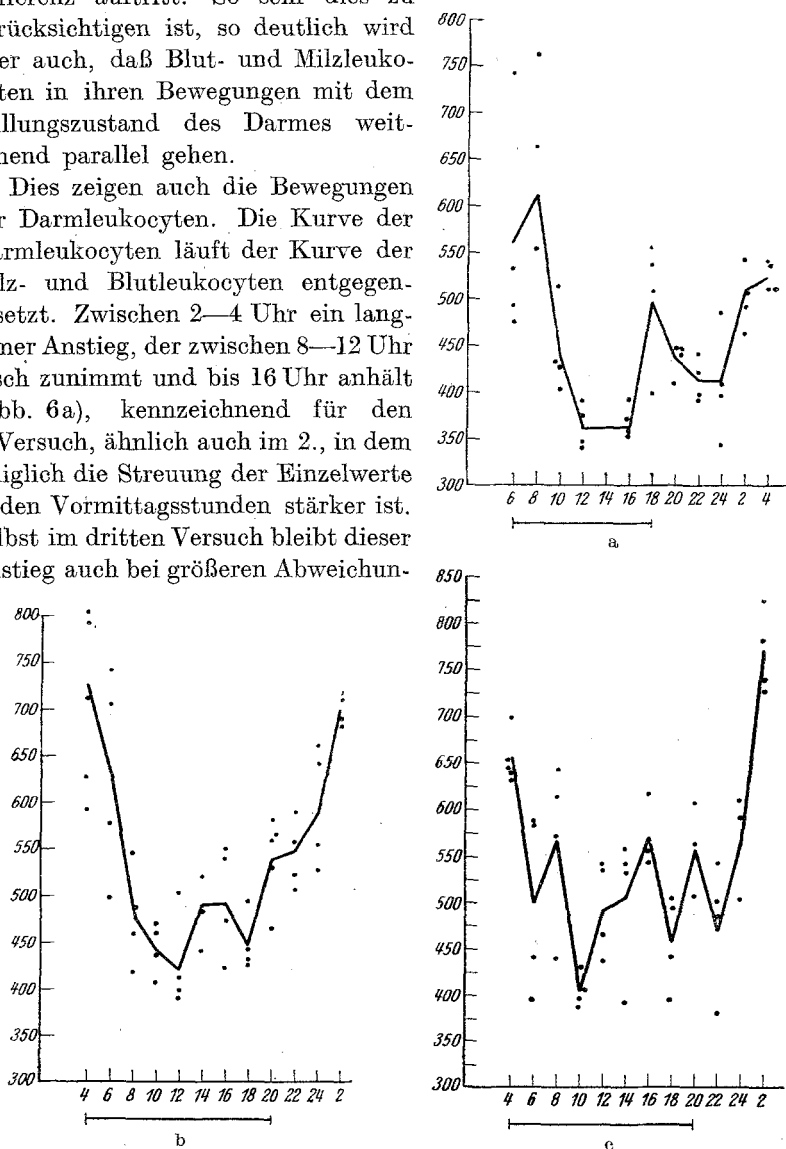


Abb. 5a—c. Maus. Darmgewichte. a in 2ständlicher, b in 6ständlicher Zusammenfassung der Mittelwerte bei Berechnung der absoluten Gewichte ..... zu den relativen Gewichten ———.

gen in der Blut- und Milzkurve bestehen. Der Gipfel verschiebt sich lediglich entsprechend der in der Tagesperiode verschobenen

Freizeit. Nach dem Gipfel um 16 Uhr tritt ein nicht immer gleichmäßiger Abfall ein, nur durch eine um die Tageswende bedingte Schwankung unterbrochen (Abb. 6 a, b), die im letzten Versuch (Abb. 6c) nicht auftritt. Auch hier ist die Streuung in einzelnen Stunden größer,

aber ähnlich wie bei den Blut- und Milzleukocyten nicht so regelmäßig, daß ihre Bedeutung leicht einzusehen wäre. Die statistisch gesicherten Mittelwerte ergeben eine sichere Differenz der Gipfel- und Tiefpunkte aller Kurven. Auch hier könnte die Streuung der Einzelwerte durch die ungleichartigen Tiere bedingt sein. Wesentlicher als diese bei allen periodischen Untersuchungen auftretenden Streuungen ist die in allen Kurven deutliche

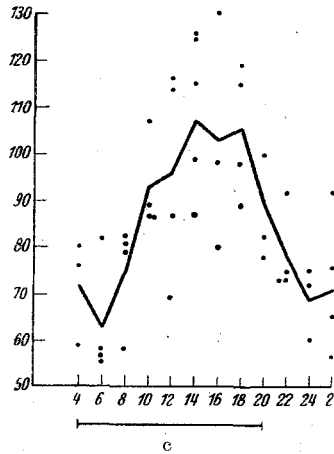
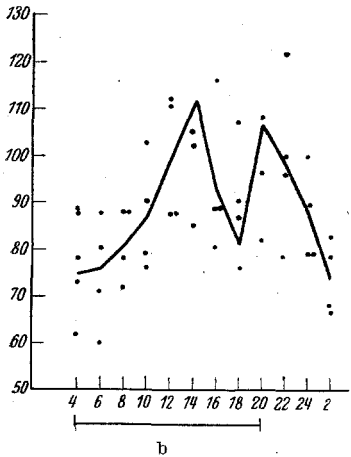
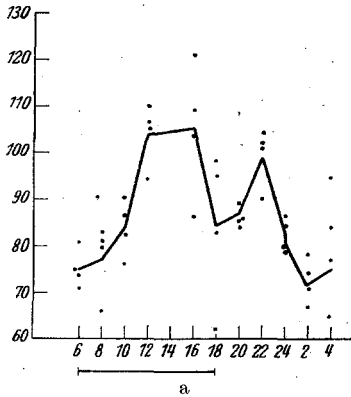


Abb. 6a—c. Maus. Darmleukocyten. a, b, c für je 48 Tiere in der 24-Stunden-Periode zu 3 verschiedenen Versuchszeiten.

Tendenz gleichmäßiger Bewegungen in der Tagesperiode der Leukocyten, in der die Blut- und Milzleukocyten gleichsinnig, die Darmleukocyten gegensinnig verlaufen.

#### 4. Lebergewicht, Zellgrößen der Leber und Darmgewicht.

In weiteren Untersuchungen, die sich eingehender mit dem histologischen Bild der Leber in der 24-Stunden-Periode befaßten<sup>1</sup>, ergaben

<sup>1</sup> Die Untersuchungen werden gemeinsam mit E. v. LÜTTICHAU ausführlicher dargestellt.

sich, ähnlich wie es FORSGREN für Glykogen und Galle, HOLMGREN für die Wanderung des Fettes nachweisen konnte, deutliche Beziehungen zwischen interstitiellen und periportalen Zellen, Zu- und Abnahme der Rundzellenknötchen und dem periodischen Wechsel der Lebergewichte. In der Absicht, diese Ergebnisse sicherer zu erfassen, versuchten wir die Frage zu beantworten, ob bei zunehmendem Lebergewicht auch die Leberzellen größer werden. Falls ein periodischer Wechsel hier vorkommt, so wäre dieser, wenn er mit den Darmgewichtsschwankungen parallel geht, auch für die periodischen Schwankungen der Blut- und Darmleukocyten bedeutungsvoll.

Zur Kontrolle des für die 24-Stunden-Periode ermittelten Lebergewichtes wurden bei 165 Tieren die Zellgröße der Leber und Nebennierenrinde bestimmt. Nach Durchsicht verschiedener Methoden der Kernmessungen [JACOBY (1925), WERMEL (1932)] wurde die von J. BENOTT (1942) angewandte Methode benutzt, durch die das mittlere Zellvolumen bestimmt wird. Die Gesamtzahl der in einem Schnitt bei immer gleichbleibender Schnittdicke vorhandenen Kerne (Nt) wird durch ganze Kerne (Ne) und Teilkerne bestimmt. Die Teilkerne setzen sich in einem Präparat aus den in der oberen (Ns) oder in der unteren (Ni) Ebene geschnittenen Kernen zusammen. Die gesamte Kernzahl (Nd), berechnet nach

$$(I) \quad Nt \begin{cases} \text{ganze Kerne (Ne)} \\ \text{Teilkerne} \begin{cases} \text{der Oberfläche (Ns)} \\ \text{der Unterfläche (Ni)} \end{cases} \end{cases}$$

ergibt die Formel

$$(II) \quad Nd = Nt = \left( \frac{Ns + Ni}{2} \right)$$

aus der sich der Quotient für das mittlere Zellvolumen berechnen läßt. Für die endokrinen Zellen nimmt J. BENOTT eine unmittelbare Beziehung zwischen Zellgröße und Zelltätigkeit an. Diese Frage bleibt hier unberücksichtigt, ebenso manche technischen Einzelheiten, die bei der oft nicht genau festzustellenden Schnittdicke zu berücksichtigen sind. Für jedes Präparat wurde der Mittelwert aus 10 Blickfeldern berechnet. Als Beispiel der Berechnung eine Übersicht über 4 Tiere (s. Tabelle 1).

Zwischen Lebergewicht und mittlerer Zellgröße der Leber bestehen eindeutige Beziehungen (Abb. 7 a, b). Zwischen 8—12 Uhr, entsprechend dem Abfall der Lebergewichte, ein ähnlicher Abfall der Zellgrößen, dem zwischen 12—14 Uhr ein kurzer Anstieg folgt. Nach 14 Uhr, über die Nachmittagsperiode gleichbleibend, ein zunächst stärkerer Abfall der Lebergewichte, dem die Zellgrößen bis in die beginnende Nachtperiode etwas langsamer folgen. Ein kurzer Anstieg um Mitternacht ist nicht so eindeutig wie der am Nachmittag einsetzende. Der Abfall zwischen 24 und 5 Uhr ist in diesen Versuchen sehr deutlich, in anderen Versuchen, in denen die Lebergewichte nicht so stark abfallen, tritt er weniger eindrucksvoll auf. Sowohl in diesen wie in anderen Versuchen war aber immer der Zusammenhang mit den

Tabelle 1. *Maus. Berechnung des Zellvolumens von 4 Tieren für die Zeit 8 Uhr.*

Nr.	Tötung um Uhr	Anzahl der Kerne in 10 Blickfeldern										Mitt- lere Kern- zahl	Mitt- leres Zellvo- lumen
84	10	$16 \frac{7}{2}$	$19 \frac{6}{2}$	$17 \frac{7}{2}$	$22 \frac{5}{2}$	$19 \frac{3}{2}$	$18 \frac{10}{2}$	$22 \frac{3}{2}$	$25 \frac{4}{2}$	$23 \frac{2}{2}$	$20 \frac{6}{2}$	22,65	48
		19,5	22	20,5	24,5	20,5	23	23,5	26	24	23		
85	10 <sup>10</sup>	$7 \frac{6}{2}$	$14 \frac{15}{2}$	$16 \frac{15}{2}$	$13 \frac{9}{2}$	$15 \frac{5}{2}$	$14 \frac{9}{2}$	$10 \frac{13}{2}$	$17 \frac{17}{2}$	$13 \frac{7}{2}$	$23 \frac{3}{2}$	18,55	59
		10	21,5	23,5	17,5	17,5	18,5	16,5	18,5	17,5	24,5		
86	10 <sup>15</sup>	$10 \frac{12}{2}$	$15 \frac{18}{2}$	$18 \frac{8}{2} \frac{1}{4}$	$18 \frac{8}{2}$	$12 \frac{13}{2}$	$11 \frac{7}{2}$	$12 \frac{21}{2}$	$16 \frac{13}{2}$	$10 \frac{13}{2} \frac{1}{4}$	$9 \frac{13}{2}$	19,4	57
		16	24	22,25	22	18,5	14,5	22,5	22,5	16,75	15,5		
87	10 <sup>20</sup>	$25 \frac{8}{2}$	$17 \frac{5}{2}$	$14 \frac{4}{2}$	$12 \frac{1}{2}$	$18 \frac{1}{2}$	$22 \frac{2}{2}$	$18 \frac{2}{2}$	$15 \frac{8}{2}$	$21 \frac{2}{2}$	$18 \frac{1}{2}$	20,15	54
		29	19,5	16	16,5	18,5	23	19,5	19	22	18,5		

wechselnden Lebergewichten zu erkennen, wenn auch die Differenz zwischen stärker abfallender Zellgröße und weniger stark absinkendem Lebergewicht nicht zu übersehen ist. Zwischen Lebergewicht und mittlerer Zellgröße der Leber bleibt aber eine gleichlaufende Kurve. Zu einzelnen Zeiten ist die Zunahme des mittleren Zellvolumens nicht so deutlich wie der Anstieg der Lebergewichte, die in den frühen Morgen- und frühen Nachmittagsstunden höher liegen als das mittlere Zellvolumen. Die grundsätzliche Tendenz, gleichlaufend zu erscheinen, bei allen rhythmischen Funktionen wiederkehrend, wird auch hier deutlich, obwohl die Kurve etwas flacher verläuft (Abb. 7a). Diese mehr gleichbleibende Kurve ist für die weiße Maus charakteristischer. Für die Ratte (Abb. 7 c, d) — um den periodischen Wechsel deutlicher zu machen — ergibt sich eine etwas andere, im Typus aber gleichartige Bewegung der Zellgrößen zu den Lebergewichten. Auch hier ist der Anstieg der Lebergewichte zwischen 12 und 14 Uhr stärker als die Zunahme der Zellgrößen. Die Lebergewichte liegen in den frühen Morgenstunden immer höher als die Zellgrößen. Zu dieser Zeit nimmt die Zahl der Leberleukocyten bereits langsam ab. Der Gipfel in der Lebergewichtskurve der Maus nach der Mittagswende wird hier nicht so ausgeprägt. In der 2stündlichen Zusammenfassung fallen die Lebergewichte und die Zellgrößen einschließlich aller Streuwerte bis 21 Uhr ab (Abb. 7), um dann, fast ununterbrochen, bis in die frühen Morgenstunden anzusteigen. Die Tief- und Gipfelpunkte in diesem

Abschnitt der Periode lassen sich regelmäßig statistisch sichern. Die Zunahme in der dunklen Periode ist beachtlich und dürfte weitgehend mit der periodischen Phase der Glykogenanreicherung zusammenfallen.

### Besprechung.

Die hier nachgewiesenen periodischen Schwankungen der Leukocyten sind deshalb schwierig zu bewerten, weil die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Zahl der Leukocyten innerer Organe in ihren Ergebnissen recht widerspruchsvoll sind und periodische Schwankungen kaum berücksichtigen. Dies gilt nicht nur für die Leukocyten. Auch die Zahl der Erythrocyten der Organe ist nicht, wie lange angenommen wurde (L. v. LESSER, C. SCHMIDT, COHNSTEIN und ZUNTZ, BÜRKER, RUEF), immer gleichbleibend, sondern unterliegt ähnlichen rhythmischen Schwankungen wie die der Leukocyten [ENGSTRÖM, HOLMGREN und WOHLSFART (1938)].

Während aber für die Erythrocyten leichter einzusehen ist, daß ihre relative Zunahme in den inneren Organen mit Perioden erhöhter Tätigkeit des Organs zusammenhängen kann, so liegt dieser Zusammenhang bei den Leukocyten nicht so nahe. Die gegenseitigen Beziehungen sind hier nicht einfach. Soweit bisher nur die Verschiebungs- (GRÄFF) oder Verteilungsleukocytose (V. SCHILLING) berücksichtigt wurde, dürften die sich teilweise widersprechenden Ergebnisse darauf beruhen, daß fast ausschließlich nur die Leukocyten eines Organs untersucht wurden. Ob in den Zeiten erhöhter Tätigkeit des Darmes die Leukocyten in der

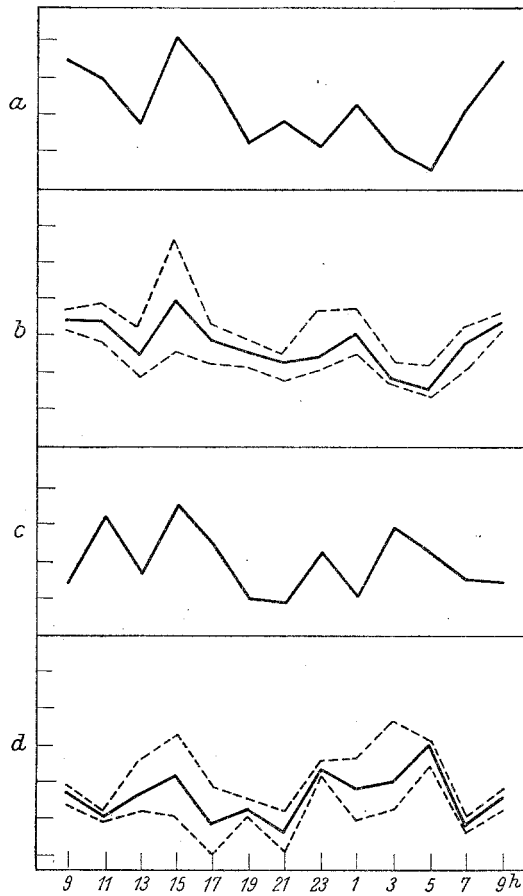


Abb. 7a—d. Maus, Ratte. Beziehung zwischen Lebergewicht (a, c) und mittlerer Leberzellgröße (b, d).

Darmwand und in den Darmgefäßen zunehmen, steht nicht einmal so fest, wie allgemein angenommen zu werden scheint. HOFMEISTER und POHL (1935) stellten in den Venen der Darmwand höhere Leukocytenzahlen als in den Arterien fest. Manche Widersprüche im Schrifttum lassen sich kaum erklären. So fanden GOLDSCHIEDER und JACOB im peripheren Blut auch bei allgemeiner Leukocytose oder Leukopenie höhere Leukocytenwerte als in den Organen, umgekehrt RUEF (1922) in den inneren Organen höhere Leukocytenwerte als im peripheren Blut. Die Widersprüche dürften teilweise auf der unterschiedlichen und nicht immer exakten Methodik beruhen, teilweise berücksichtigen sie vorwiegend die Zellen innerhalb der Gefäße, die, wie RÖSSLE (1930) für die Leber gezeigt hat, eine pathologische Leukocytose zeigen können, obwohl im Organ selbst keine entsprechende Reaktion vorliegt. Eindeutige Unterschiede ergeben sich, wenn die Leukocyten des Organs, nicht die der Gefäße berücksichtigt werden. So finden SCHWENKENBECHER und SIEGEL (1908) in Milz und Leber die Leukocyten reichlicher als in den Capillaren anderer Organe, BECKER im Capillarblut des Milzparenchyms auffallenderweise höhere Leukocytenwerte als im Blut der Milzvenen. HINO sah — in sehr ausführlichen Untersuchungen, allerdings in Abstrichen der Organe, die, wie wir erfahren haben, nur zu zweifelhaften Ergebnissen führen — geringere Leukocyten in der Leber als im peripheren Blut und im Gegensatz zu HOFMEISTER, POHL und RUEF in den Venen des Darmes auch in Zeiten erhöhter Tätigkeit die Leukocyten vermindert. In allen inneren Organen, so glaubt er schließen zu können, sind die Leukocytenzahlen geringer als im peripheren Blut. Ein Unterschied zwischen Venen und Arterien der Darmwand besteht nicht, im Gegensatz zu GOODALL (1909), SCHWENKENBECHER und SIEGEL (1908). Die Ursache sieht er im besonderen anatomischen Bau des Capillargebietes innerer Organe, im hier niedrigeren Blutdruck und in der geringeren Geschwindigkeit des Blutes im Capillargebiet. Dies träfe natürlich auch für die peripheren Capillaren zu. Ebenso wäre einzuwenden, daß die Leukocyten nicht nur infolge ihres niedrigeren spezifischen Gewichtes in der Randzone des Blutstromes liegen. Auch dürfte die Klebrigkeit der Leukocyten nicht allein ausschlaggebend sein. Diese scheint nicht nur von der Strömungsgeschwindigkeit oder der Gefäßwand abhängig, sondern eine selbständige Funktion zu sein, die, wie v. PHILIPPSBORN zeigte, ebenfalls einer gewissen Rhythmik unterliegt, auf allgemeine Reize rasch anzusprechen fähig ist, unter normalen Bedingungen aber immer gleich bleibt. Es wäre denkbar, daß auch die Organleukocyten den überraschend schnellen reaktiven Wechsel in der Klebrigkeit, wie er nach verschiedenen Reizen auftritt, mitmachen und gleichzeitig in den Organen, etwa der Leber, in ihrer Zahl schwanken. Nicht nur für die Bedeutung der periodischen

Funktion der Organe, auch für andere, etwa allergische Reaktionen, ergeben sich manche Hinweise. So widerspruchsvoll die Ergebnisse sind, so berechtigt ist die Feststellung, die HINO für die Verschiebungsleukocytose getroffen hat, indem er für Milz, Leber und Niere eine gemeinsame Ursache annimmt. Ob diese, wie er meint, auch eine lokale ist, sei dahingestellt. Dieser gemeinsame Faktor, der die Bewegungen der Leukocyten in Darm, Milz und Leber bestimmt, dürfte, so schwer er auch zu erfassen ist, wenigstens diese Organe gleichmäßig beherrschen. Die Annahme eines die Leukocyten regulierenden Zentrums im Zwischenhirn würde das Problem aber nur verschieben, ähnlich wie es E. F. MÜLLER bereits getan hat, indem er eine splanchno-periphere vorwiegend vegetative Regulation annahm. Schon die Überschneidung dieser periodischen Funktion mit der Rhythmik der Mitosen deckt weitere Beziehungen auf. Die pathologische Anatomie hat hierzu kaum einen Beitrag gebracht, abgesehen von GRÄFF (1921), der die Leukocyten im Gefäßquerschnitt, vor allem der Leber, zählte und mit den kurz vor dem Tode bestimmten Leukocyten des peripheren Blutes verglich. Die starken Leukocytenschwankungen innerhalb histologisch nicht veränderter Organe, wesentliche Unterschiede in Leber, Milz und Niere gegenüber dem peripheren Blut, sind wohl bemerkenswert, aber in der Bewertung, wenigstens bei GRÄFF, recht zweifelhaft, mindestens kaum allgemein gültig, da agonale Schwankungen im peripheren Blut und in den Organen leicht denkbar sind. GRÄFF will auch während der Verdauung die Leukocyten der Leber gleichbleibend gefunden haben und lehnt daher eine chemotaktische Wirkung ab. Der Zusammenhang mit der Funktionssteigerung ist nicht so einfach, wie HEINZ oder auch RUEF annehmen. Das Capillarblut des Herzens (GRÄFF, HINO) zeigt übereinstimmend keine höheren Leukocytenwerte als die Capillaren anderer Gebiete. Hier dürfte der Wert der Untersuchungen von GRÄFF besonders wichtig sein, denn gerade im agonalen Herzen wären höhere Leukocytenwerte eher zu erwarten. Wenn festgestellt wurde, daß bei gesteigerter Funktion die Leukocyten sich in einem Organ nicht vermehren, so dürfte dies, wenigstens allgemein aufgefaßt, kaum zutreffen. Nicht entzündliche und in ihrer Entwicklung unklare teilweise leukocytäre Zellherde der Leber, die besonders bei plötzlichen Todesfällen, nicht nur bei fraglichem Thymustod, vorkommen, dürften kaum anders als natürlich vorkommende Zellanhäufungen, vielleicht, wenn sie besonders stark sind, als Ausdruck eines Periodengipfels zu erklären sein. Für eine Entwicklung unter besonderen toxischen Bedingungen, FAHR (1921) erinnerte in anderem Zusammenhang an diese Möglichkeit, fehlt meist jeder faßbare Anhaltspunkt. So sehr sie auch wechseln und so schwierig die individuelle Reaktion des Einzeltieres bei gruppenweisen experimentellen Untersuchungen

abzugrenzen ist — allein für die Leber der weißen Maus wurden in diesem Zusammenhang über 400 Tiere gruppenweise untersucht — so gleichartig erscheinen sie in allen Zeiten der Tagesperiode und so deutlich ist ihr Zusammenhang mit den Leukocytenbewegungen und den wechselnden Darmgewichten. Eine unmittelbare Abhängigkeit bedeutet dies noch nicht. Eine direkte Beziehung zwischen Darm und Leber besteht über den Lymphweg bekanntlich nicht. Unter krankhaften Bedingungen — Einstrom von Toxinen auf dem Blutweg — ist der umgekehrte Weg besser zu erkennen. Die periodisch deutlicher werdende Parallele zwischen Leukocytose der Lebercapillaren und Leukocytenwanderungen in das periportale Gewebe ohne entzündliche Reaktion, auf die KETTLER in ähnlichem Zusammenhang hinwies, ist nicht zu verkennen. Die Gipfelpunkte der Periode gehen zwar nicht in entzündungsartige Formen über, scheinen aber in der Tagesperiode mindestens formal diese Grenze zu erreichen, die experimentell leichter zu ziehen ist als in zufälligen Beobachtungen. So ist es verständlich, daß KETTLER, wenn er die Verteilungsleukocytose berücksichtigt, fast ausschließlich an eine unter besonderen Bedingungen auftretende Reaktion denkt, ähnlich wie BÜNGELER (1928), der beim Kaninchen nach Reizungen mit Serumglobulin eine Leberleukocytose nach peripherem Leukocytenabsturz — infolge gestörter splanchno-peripherer Steuerung im Sinne E. F. MÜLLERS, wie er annimmt — erzeugte. Diese Beziehungen sind experimentell einfacher zu übersehen, während bei plötzlichen Todesfällen, etwa durch Unglücksfälle, einzelne für die Organbeurteilung wichtige Verhältnisse kaum beurteilbar sind. Dies dürfte auch für die Untersuchungen GRÄFFS zutreffen.

Obwohl die aufgezeigten Bewegungen der Leukocyten nicht direkt im Widerspruch zu der von E. F. MÜLLER vertretenen vegetativen Steuerung stehen, so ist doch wenig gewonnen, wenn die Periode einfach als sympathische Kurve aufgefaßt wird, abgesehen von der Tatsache, daß der Zusammenhang mit anderen periodischen Funktionen zu Fragen führt, die nicht mit diesem einfachen Schema zu beantworten sind. Manche Widersprüche, auf die teilweise hingewiesen wurde, ergeben sich aus der fast zwangshaften Vorstellung eines Gleichgewichtes zwischen peripherem und zentralem Blut. Dies ist aber kaum zu begründen. Es sind immer mehrere gleichzeitig ablaufende Perioden zu vergleichen, die sich nicht in festen Zahlenwerten bestimmen lassen, sondern nur mit den vergleichbaren Zahlen anderer periodischer Funktionen zu bewerten sind. Auch wenn nichtidentische, sondern nur ähnliche periodische Funktionen als rhythmische bezeichnet werden, so dürften diese, eingeschlossen in oft unabsehbare Zusammenhänge, kaum sicher zu bestimmen sein. Den in zwei wellenförmigen Bewegungen ablaufenden Perioden der Blutleukocyten

gehen die Leukocyten der Milz parallel. Sind die Blutleukocyten überhaupt niedrig, so sind es auch die Milzleukocyten. Die gleichmäßige Bewegung aber bleibt erhalten. Ebenso bleibt auch bei allgemein niedrigen Blut- und Milzleukocyten der Anstieg der Leukocyten der Darmwand bei zunehmenden Darmgewichten erhalten. Das ist, wenn man will, ein Rhythmus, der schließlich nur einen gegenseitigen Zusammenhang ausdrückt, aber nichts über seine Bedingungen sagt. Diese lassen sich auch experimentell nur innerhalb gewisser Grenzen erfassen. So wichtig es ist, diese Grenzen zunächst zu bestimmen, so dunkel bleiben vorläufig noch die Zusammenhänge. Die eigenständige Rhythmik der Leber ist durch so zahlreiche Versuche bestätigt, daß sie kaum anzuzweifeln ist. Wenn auf Zusammenhänge hingewiesen wird, die sich als periodische Bewegungen der Leukocyten der Leber und ihrer Zellgrößen mit den wechselnden Darmgewichten ergaben, so bedeutet das keinen Einwand, sondern lediglich den Hinweis, daß diese für die rhythmische Funktion der Leber nicht unbedeutend sein dürften. So erscheint es fraglich, ob im periodischen Wechsel der Leberzellvolumina eine selbständige rhythmische Funktion sich ausdrückt, obwohl P. NICOLAY (1940), der mit einer uns unbekannten Methode die Kerngrößen der Leber bestimmte, zu ähnlichen Ergebnissen kam. Die größten Kernvolumina fand er immer gegen 14 Uhr, bei hungernden Tieren ebenso regelmäßig wie bei Tieren, die zu verschiedenen Tageszeiten gefüttert wurden. Die pathogenetische Bedeutung dieser periodischen Funktion — ähnlich auch der anderen hier erwähnten — wird deutlich, wenn berücksichtigt wird, daß durch gewisse toxische Substanzen die Kerngrößen der Leberzellen zu verändern sind. Die gestörte rhythmische Funktion könnte ein wichtiger pathogenetischer Faktor sein.

#### *Zusammenfassung.*

Zur Feststellung periodischer Schwankungen der Leukocyten in Blut, Leber, Milz und Darm wurden (abgesehen von 200 weiteren nicht ausschließlich zu diesen Versuchen eingesetzten) 160 unter gleichartigen Bedingungen gehaltene weiße Mäuse gruppenweise zu je 4 in 2stündlichen Abständen der 24-Stunden-Periode des Tages untersucht. Die Leukocytenwerte der weißen Maus bewegen sich innerhalb weiterer Grenzen als die des Menschen. Die Mehrzahl zeigt Zahlen zwischen 7000—8000. Bis 4000 nach unten und 11000 nach oben erfolgt in der Häufigkeit ein ungefähr gleichmäßiger Abfall. In der 24-Stunden-Periode liegen die Leukocytenzahlen des Blutes während des Tages niedriger als in der Nacht. Der nächtliche Anstieg geht bis in die frühen Tagesstunden und fällt in der Vormittagsperiode rasch zum Tiefpunkt ab. Der Tiefpunkt der Milzleukocyten liegt in der

24-Stunden-Periode etwas hinter dem Tiefpunkt der Blutleukocyten, der Gipfelpunkt wird entsprechend der periodischen Funktion der Kurve etwas vor dem Gipfelpunkt der Blutleukocyten erreicht. Die Kurven der Blut- und Milzleukocyten gehen annähernd parallel im Gegensatz zur Kurve der Darmleukocyten, die fast umgekehrt verläuft und in der Zeit zwischen 12—16 Uhr ihren Gipfelpunkt erreicht, in der Zeit zwischen 2—6 Uhr aber niedrig ist. Die Kurve der Leberleukocyten entspricht weder der Kurve der Blut- noch der Kurve der Darmleukocyten. Der Gipfelpunkt der Leberleukocyten entspricht einerseits dem Gipfelpunkt der Lebergewichte, andererseits dem Gipfelpunkt der Blutleukocyten. Die Leberleukocytenzahlen verlaufen aber nur teilweise parallel mit dem Lebergewicht, während die Zellgrößen der Leber diese Parallele strenger einhalten. Den fallenden Blut- und Milzleukocyten entsprechen in der 24-Stunden-Periode ansteigende Darmgewichte. Die abfallende Kurve der Darmleukocyten liegt entgegengesetzt dem in der Kurve ansteigenden Darmgewicht. Der Ablauf der Blut-, Milz- und Darmleukocyten läßt im Tag- und Nachtwechsel trotz hoher Streuung der Einzelwerte eine regelmäßige wellenförmige 12stündliche Schwankung erkennen. Für die Blut- und Milzleukocyten eine flache Welle in der Tagesperiode, eine höhere in der Nachtperiode. Dieser entgegengesetzt ist die Welle der Darmleukocyten, die, in den ersten Stunden des Tages beginnend und bis in die Abendstunden reichend, am Tag höher und in der Nacht flacher ist. Form und Zeitdauer der Wellen können wechseln, ihre Lage in der 24-Stunden-Periode nicht. Der periodische Wechsel der Leberzellgrößen entspricht in allen Abschnitten der Kurve dem periodischen Wechsel der Darmgewichte.

### Literatur.

Zusammenfassung des älteren Schrifttums bei COHNSTEIN u. ZUNTZ: Pflügers Arch. **42**, 303 (1885). — ICHIRO HINO: Virchows Arch. **256**, 30 (1925). — JORES, A.: Erg. inn. Med. **48**, 574 (1935).

ÄGREN, WIELANDER and JORPES: Biochem. J. (Brit.) **25** (1931). — BECKER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 17 (1901). — BENOIT, J.: C. r. Soc. Biol. **15/16** (1942). — BERGLER, F.: Inaug.-Diss. Heidelberg 1948. — BÜNGELER, W.: Virchows Arch. **270**, 1, 117 (1928). — DAS GUPTA: Ref. Kongr.zbl. inn. Med. **102**, 131 (1940). — DOAN, C. J. and L. G. ZERFAS: J. exper. Med. (Am.) **92**, 740 (1934). — ENGSTRÖM, HOLMGREEN u. WOHLFART: Anat. Anz. **86** (1938). — FORSGREEN, E.: Z. Zellforsch. usw. **6** (1928). — Acta med. scand. (Schwd.) **70** (1929). — GEISEL, H.: Diss. Heidelberg 1947. — GOODALL: J. Path. a. Bacter. **14** (1909). — GRAEFF, S.: Berl. klin. Wschr. **1921 I**, 84. — HIRSCHFELD, H.: Virchows Arch. **149**, 22 (1897). — HOFF, F.: Z. klin. Med. **129**, 137 (1936). — HOLMGREEN, HJ.: Acta med. scand. (Schwd.), Suppl. **4** (1936). — JAFFÉ, R.: Spontanerkrankungen Laboratoriumstiere. Berlin 1931. — KABERSKE, H.: Fol. haemat. (Lpz.) **20**, 87 (1916). — KETTLER, L.: Virchows Arch. **306**, 70 (1940). — KLIENEBERGER, C.: Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1927. — KOBRYNER, A.:

Z. klin. Med. **102**, 470 (1926). — LEVY, M.: Fol. haemat. (Lpz.) **32**, 125 (1926). — MENZEL, W.: Ärtzl. Wschr. **1/2**, 45, 705 (1947). — MEYER, S.: Fol. haemat. (Lpz.) **30**, 73 (1924). — MÜLLER, E. F.: Münch. med. Wschr. **1924 I**, 672. — NICOLAY, P.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **15** (1940). — PHILIPPSBORN, E. v.: Acta med. scand. (Schwd.), II. Kongr. biol. Rhythmforsch. **1939/40**. — PONDER, E., G. SASLOW and M. SCHWEITZER: Quest. J. exper. Physiol. **21**, 21 (1932). — REINERT, E.: Blutkörperchenzählung. Leipzig 1891. — RICKER, G.: Relationspathologie Berlin 1924. — RÖSSLE, R.: HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Pathologie, Anatomie, Leber, Bd. V/I. 1930. — RUEF, H.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **34**, 601 (1922). — SABIN, F. R., R. S. CUNNINGHAM, C. A. DOAN and A. KINDWALL: Bull. Hopkins Hosp., Baltim. **37**, 14 (1935). — SCHÄFER, K. P. W.: Fol. haemat. (Lpz.) **64**, 233 (1940). — SCHLEZ, M.: Inaug.-Diss. Heidelberg 1948. — SCHWENKENBECHER u. SIEGEL: Dtsch. Arch. klin. Med. **92**, 303 (1908). — SHAW, A. F. B.: J. Path. a. Bacter. **30**, 1 (1937). — TEMPKA u. KABICZEK: Fol. haemat. (Lpz.) **60**, 18 (1938). ZIRM, K. L. u. W. BAUERMEISTER: Z. klin. Med. **122**, 282 (1933).