



*Am 11. 1892.*  
*Diss. 112, 213.*

Pharmakologische Studien  
über die  
**Auswanderung farbloser  
Blutkörperchen.**

— 96 —

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
**Doctors der Medicin**  
verfasst und mit Bewilligung  
Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Dorpat  
zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt  
von  
**Leopold Schumacher, Arzt**  
aus Kurland.

Ordentliche Opponenten:

Dr. med. W. Gerlach. — Prof. Dr. R. Kobert. — Prof. Dr. R. Thoma.

---

Dorpat.  
Druck von C. Mattiesen.  
1892.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. R. Kobert.

Dorpat, den 6. November 1892.

Nr. 902.

Decan: Dragendorff.

Q 122473

MEINEN ELTERN  
UND  
MEINEM BRUDER JULIUS.



Allen meinen hochverehrten academischen Lehrern spreche ich für die mir zu Theil gewordene Ausbildung meinen besten Dank aus.

Insbesondere bitte ich Herrn Prof. Dr. R. K o b e r t, der bei Abfassung vorliegender Arbeit allezeit aufs Liebenswürdigste mich mit seinem so reichen Schatz wissenschaftlicher Erfahrung unterstützte, den Ausdruck meiner aufrichtigsten Dankbarkeit entgegennehmen zu wollen.

Gleichzeitig ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. H. A. D o h n b e r g in St. Petersburg, dem ich einen Theil meiner wissenschaftlichen Ausbildung verdanke, meine tiefe Erkenntlichkeit auch an dieser Stelle auszudrücken.

.....



## Einleitung.

Bei der microscopischen Beobachtung der Erkrankungsvorgänge, welche man heute noch als „entzündliche“ bezeichnet<sup>1)</sup>, fällt der Austritt blutkörperlicher Elemente aus der anscheinend unveränderten Blutbahn als überraschendste der Erscheinungen am allermeisten auf, so dass es zu verstehen ist, warum gerade diese Erscheinung so grosses Interesse zahlreicher Forscher wachgerufen hat, um so mehr als die Entdeckung dieser Thatsache durch Cohnheim die Genese der Eiterzellen unmittelbar der sinnlichen Betrachtung zugänglich machte und so die viel umstrittene Frage nach der Bildungsweise der Entzündungszellen hauptsächlich zu Gunsten der Theorie des vasculären Ursprungs des Fibrins und Eiters entschied. Einer der wichtigsten Beweise für die entgegengesetzte Theorie, die der extravasculären Entstehung der Eiterzellen, die Anhäufung von den Eiterkörperchen durchaus ähnlichen Gebilden an circumscribten Partien gefässlosen Gewebes (Cornea, Knorpel) war bereits durch v. Recklinghausen's<sup>2)</sup> Nachweis der „Wanderzellen“, welche normaler Weise das Bindegewebe durchkreuzen, stark geschwächt und wurde nun durch die Entdeckung der Auswanderung farbloser Zellen aus den Blutgefässen bei der Entzündung fast vollkommen seiner Beweiskraft beraubt. Zwar hat die in den letzten 25 Jahren geführte Discussion ergeben, dass die localen Zellen erkrankter Gewebe und Organe bei der Production der Exsudatzellen im Sinne der cellularen Pathologie nicht ganz unbetheiligt sind, gleichwohl geht man nicht fehl, wenn man hauptsächlich und

---

1) R. Thoma, („Ueber die Entzündung.“ Festsrede, gehalten zur Jahresfeier der Stiftung der Kaiserlichen Universität Dorpat. — Berliner klinische Wochenschrift Nr. 6 u. 7 1886) plaidirt nach einer kritischen Beleuchtung des Entzündungsbegriffes denselben vollständig fallen zu lassen und aus dem terminologischen Lexicon der modernen Medicin zu eliminiren.

2) Archiv für pathologische Anatomie, Physiologie und für klinische Medicin von R. Virchow, Band 28 1863 S. 157.

in erster Linie die Blutgefässe als Quelle der Eiterkörperchen ansieht.

Und nicht bloss die Betheiligung der Gewebszellen beim Ablauf des Entzündungsvorganges, sondern auch sämtliche übrigen Componenten des Entzündungsprocesses sind Gegenstand lebhafter Controversen gewesen und harren zum grossen Theil trotz so zahlreicher und vortrefflicher Untersuchungen auch heute noch ihrer definitiven Erledigung in Gestalt allgemeinsten Auerkennung.

In die Reihe dieser strittigen Punkte gehört der Durchtrittsmechanismus der blutkörperlichen Elemente durch die Gefässwände, insbesondere der farblosen Blutkörper, und um des Umstandes willen, dass dieser eine allseitig übereinstimmende Beurtheilung seitens der Autoren sich immer noch nicht zu sichern vermocht hat, ist nicht nur jede neue Beobachtung über den fraglichen Gegenstand von grosser Bedeutung, sondern auch die Bestätigung einer bereits gemachten wird das Ihrige dazu beitragen die Richtigkeit dieser oder jener Ansicht zu erhärten.

## II. Literatur.

### A. Ueber Emigration resp. Extravasation farbloser Blutkörper.

In seiner ersten Publication „Ueber die Entzündung“ beschreibt Cohnheim<sup>1)</sup> den Durchtrittsprocess etwa wie folgt: Der Entzündungsreiz ruft am blossgelegten Froschmesenterium eine mächtige Dilatation der arteriellen und venösen Strombahn hervor, sodass die Blutsäulen, ihrer gewöhnlichen Hindernisse ledig, mit grosser Geschwindigkeit das weite Strombett durchheilen; nach einiger Zeit jedoch, während welcher die Dilatation der Arterien und Venen ihr Maximum erreicht hat (die Erweiterung erfolgt durch den lähmenden Einfluss der atmosphärischen Luft oder reflectorisch nach Erregung sensibler Nerven) erleidet die Geschwindigkeit des Blutstroms eine Abnahme, weil sich jetzt der verlangsamende Einfluss des erweiterten Strombettes geltend macht, bis bei einem gewissen Grad der Stromverlangsamung farblose Blutkörper in der farblosen Randschicht des Blutstroms erscheinen — weil das langsamer strömende Blut physikalischen Gesetzen gehorchend die Leukocyten als specifisch leichte Körper an die Peripherie des Blutcyinders wirft — und so günstige Bedingungen finden der Gefässinnenwand zu adhaeriren. Nach kurzer Zeit nimmt das beobachtende Auge dann wahr, wie zuerst an den Venen, dann auch an den Capillaren, niemals dagegen an den Arterien die randständigen Leukocyten einen Fortsatz durch die Gefässwand treiben und unter lebhaften Eigenbewegungen völlig das Gefäss verlassen, um dann weiter ins Gewebe hineinzuwandern. Ausschliesslich aus den Capillaren sieht man auch rothe Blutkörper austreten ohne jedoch an ihnen<sup>1)</sup> Bewegungen wahrzunehmen, welche den amöboiden der farblosen gleichzusetzen sind. Was den Durchtritts-

---

1) Virchow's Archiv, Bd. 40. S. 1. 1867.

mechanismus durch die Gefässwand anlangt, so findet Cohnheim die Annahme, es geschehe das Austreten der weissen Blutzellen durch ihre active Locomotions- und Wanderfähigkeit als durchaus plausibel, hatte doch v. Recklinghausen an den Wanderzellen die Ausgiebigkeit der amöboiden Eigenbewegungen der Leukocyten zur Genüge demonstrirt. Den Durchtritt der rothen Blutkörper durch die Capillarwand lässt Cohnheim durch den innerhalb der Capillaren gesteigerten Blutdruck geschehen, welcher die Körperchen durch die Membran presse und zwar durch Lücken, die von den Leukocyten beim Austritt vergrössert worden seien und dort zu finden sind, wo einige Gefässendothelien zusammenstossen. Durch die gleichen feinen Oeffnungen (Stigmata) erfolgt auch die Emigration der farblosen Zellen aus den Venen.

Anmerkung: Nach dieser ersten Publication von Cohnheim haben einige Forscher die Angaben zweier andern Autoren der Vergessenheit entrissen, welche mit denen Cohnheim's einiges Gemeinsame haben. Waller<sup>1)</sup> hatte an der Frosch- und Krötenzunge das Haftenbleiben der Leukocyten an der Gefässwand bemerkt, ebenso den Durchtritt derselben durch Oeffnungen in der Gefässwand. Eine Erklärung des Durchtritts giebt Waller nicht, schreibt denselben aber jedenfalls keiner Vitalität zu, da er auch nach dem Tode des Versuchthieres sich vollziehe. Die farblosen Zellen scheiden entweder eine Substanz aus, welche die Wandung an Ort und Stelle zum Schwinden bringt, oder die Auflösung wird durch die katalytische Kraft bewirkt, welche durch Berührung zweier so verschiedener Körper wie Leukocyt und Gefässwand erzeugt werde.

In neuerer Zeit hat Horwath<sup>2)</sup> darauf aufmerksam gemacht, dass noch vor Waller Dutrochet anno 1824 den Durchtritt von Blutkörpern durch die intacte Gefässwand am Schwanz von Krötenkaulquappen beschrieben.

Kurz erwähnt sei, dass nicht bloss in der ersten Zeit nach der Wiedercntdeckung der Emigration durch Cohnheim, sondern selbst bis in die neuere Zeit hinein es nicht an Geistern gefehlt hat, welche die Existenz einer Auswanderung überhaupt verneinten und letztere nur als Ausgeburt der Phantasie bezeichnen: Balogh<sup>3)</sup>, Dönitz<sup>4)</sup>, Beale<sup>5)</sup>, Feltz<sup>6)</sup>, Duval et Strauss<sup>7)</sup>, Picot<sup>8)</sup>, Warthon Jones<sup>9)</sup>.

1) Philosophisches Magazin, Bd. 29, 1846; cit. nach Kosinsky in der Wiener med. Wochenschrift Nr. 56 u. 57, 1868.

2) Compt. rend. Nr. 26 1884; cit. nach Virchow-Hirsch's Jahresbericht pro 1884.

3) Virchow's Arch. Bd. 45, 1869. S. 19.

4) Dubois-Reichert's Arch. 1867.

5) Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1867.

6) ibid. 1870.

7) ibid. 1870 u. 72.

8) ibid. 1872 und 1876.

9) ibid. 1884.

Der Durchtrittsmechanismus der Leukocyten, von Cohnheim in seiner ersten Arbeit über Entzündung als durchaus activer Vorgang bezeichnet, wird von ihm auch in der über venöse Stauung<sup>1)</sup> als solcher vertheidigt: „Indem (bei der venösen Stauung) die farblosen Blutkörperchen rings eingepresst und eingezwängt sind zwischen rothen, ist es ihnen absolut unmöglich gemacht, amöboide Bewegungen auszuführen, die doch immer der nothwendige Ausgangspunkt der eigentlichen Auswanderung sein müssen“.

Hinsichtlich der entzündlichen Circulationsstörungen weicht Saviotti<sup>2)</sup> darin von Cohnheim ab, dass — wahrscheinlich infolge der Beeinflussung localer Gefässnerven<sup>3)</sup> durch die entzündungerregenden Stoffe — nach primärer Dilatation der Blutbahn eine Contraction der Arterien eintrete, was wegen der verminderten Menge des zuströmenden Blutes in den dilatirten Venen eine Stromverlangsamung und Randstellung der Leukocyten verursache. Hinsichtlich der Auswanderung vertritt Saviotti durchaus die Ansicht der activen Emigration, da auch Pigmentzellen in die Gefässe einzuwandern vermögen.

Indessen wurde diese vitalistische Auffassung der Auswanderung sehr bald bezüglich ihrer Richtigkeit bezweifelt und durch die mechanische Erklärung ersetzt.

Hering<sup>4)</sup>, welcher unabhängig von Cohnheim die Auswanderung beobachtet hat, erörtert die Ursachen und Bedingungen derselben eingehender. Abweichend von der von Cohnheim u. A. acceptirten Donderschen Erklärung des Zustandekommens der Randstellung, hält Hering letztere für etwas ganz Zufälliges und betrachtet als ausschlaggebend nur die Klebrigkeit der Leukocyten, welche — unterstützt durch feine Fortsätze und durch die rauhe Oberfläche der weissen Blutzellen — eine Anhäufung dieser an der Gefässinnenwand ermöglicht. Der Wand innig anhaftend werden dieselben dann durch den Blutdruck nach aussen gedrängt, filtrirt, gleichwie der Blutdruck auch andere colloide Substanzen, wie diffus tingirte Leimlösung, durch die physikalischen Poren der Gefässe zu filtriren vermag. Der activen Beweglichkeit schreibt Hering nur eine secundäre Bedeutung für den Emigrationsmechanismus zu, indem durch sie die Filtration der Leukocyten begünstigt oder verzögert werden könne, je nachdem die active Veränderung der Zelle ihre Weichheit und die Cohärenz ihrer Molecüle vermindere oder vermehre.

1) Virchow's Arch. Bd. 42, 1868.

2) Virchow's Arch. Bd. 50, 1870, S. 592.

3) In der Folgezeit wurde die Existenz localer Gefässnervencentra durch Goltz, Huizinga, Tarchanoff, Putzev's u. A. nachgewiesen.

4) Wiener acad. Sitzber. Bd. 56 Abth. II 1867 und Bd. 57 Abth. II 1868: Zur Lehre vom Leben der Blutzellen.

A. Schklarewsky geht noch weiter und spricht den activen Formveränderungen der farblosen Körper auch die secundäre Bedeutung bei der Auswanderung ab. Nach ihm ist die Randstellung der farblosen Blutkörper nicht eine durch ihre Klebrigkeit bedingte zufällige Erscheinung im Sinne Hering's, sondern die Folge des geringern specifischen Gewichts der farblosen als der gefärbten Blutkörper, was dieser Autor auf experimentellem Wege direct nachweist<sup>1)</sup>. Schklarewsky<sup>2)</sup> lässt die durch Hydrosphären bedingte grössere Dichtigkeit des rothen Axenstroms die farblosen Zellen zur Wand treiben; sind sie daselbst fixirt, so werden sie mit Hilfe capillärer Strömungen — welche ebenfalls durch die Hydrosphären verursacht würden und zwischen ihnen hindurch vom Centrum des Gefässes senkrecht zur Wand hin gerichtet seien — einfach durch die physikalischen Poren durchgepresst, welche auch normaler Weise die Diffusionserscheinungen zwischen Blut und Gewebssäften vermitteln.

Samuel<sup>3)</sup> weicht von den Ansichten Cohnheim's und der übrigen Autoren über die Entzündung principiell ab. Das durch den Entzündungsreiz alterirte Blut erfährt zunächst eine Sonderung zweier seiner Bestandtheile, der rothen und weissen Blutkörper, von denen die erstern in der Axe des Gefässes sich anhäufen, die letztern der Gefässinnenwand, zu Gruppen und Klumpen vereinigt, sich anlagern (Itio in partes), wobei gleichzeitig die Gefässwandungen eine Nutritionsstörung derart erlitten haben, dass sie nunmehr für den Gefässinhalt permeabler geworden sind. Kaliberveränderungen und Congestionshyperaemie sind nur secundäre Erscheinungen. Für den Durchtritt der blutkörperlichen Elemente giebt Samuel ausschliesslich die mechanische Erklärung: der Blutdruck presst die Blutkörper — weisse wie rothe — durch die entzündlich alterirte, gelockerte, poröser gewordene Blutbahn.

Einen mehr vermittelnden Standpunkt nehmen A. Heller und F. W. Zahn der Auswanderungsfrage gegenüber ein. Heller<sup>4)</sup> sieht die amöboiden Bewegungen der Leucocyten als unerlässliche Bedingung für die Auswanderung an, lässt aber auch die Hydrosphären der rothen Blutkörper im Sinne Schklarewsky's eine wichtige Rolle spielen, da in Capillaren, wo nur weisse Blutkörper zur Ruhe gekommen,

1) A. Schklarewsky: Ueber das Blut und die Suspensionsflüssigkeiten. Pflüger's Archiv Bd. I. S. 603. 1868.

2) Zur Extravasation der weissen Blutkörperchen. Pflüger's Archiv Bd. I S. 657.

3) Virchow's Archiv Bd. 43 1868 S. 552 und 51 1870 S. 41.

4) A. Heller: Untersuchungen über die feinern Vorgänge bei der Entzündung. Erlangen 1869.

keine Auswanderung zu beobachten ist, diese sich dagegen wohl vollzieht, falls rothe mit zugegen sind.

Zahn<sup>1)</sup> sieht den Blutdruck, die Activität der Leukocyten und die Dilatation der Venen als einander durchaus begeordnete Factoren der Auswanderung an.

Später erhielt die Samuel-Hering-Schklarewsky'sche Ansicht über den Mechanismus der Emigration eine wichtige Stütze durch die Untersuchungen v. Winivarter's<sup>2)</sup>, der durch Injectionsversuche mit gefärbter Leimlösung nachwies, dass die Gefässe entzündeter Mesenterien viel leichter, reichlicher und unter geringem Druck die Injectionsmasse durchliessen als die gesunder Gekröse.

Gegen die Hering'sche Auffassung der Emigration als rein mechanischen Vorgang hat Cohnheim sich anfangs sehr ablehnend verhalten und ein Experiment<sup>3)</sup> angeführt, welches die Unrichtigkeit der Hering'schen Erklärung demonstrieren sollte: wurden an einer Vene der Froschzunge einige capillare Wurzeln, welche die Vene speisten, abgeschnitten, so ging die Auswanderung aus dem Stammgefäss wenigstens ebenso rasch und reichlicher von Statten wie vorher, obwohl hier Blutdruck und Stromgeschwindigkeit doch abgenommen hatten. In einer spätern Arbeit<sup>4)</sup> jedoch, in welcher Cohnheim eine bestimmte Theorie der Entzündung formulirt, modificirt er seine ursprüngliche Ansicht über die Emigration und Entzündung wesentlich und erklärt jene theilweise geradezu für falsch. Die echte, charakteristische, specifisch entzündliche Circulationsstörung besteht in allmählig sich entwickelnder Dilatation der Blutbahn, welche anfangs mit grosser Strombeschleunigung einhergeht, bald aber von Verlangsamung des Stroms gefolgt wird, die ihrerseits die Randstellung der Leukocyten mit sich bringt. Zur Erklärung dieser Stromverlangsamung trotz bestehender Dilatation der Blutbahn zieht Cohnheim jetzt die das Wesen des Entzündungsprocesses ausmachende primäre Alteration der Gefässwände heran (Samuel, Winivarter), welche dem Strom vermehrte Reibungswiderstände entgegenstellt. Diese entzündliche Alteration hat die Capillaren und Venenwand in ihrer Structur derart verändert, dass sie nun wie eine grossporige Filtrirmembran die Blutkörper leicht hindurchlasse. Weder die Activität der Leukocyten noch ein in den Capillaren gesteigerter Druck an sich vermögen ohne diese

1) Ueber Entzündung und Eiterung. Arbeiten aus dem Berner patholog. Inst. 1871 u. 72. Würzburg 1873. Herausgeb. Klebs.

2) Der Widerstand der Gefässwände im normalen Zustand und während der Entzündung. Wiener acad. Sitzber. Bd 63, Abth. III 1873.

3) Virch. Arch. Bd. 45, S. 348 1869.

4) J. Cohnheim: Neuere Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873.

Alteration die Emigration zu bewirken: wartet man an einer mässig gespannten Froschzunge einen mittleren Füllungsgrad der Gefässe ab und kneift mit einer Pincette eine Stelle des Zungenrandes, so stellt sich in kürzester Frist eine mit heftiger Strombeschleunigung einhergehende Gefässdilatation in der Nachbarschaft ein; diese wird bald rückgängig, und zwar zuerst an den Arterien; wenn die Contraction der letzteren einen gewissen Grad erreicht hat, verlangsamt sich der Strom auch in den noch erweiterten Venen, und eine dichte Randstellung der Leukocyten ist die Folge. Allein trotzdem dringt nicht ein einziges Körperchen nach aussen, obgleich alle für die Emigration günstigen Bedingungen zugegen sind mit Ausnahme freilich der entzündlichen Gefässalteration.

Der Austritt der Leukocyten ist nicht das Resultat activer Vorgänge in den farblosen Zellen, sondern lediglich wie der der rothen ein rein mechanischer Filtrationsprocess und zwar verursacht durch den herabgesetzten Druck des Blutes auf die alterirte, in ihrer Gesamtheit poröser gewordene Gefässwand. Die Annahme besonderer, die Emigration ermöglichender Stigmata lässt Cohnheim vollkommen fallen.

Gegen die active Auswanderung führt Cohnheim<sup>1)</sup> dann an, dass beim Abklemmen der Arterie, d. h. dem Absinken des Blutdrucks die Extravasation — wie er nunmehr den Austritt der Leukocyten nennt — aus der zugehörigen Vene aufhöre. Der in der Vene gänzlich mangelnde Druck hemme die Filtration und mit dieser auch die Extravasation.

Diesem Experiment hält v. Recklinghausen<sup>2)</sup> jedoch den Einwand entgegen, dass beim Abklemmen der zuführenden Arterie die Blutbewegung in dem betreffenden Gewebsbezirk sistire und jede Randstellung der Leukocyten völlig aufhöre. — Verhältnisse, die später durch Appert<sup>3)</sup> experimentell demonstriert worden sind: starke Compression der Zungenarterie der R. temporaria hatte beträchtliche Verengung aller Gefässe zufolge, verbunden mit hochgradiger Stromverlangsamung, Verbreiterung des Stroms der rothen Blutkörper bis an die Gefässwand in den Venen mit völliger Aufhebung der Randstellung farbloser Blutkörper und vollkommene Unterbrechung der Auswanderung.

Binz<sup>4)</sup> wendet sich gegen Cohnheim mit einem Gegenexperiment: bei Compression einer Vene erfolgt aus ihr

1) Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin 1877 S. 238 und 1882 S. 280.

2) Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. 1883 S. 225.

3) Einfluss des Chinins auf die Auswanderung der weissen Blutkörper bei der Entzündung. Virch. Arch. Bd. 71 S. 364. 1877.

4) Virchow's Arch. Bd. 73 S. 182. 1878.

keine Auswanderung; weder aus ihrem centralen Abschnitt, wo der Druck fast gleich Null, noch auch aus dem peripheren, wo Stromverlangsamung, Blutdruck und Alteration der Gefäßwand, also die 3 Hauptfactoren des Auswanderungsprocesses nach Cohnheim, zugegen sind, und man demgemäss die reichlichste Auswanderung erwarten müsste. Gegen diesen Versuch erhebt P e c k e l h a r i n g <sup>1)</sup> folgenden Einwand: durch den Verschluss der Vene häufen sich die rothen Blutkörper in dem peripheren Abschnitt des Gefässes so dicht an, dass sie die Filtration hemmen, indem die Flüssigkeit durch die dichtgedrängte Schaar der rothen Blutzellen hindurch müsse: höre nun die Filtration auf, so müsse auch die Extravasation als Filtrationsphänomen nothwendig unterbrochen werden. —

Binz <sup>2)</sup> betrachtet auf Grund einschlägiger Beobachtungen den Sauerstoff als ein zur Auslösung der amöboiden Bewegungen der Leukocyten unbedingt nöthiges Moment und folgert aus diesem Umstand einen weiteren Beweis dafür, dass die Auswanderung kein mechanischer, sondern rein vitaler Vorgang ist. Das Ausbleiben der Auswanderung aus nur mit farblosen Zellen gefüllten Capillaren (wie das auch von Waller, Heller (l. c.) und Zahn (l. c.) beobachtet worden) wird von Binz durch den Mangel an O erklärt, welcher im Plasma in zu geringer Menge vorhanden sei, als dass er den Impuls für die amöboiden Bewegungen der Leukocyten abgeben könne, ein Impuls, der erst an die Gegenwart der reich mit O beladenen rothen Blutkörper geknüpft sei. Denselben O-Mangel macht Binz neben der Kohlensäureanhäufung verantwortlich für das erwähnte Sistiren der Emigration aus dem peripheren Abschnitt der abgeklemmten Vene.

Es spielt jedoch der O noch insofern eine andere Rolle, als die Leukocyten denselben aus dem inerten Zustand O<sub>2</sub> in den activen "O" überführen. Der nun fortwährend neu zuströmende O<sub>2</sub> wird von den Leukocyten vielleicht unter weiterer Formation einer „ätzenden Säure“ activ gemacht und da, wo die innige Anlagerung des weissen Blutkörperchen den Schutz der Wandung durch das alcalische Blut vereitelt, wird diese von ihm selbst alterirt und dort tritt auch der Leukocyt durch, getrieben vom Sauerstoff, welcher ihn zu immer neuen Bewegungen anspornt. Seine Annahme glaubt Binz <sup>3)</sup> noch durch den Nachweis Hofmeister's gestützt, dass das im Eiter enthaltene Pepton an die Gegenwart seiner geformten Elemente gebunden sei.

1) Ueber die Diapedese farbloser Blutkörper bei der Entzündung Virchow's Archiv Band 104 1886 S. 242.

2) Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Virchow's Arch. Bd. 73. S. 181.

3) Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Zellen zum Jodoform. Virch. Arch. Bd. 89. 1882.

In der Auffassung bezüglich des O als ein den Auswanderungsprocess beeinflussendes Moment wird Binz wiederum von P e k e l h a r i n g (l. c.) widersprochen: theils sehe man die Wanderzellen im Gewebe lebhaftere Eigenbewegungen ausführen, wo sie doch viel weiter von den O-trägern entfernt seien als in den Gefässen unter den erwähnten Umständen, theils könne man in frisch entnommener Lymphe, welche vor Zutritt atmosphärischen Sauerstoffs gesichert sei, noch stundenlang die Lymphkörperchen amöboide Formveränderungen machen sehen. Eine gleiche Beobachtung hat auch D i s s e l h o r s t <sup>1)</sup> gemacht: die Leukocyten der Froschlymphe unter einem mit Vaseline umsäumten Deckglas blieben 4 Tage lang völlig lebensfähig. Das Phänomen, wo an einer dicht mit farblosen Zellen gefüllten Capillare keine Emigration sichtbar sei, erklärt P e k e l h a r i n g nicht aus dem Ausbleiben der amöboiden Bewegungen, da er solche an ihnen gesehen hat, sondern aus dem Umstand, dass sie nicht fest genug gegen die Wand gedrückt würden. Th. L e b e r <sup>2)</sup> lässt den O nicht direkt die Formveränderungen der Leukocyten auslösen, sondern glaubt, derselbe sei nur zur Erhaltung ihrer Erregbarkeit nothwendig.

Von fundamentalster Bedeutung für die Theorie der Auswanderung und der Entzündung überhaupt sind jedoch erst die Arbeiten von Th o m a gewesen.

Th o m a <sup>3)</sup> weist zunächst nach, dass die emigrirten Leukocyten nicht unregelmässig das Gewebe durchkreuzen, sondern unter lebhaften Eigenbewegungen immer ganz bestimmte Bahnen im Gewebe verfolgen, in Zickzacklinien annähernd senkrecht zum Verlauf des verlassenen Gefässes oder in convergirenden Bogenlinien auf einen Punkt eines Lymphgefässes zuwandern, und einer nach dem andern durch die Stigmata hineintreten, um dann sofort plötzlich kuglig, stark glänzend und bewegungslos zu werden. Die auffallende Regelmässigkeit der Bahn, welche von den amöboiden Bewegungen allein nicht abgeleitet werden kann, weil ja auf dem Objectträger die Leukocyten ganz unregelmässige Weglinien durchlaufen, ist, wie Th o m a ausführlich darthut, abhängig zunächst von den activen Formveränderungen der farblosen Zellen, abhängig von der verschiedenen Concentration und chemischen Zusammensetzung der Parenchymströme benachbarter Gewebspartien, welche nicht bloß einen Einfluss auf den molecularen Vorgang

1) R. D i s s e l h o r s t: Studien über Emigration. Diss. Halle 1887 und Virchows Archiv Bd. 113 1888. S. 95.

2) L e b e r: Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig 1891.

3) R. Th o m a: Die Ueberwanderung farbloser Blutkörper von dem Blut in das Lymphgefässsystem, Heidelberg 1873.

der amöboiden Bewegungen als solchen, sondern auch auf die Richtung der Ortsveränderungen haben, und endlich abhängig von der mechanischen Kraft dieser Parenchymströme selbst, welche die Wanderzellen durch die Gewebsspalten — daher in Zickzacklinien — treibt.

Wie sehr die verschiedenen Concentrationsgrade der Gewebsflüssigkeit die activen Bewegungen der Leukocyten beherrschen, weist Thoma<sup>1)</sup> dann später in seiner Arbeit: „Untersuchungen über den Einfluss der Concentration des Blutes und der Gewebssäfte auf die Form- und Ortsveränderungen farbloser Blutkörper“ direkt nach. Durch diesen Nachweis hat Thoma gezeigt, wie nothwendig die vitalen Vorgänge im Innern des Zellprotoplasma der farblosen Blutkörper bei der Auswanderung sind. In solchen Blutstropfen von Kalt- und Warmblütern, in denen durch Wasserverdunstung das Plasma concentrirt wurde, nahm die Anzahl der amöboiden Zellen ab, die der bewegungslosen zu, und umgekehrt bei Wasserzufuhr zum Blutstropfen. Bei Fröschen, denen das Blut durch Infusion von aq. dest. in die V. abdominalis wasserreicher gemacht worden war, zeigten die den Gefässinnenwänden anhaftenden Leukocyten viel lebhaftere Bewegungen als sonst und selbst im kreisenden Blut zeigten sie Fortsätze, was sonst nicht vorkommt, da die activen Formveränderungen unter gewöhnlichen Umständen erst durch Berührung mit festen Gegenständen ausgelöst werden. Wurden dagegen die Thiere durch Verdunstung oder Injection von 3 proc. NaCl-lösung wasserärmer resp. salzreicher, so konnten keine amöboiden Bewegungen an den farblosen Zellen wahrgenommen werden, auch wenn sie die Gefässwand berührten.

Der Einfluss des Salzgehaltes auf die Leukocyten zeigte sich auch ganz deutlich direkt beim Auswanderungsversuch: Continuirliche Irrigation der verletzten Froschzunge mit 1½ proc. NaCl-lösung ergab eine vollkommene Behinderung der Emigration: wo sie bereits im Gange war wurde sie unterbrochen, indem die emigrirten Zellen rund und regungslos wurden, die emigrirenden ihre activen Formveränderungen auch verloren und daher eingezwängt fixirt blieben, wo die Auswanderung noch nicht eingetreten war, unterblieb sie ganz und gar. Hingegen verlief der Process unter Spülung mit ½ proc. Lösung sehr energisch, indem die Leukocyten die lebhaftesten Bewegungen erkennen liessen.

Da sich im ersten Fall gewisse Circulationsstörungen beobachten liessen, so isolirte Thoma diese durch Irrigation der unverletzten Froschzunge mit Kochsalzlösungen verschiedener

1) Virchow's Archiv Bd. 62 S. 1. 1875.

Concentration: 6—2½ proc. Lösung bewirkte Erweiterung der Gefässe und Stromverlangsamung bis zur Stase durch Eindickung des Blutes infolge der Wasserentziehung durch die starke Concentration der Salzlösung; 2—1½ proc. Lösung hatte Gefässerweiterung und Strombeschleunigung und daher Verhinderung ausgiebiger Randstellung von Leukocyten zur Folge, 1—¼ proc. NaCl-lösung erwies sich in dieser Hinsicht als ganz indifferent.

Die Emigrationsbehinderung durch Irrigation der Zunge mit 1½ proc. NaCl-lösung ist mithin das Product zweier Factoren: der Strombeschleunigung durch Erweiterung der Gefässbahn und der infolge dessen verzögerten Randstellung der Leukocyten, und andererseits durch Aenderung des molecularen Zustandes des Leukocytenprotoplasma, infolge wessen die amöboiden Eigenbewegungen und die Anhaftungsfähigkeit an der Intima verloren gehen.

Auch über die Natur und Eigenschaften der Flüssigkeitsströme aus den Blutgefässen ins Gewebe, welche Thoma zur Erklärung der regelmässigen Bahnen emigrirter Leukocyten heranzieht, erhalten wir von Arnold<sup>1)</sup> die befriedigendste Aufklärung: bei der vorwiegend von der Auswanderung weisser Blutkörper gefolgtten Circulationsstörung bestehen zur Gefässwand gerichtete Ströme, welche durch die Stigmata resp. Stomata der Kittleisten, also auf demselben Wege die Gefässwand verlassen und ins Gewebe eindringen wie die weissen Blutkörper (Arnold, Thoma u. A.). Selbst neben einem in der Auswanderung begriffenen Körperchen geht durch dasselbe Stigma ein Flüssigkeitsstrom vorbei, welcher zur Folge hat, dass andere Leukocyten sich dicht an das betreffende Körperchen anlegen, dass ferner neben ihm Leim, Gummi und Zinnoberkörnerchen durch dasselbe Stigma hindurchgehen. Alle diese Substanzen einschliesslich der Blutkörper werden dann durch eben diese Ströme in einer zur Strömung des Gefässes senkrechten Richtung ins Gewebe weitergeführt. Die Activität der Leukocyten beim Emigrationsprocess unterschätzt jedoch auch Arnold nicht, ebenso wie er dem Blutdruck und der Stromgeschwindigkeit den gebührenden Antheil an demselben zuspricht.

Später hat dann Thoma<sup>2)</sup> den gesammten Emigrationsprocess einem eingehenden Studium unterworfen und zwar an verschiedenen Warmblütern, indem er auf alle Bedingungen und Umstände besonderes Augenmerk richtete, welche man als für die Auswanderung von Einfluss betrachten kann. In-

1) J. Arnold: „Ueber das Verhalten der Wandungen der Blutgefässe bei der Emigration weisser Blutkörper“. Virchow's Archiv Bd. 62 S. 500. 1875.

2) Ueber entzündliche Störungen des Capillarkreislaufs bei Warmblütern. Mit Abbildungen. Virchow's Archiv Bd. 74. 1878.

dem er den Einfluss jedes einzelnen dieser Versuchsbedingungen auf den Emigrationsprocess abgrenzte, hat Thoma erst eine eigentliche Theorie der Auswanderung der Leukocyten geschaffen, und dabei im Gegensatz zu Hering, Schklarewsky und Cohnheim die Lebens Eigenschaften der Leukocyten als unbedingt für den Auswanderungsvorgang notwendig bewiesen.

Zunächst wurde, da die Versuchsthiere durch Curare bewegungslos gemacht und künstlich respirirt werden mussten, der Einfluss dieses Giftes und der künstlichen Athembewegungen auf den Emigrationsprocess festgestellt.

Es ergab sich, dass kleine, zur völligen Lähmung eben erst nöthige minimale Curaredosen ohne Einfluss auf Blutdruck und Pulsfrequenz sind, dass mittlere, 3—5 mal so grosse Dosen durch geringe Vermehrung der Stromgeschwindigkeit Randstellung und Auswanderung etwas verhinderten, dass endlich grosse Dosen, welche die minimale um das 5—10fache übersteigen, durch heftige Blutstromverlangsamung Randstellung und Auswanderung unmöglich machten.

Die künstliche Respiration hatte folgende Einflüsse: Bei allzuhäufiger und ausgiebiger Respiration erscheint — *ceteris paribus* — die Randstellung und Emigration der Leukocyten rascher einzutreten als bei gewöhnlicher Athemgrösse und Frequenz. Mangelhafte zur Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure führende künstliche Respiration hatte hochgradige Verlangsamung des Blutstroms zur Folge mit Unterbrechung der Randstellung und Auswanderung.

Bezüglich der Temperatur der vorgelagerten Darmschlinge sowie der Körpertemperatur des Versuchsthiers ergab sich ein wichtiger Einfluss auf den Verlauf der Circulationsstörung. Es wurde zunächst constatirt, dass eine Temperatur des Mesenterium von 35° C. für Randstellung und Auswanderung der Leukocyten am günstigsten sei. Bei einer Temperatur des Mesenterium, welche höher war als die in ano, erfolgte — *ceteris paribus* — eine starke Strombeschleunigung, welche Randstellung und Auswanderung aufhob resp. nicht zu Stande kommen liess. War dagegen die Temperatur des Mesenterium niedriger als die anale, so war — *ceteris paribus* — die Stromgeschwindigkeit geringer, Randstellung und Emigration reichlich.

Der Salzgehalt der Irrigationsflüssigkeit. Irrigation des Mesenterium mit 3 procentiger Kochsalzlösung bewirkte in kurzer Zeit auch hier, wie s. Z. an der Froschzunge nachgewiesen, eine starke bis zur Stase gehende Stromverlangsamung, die emigrierten Leukocyten wurden rund und bewegungslos. Die Ursache der Stromverlangsamung liegt auch hier in einer Wasserentziehung aus dem Blutplasma und wahrscheinlich auch in einer Aenderung der physikalischen Eigenschaften der Blutkörper, welche die innere Reibung des strömenden

Blutes vermehrt. Irrigation mit 2—1½ procentiger Lösung hatte starke Beschleunigung des Blutstroms zur Folge, welche die Anhaftungsfähigkeit der Leukocyten und ihre Randstellung aufhob und die Emigration so unterbrach. Die emigrierten Zellen wurden auch hierbei rund und ohne Bewegung. Bespülung des Mesenterium mit ¾ bis ½ procentiger Lösung hatte neben mässiger Stromverlangsamung reichliche Randstellung und Emigration im Gefolge, wobei die Leukocyten lebhaft Form- und Ortsveränderungen zeigten. Reines Wasser endlich entzog dem Blut das Hämoglobin, so dass der anfangs mit vergrösserter Geschwindigkeit hinflussende Gefässinhalt in kurzer Zeit farblos erschien und bald infolge vermehrter Durchlässigkeit der Gefässwand ganz in Stillstand gerieth. — Es sind somit für die Emigrationsbehinderung durch concentrirtere (3—1½-%ige) Kochsalzlösung am Mesenterium warmblütiger Thiere dieselben zwei Momente verantwortlich zu machen wie für die an der Froschzunge von Kaltblütern: starke Beschleunigung des Stroms oder starke Verlangsamung und Lähmung der farblosen Blutkörper.

Der Einfluss der Stromgeschwindigkeit auf die Randstellung und Emigration ist aus den angeführten Beobachtungen sehr deutlich zu ersehen: es ergibt sich, dass ceteris paribus die Beschleunigung des Blutstroms, wenn sie zu stark ist, der Randstellung und mithin der Emigration ebenso ungünstig ist wie die zu heftige Verlangsamung der Circulation.

Als weitere Bedingung für das Zustandekommen der eigentlichen Randstellung kommen nach Thoma noch in Betracht „die sich vorzugsweise im amöboiden Zustande manifestirende Adhaesion des Protoplasma an die Gefässwand und die histologischen und molecularen Verhältnisse der letztern. Wie wichtig und nothwendig erstere ist, zeigt die S. 281 und 282 geschilderte Erscheinung, wo in einigen Versuchen die Beschleunigung des Blutstroms fehlte, obwohl die 1,5 proc. NaCl-lösung ihre Wirkung auf die farblosen Blutkörper und Wanderzellen nicht versagte: im Randstrom der Venen drängten sich die farblosen Zellen in grosser Zahl, hafteten jedoch nicht länger als nur für einige Augenblicke, — eine Auswanderung fehlte ganz. Wahrscheinlich beeinflusst auch die Beschaffenheit der Gefässwände — eine Vermehrung der Durchlässigkeit — die Randstellung der Leukocyten indirekt, indem, infolge der vermehrten Durchlässigkeit der Gefässe für die Blutflüssigkeit, die innere Reibung des strömenden Blutes vermehrt und so eine Stromverlangsamung erzeugt wird.

Anmerkung: In neuester Zeit haben Charrin und Gemaleia<sup>1)</sup> nachgewiesen, dass durch intravenöse Injection von 5—10 proc. Salzlösungen u. A. Kaninchen gegen die Entzündung des Ohrs durch Crotonöl auf gewisse Zeit immun gemacht werden können.

1) Centralblatt für Physiologie von Exner und Gad. Bd. 4. 1891 S. 575.

Nachher hat Thoma<sup>1)</sup> seine Stellung zur Entzündungsfrage dahin präcisirt, dass man streng zwischen der Exsudation der flüssigen Blutbestandtheile und der Auswanderung der weissen Blutzellen bei der Entzündung zu unterscheiden hat. Für die letztere sei die Annahme einer primären Alteration der Gefässwände als Ursache überflüssig. Die Randstellung der Leukocyten ist zunächst die Folge einer Stromverlangsamung und unabhängig von der Beschaffenheit der Gefässwände als auch der Klebrigkeit der Leukocyten. Ihr Haftenbleiben, bedingt durch ihre Adhäsion an der Gefässinnenhaut, ist eine Function des molecularen Zustandes des Protoplasma, ihrer vitalen Eigenschaften und als solche abhängig von der Concentration der Blutflüssigkeit, dem Salzgehalt, dem Sauerstoff und der Temperatur. Sind die Leukocyten der Gefässinnenwand adhaerent geworden, so dringen sie ebenfalls vermöge der Adhäsionskraft in die feinen Zwischenräume zwischen den die Gefässe auskleidenden Endothelien in die Gefässwand ein und durch sie hindurch unter Entwicklung lebhafter amöboider Eigenbewegungen, welche durch die Adhäsion an feste Körper und Gewebstheile in hohem Grade begünstigt werden. Es kommt noch der in die Gewebe hinauswirkende Blutdruck hinzu, ferner die Ungleichheit des Wassergehalts an verschiedenen Stellen der Gewebe; namentlich letzterer Umstand ist es, welcher die Leukocyten veranlasst aus relativ wasserärmern in relativ wasserreichere Gewebsabschnitte zu wandern, weil die amöboide Bewegung und die Adhäsionserscheinungen an den wasserreicheren Stellen stärker wirksam sind.

Nach diesen Untersuchungen von Thoma kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die vitalen Eigenschaften der farblosen Blutkörper für ihre Auswanderung unentbehrlich sind, es haben die Untersuchungen aber gleichzeitig gelehrt, dass die Leukocyten bei der Emigration keineswegs „aus innern Bestimmungsgründen“ activ in Thätigkeit treten.

Die Activität der Leukocyten als ausschliessliche Bedingung der Emigration wird auch von Lavdowsky<sup>2)</sup> betont, welcher namentlich auch auf die Stütze und Unterlage aufmerksam macht, welche die Leukocyten erreichen müssen, ehe sie amöboide Bewegungen ausführen können, eine Bedingung, auf welche Thoma bereits mehrfach hingewiesen hat.

Metschnikoff<sup>3)</sup> hat eine Beobachtung gemacht, welche die Activität der farblosen Blutkörper bei der Auswanderung

1) Ueber die Entzündung. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 6 und 7. 1886, cf. S. 1

2) Microscopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. Virchow's Archiv Bd. 96 und 97. 1884.

3) Eine neue Entzündungstheorie. Allgem. Wiener med. Zeitung Nr. 27 u. 29 1884.

aufs Beste demonstirt. Er beobachtete nämlich, dass auch aus Capillaren, deren Blutsäulen in vollkommene Stase gerathen waren, eine Auswanderung farbloser Zellen stattfand.

Die Forschungen über die Wirkungsweise „chemotactischer“ Substanzen haben dann in jüngster Zeit neue Gesichtspunkte eröffnet, von denen aus die Auswanderung betrachtet als entschieden vitalistischer Process erscheint.

Nach Leber<sup>1)</sup> verbreitet jeder Körper, welcher im Stande ist im thierischen Gewebe eine Entzündung hervorzurufen, vom Ort der Einwirkung aus nach allen Richtungen einen chemischen Stoff (phlogogenetische Substanz), welcher durch Diffusion zu den nächsten Blutgefässen gelangt, an ihnen eine primäre Alteration im Sinne Cohnheim's und eine vermehrte Durchlässigkeit für den Gefässinhalt hervorruft und die für die Auswanderung günstigen Stromverhältnisse schafft. Der Durchtritt der Leukocyten kommt durch die activen Form- und Ortsveränderungen der farblosen Zellen zu Stande, welche die phlogogenetische Substanz in ihnen anregt. Die emigrirten Zellen wandern nun beeinflusst von den Concentrationsdifferenzen des sie anlockenden chemotactischen Stoffes auf den Ort seines Concentrationsmaximum zu, ohne ihn jedoch in den meisten Fällen zu erreichen, da sie in gewisser Entfernung der Einwirkung der allzu starken Concentration des Lockstoffes unterliegen, gelähmt werden und dem Zerfall anheimfallen. Einen Beweis für die von den entzündungserregenden Stoffen auf die Leukocyten ausgeübte Attractionswirkung sieht Leber darin, dass in feine Röhren, welche eine geringe Menge phlogogenetischer Substanzen enthalten und in die vordere Augenkammer von Warmblütern eingebracht werden, eine Einwanderung von Leukocyten erfolgt, während sonst am Auge nichts von Eiter zu bemerken ist.

Massart und Bordet<sup>2)</sup> führen den Austritt der farblosen Blutkörper auf ihre tactile Reizbarkeit zurück. Die Leukocyten haben das Bestreben, einem sie berührenden festen Körper möglichst viel Berührungspunkte darzubieten. Sie breiten sich daher an der Gefässinnenhaut aus, senken, an ein Stoma gelangt, in denselben einen Fortsatz und vergrössern auch so wieder die Berührungsfläche. Das gänzliche Durchtreten erfolgt nach demselben Prinzip, dessen Wesen mit dem des Thoma'schen übereinstimmt.

Man hat sowohl gleich nach der ersten Cohnheim'schen Publication als namentlich nach derjenigen, in welcher er die active Emigration fallen liess, von pharmakologischer Seite her

1) l. c. S. 16 und Fortschritte der Medicin. Bd. 4, 1888.

2) Schmidt's Jahrbücher Bd. 229, 1891 S. 281 und Centralblatt für Physiologie von Gad und Exner. Bd. 4. 1890.

nach Stoffen gesucht, welche die Leukocyten der Fähigkeit zu activen Bewegungen und Wanderung berauben und die Emigration zu verhindern vermöchten, um auf diesem Wege zu beweisen, dass die Auswanderung ausschliesslich auf die activen Form- und Ortsveränderungen der Leukocyten beruhe. Die folgenden Blätter werden zeigen, ob die Bemühungen in besagter Beziehung von Erfolg gekrönt waren und wie die Resultate für den Auswanderungsmechanismus verwerthet worden sind.

Nachdem Binz <sup>1)</sup> constatirt hatte, dass eine diluirte Lösung von Chininum muriaticum im Stande ist Infusorien, Amöben und farblose Blutkörper an ihrer selbständigen Beweglichkeit zu hindern, prüfte sein Schüler C. Scharrenbroich <sup>2)</sup> das Verhalten der letztern bei der Entzündung unter dem Einfluss der Chininwirkung. Zunächst wurde in destillirtem Wasser oder in Blutserum gelöstes Chininum mur. frischem Säugethierblut zugesetzt und es erwies sich, dass ein Theil der Leukocyten auffallend schwarzkörnig wurde, ein anderer Theil zwar hell blieb, dass aber keine farblose Blutzelle auch nur eine Spur amöboider Bewegung wahrnehmen liess, welche auch ausblieb, wenn die Temperatur des untersuchten Blutstropfens abwechselnd auf 40°C erhöht und wieder erniedrigt wurde. Diese Einwirkung auf die Protoplasmabewegungen war noch bei einem Verhältniss von 1 Chininsalz zu 4000 Blut deutlich. Nicht anders verhielten sich auch die Leukocyten des Froschblutes dem Chinin gegenüber, jedoch nur bis zu einem Verhältniss von 1:3000, wobei nicht alle Zellen bewegungslos wurden; eine noch dünnere Lösung beeinflusste sie fast gar nicht. War somit die lähmende Einwirkung des Chinins auf die Froschblutleukocyten erwiesen, so musste die Emigration, wenn sie auf vitale Eigenschaften der farblosen Zellen beruht und kein mechanischer Process ist, am Froschmesenterium durch subcutane Chininjectionen gehemmt werden. In der That zeigte es sich, dass bei Einspritzungen von Chininsalzlösung unter die Haut von Fröschen (in maximaler Dosis von  $\frac{1}{3626}$  vom Körpergewicht) der Auswanderungsprocess am entzündeten Mesenterium nicht eintrat, dass ferner eine in vollem Gang befindliche Auswanderung unterbrochen wurde resp. stark verzögert werden konnte. Auch vermochte Scharrenbroich durch Bepinseln des Mesenterium mit einer Chininlösung (1 Chinin. mur.: 500 Serum) die Emigration zu unterbrechen. Neben der Aufhebung der Eigenbewegungen war auch eine entschiedene Abnahme der Leukocyten an Zahl zu constatiren. Scharrenbroich giebt auch ausdrücklich an, dass Chinin

1) Ueber die Einwirkung des Chinins auf die Protoplasmabewegungen. M. Schulte's Archiv f. micr. Anat. Band 2 1867.

2) Ueber das Chinin als Antiphlogisticum. Diss. Bonn, 1867.

die Circulation verlangsamt, lässt aber diesen Umstand gar keine Rolle bei der Emigrationsbehinderung spielen. Später hat auch Binz<sup>1)</sup> diese Angabe bestätigt, indem auch er eine Dosis von  $\frac{1}{3620}$  vom Körpergewicht des Frosches als die maximale bezeichnet, welche ohne erhebliche der Emigration ungünstige Circulationsstörungen vom Versuchsthier vertragen werde.

Diese Angaben von Binz und Scharrenbroich wurden bald von vielen andern Seiten bestätigt und vervollständigt.

Martin<sup>2)</sup>, der die Scharrenbroich'schen Angaben einer Nachprüfung unterwarf, suchte seinen Beobachtungen dadurch grössere Ueberzeugungskraft zu verleihen, dass er unter völlig gleichen Bedingungen jedem Chininversuch gleichzeitig einen gewöhnlichen Entzündungsversuch zur Seite stellte. Das Ergebniss stimmte mit dem von Binz und Scharrenbroich überein. Zu einer Zeit, wo in den gewöhnlichen Versuchen das Mesenterium dicht von Leukocyten durchsetzt war, war das Gekröse des chinisirten Frosches klar und von nur sehr spärlichen farblosen Zellen bevölkert. Auch locale Application des Chinins beschränkte die Auswanderung augenfällig. An parenchymatösen Organen (Leber) blieb die Entzündung ganz aus, wenn die Frösche allmählig das Chinin subcutan erhielten und differirten solche Lebern, welche tagelang den Fröschen aus der Bauchhöhle herausgehungen hatten, fast in nichts von normalen, sowohl was Farbe als Grösse anlangt, und auch microscopisch fanden sich keine sehr ausgesprochene Unterschiede. — Durch Zählversuche der Leukocyten im Blut von jungen Hunden, welche Chinin injicirt bekommen hatten, überzeugte sich auch Martin von der Richtigkeit der zweiten Angabe von Scharrenbroich und endlich constatirt auch er in seinen Auswanderungsversuchen die durch Chinin bewirkte Circulationsverlangsamung, indem er ein neues Beobachtungsergebniss hinzufügt, nämlich die Verhinderung der entzündlichen Gefässerweiterung durch das Chinin. Diese drei Wirkungen: Lähmung der activen Form- und Ortsveränderungen der Leukocyten, Verminderung ihrer Anzahl in Blut und die Hemmung der entzündlichen Gefässerweiterung sind es, welche dem Chinin mit Recht die Bezeichnung eines typischen Antiphlogisticum verleihen.

Es folgten bald noch andere Arbeiten auf diesem Gebiet, meist aber mit wechselndem Erfolg.

Kerner<sup>3)</sup> fand, dass das Chininum mur. (1:4000 Blut) die Leukocyten vollkommen bewegungsunfähig mache und bei

1) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868.

2) Chinin als Antiphlogisticum. Dissertation, Giessen 1868.

3) Pflüger's Archiv, Bd. 3. 1870 S. 93, 5. 1872 S. 27 u. 7. 1873 S. 122.

subcutaner Injection die Auswanderung verhindern, indem die farblosen Zellen keine activen Formveränderungen mehr erkennen lassen. Auch locale Anwendung des Chinins hemmte die Emigration, aber hauptsächlich durch Einwirkung auf die Aussenwände der Gefässe. So wie Chininum muriaticum wirkt auch das Chininum amorphum muriaticum, nur stärker als jenes, weil es leichter resorbirt wird.

Auch Zahn<sup>1)</sup> schliesst sich bezüglich der Chininwirkung auf die farblosen Zellen Binz u. A. an. Zahn beschreibt auch die nach Chinin eintretenden Circulationsstörungen etwas genauer: die Stromgeschwindigkeit des Blutes verringert sich um so mehr, je stärker die Resorption wird, indem die Herzthätigkeit mehr und mehr abnimmt, unter wachsender Dilatation der Venen, wobei auch die Arterien manchmal an Weite zunehmen, jedoch nicht so wie die Venen; grosse Dosen (0.025 Chinin mur.) vermögen schon völligen Stillstand der Circulation zu erzeugen. Eine durch locale Chininapplication zu bewirkende dauernde Aufhebung der Emigration leugnet Zahn, giebt aber eine Retardirung des Processes zu, indem die ausgetretenen Leukocyten sofort bei der Berührung mit der Chininlösung rund, dunkelkörnig, bewegungslos wurden, dicht an der Gefässwand liegen blieben und so gleichsam den nachrückenden den freien Weg versperreten. Bei subcutaner Anwendung des Chinins fand Zahn eine fraglose Behinderung der Emigration, die er theils auf die Activitätslähmung der Leukocyten bezieht theils aber auch auf die Verlangsamung des Stromes. Gänzlich wirkungslos dem Auswanderungsprocess gegenüber wurde das Chinin nur bei solchen Fröschen gefunden, welche vorher mit dem Microsporon septicum infectirt worden waren; auch hohe Dosen vermochten den Auswanderungsprocess in diesem Fall nicht zu beeinflussen.

Auch N. Jerusalemsky<sup>2)</sup> findet eine beträchtliche Verminderung der Leukocytenanzahl im Blut von jungen Katzen nach subcutaner Injection von Chinin, insbesondere eine Abnahme der grossen weissen Zellen. Subcutane Chinindosen vermögen ohne Frage die Emigration zu verhindern resp. stark zu beschränken.

Von wie verschiedenen Seiten auch die Binz-Scharrenbroisch'schen Angaben bestätigt wurden, es hat dennoch nicht an Stimmen gefehlt, die sich gegen sie erhoben und die Thatsächlichkeit derselben gänzlich verneinten:

C. Schwalbe<sup>3)</sup> hatte sich zwar durch Versuche an Katzen-, Kröten- und Froschblut überzeugt, dass in einem mit

1) l. c. S. 13.

2) Ueber die physiologische Wirkung des Chinins. Berlin 1875.

3) Ueber die entzündungswidrige Wirkung des Chinins. Deutsche Klinik Nr. 36. 1868.

Chininlösung gemischten Blutstropfen die Leukocyten dunkelgranulirt wurden und ihre activen Formveränderungen quantitativ einbüßten, leugnete aber die Möglichkeit, dieselbe Wirkung durch subcutane Chininbeibringung auf die farblosen Zellen des kreisenden Blutes hervorbringen zu können, mithin auch einen Einfluss des Mittels auf Entzündung und Eiterung. Katzen, welche Chinindosen im Betrage von  $\frac{1}{500}$  bis  $\frac{1}{1150}$  vom Körpergewicht erhalten hatten und nach  $\frac{1}{2}$ —2 Stunden gestorben waren, wurden sofort nach dem Tode aus Hautvenen und denen der Milz Blutproben entnommen und die farblosen Zellen in diesen untersucht: es liessen sich keine von der Norm abweichenden Verhältnisse an ihnen constatiren, in einem Fall sogar zeigten die Leukocyten deutliche amöboide Bewegungen auch auf dem ungeheizten Objecttisch.

Geltowsky<sup>1)</sup> stimmt im Wesentlichen mit Schwalbe überein. Im Eidechsenblut vermochte eine Mischung von Chinin im Verhältniss von 1:900 die Bewegung der Leukocyten zu hemmen, ebenso im Blut von Meerschweinchen im Verhältniss von 1:2000—3000 und im Menschenblut in dem von 1:2000 resp. 2100. Wurden diese Concentrationen im Blut lebender Thiere durch subcutane Chininjectionen hergestellt, so erwiesen sich die Blutkörper als gänzlich unbeeinflusst.

Die Richtigkeit der Binz'schen Angaben wurde namentlich durch H. Köhler<sup>2)</sup> vollkommen negirt. Köhler vergiftete durch in refracta dosi beigebrachte grosse Chiningaben Frösche derart, dass sie in completer Reactionslosigkeit und ohne Reflexe dalagen: bei solchen Thieren ging der Auswanderungsprocess gänzlich unbeeinflusst von Statten falls die Circulationsverhältnisse von der Norm nicht abwichen. Nur dann, wenn intensive Störungen des Blutumlaufes auftraten, blieb auch die Emigration aus, eben durch diese verursacht. Die Versuche, am Mesenterium, an der Zunge und der Cornea mit verschiedenen Aetzmitteln angestellt, hatten alle das nämliche negative Resultat, in einigen Versuchen zeigten die Chininfrösche sogar eine lebhaftere Emigration als die Controllthiere. Köhler hält somit eine Betheiligung des Chinins an der Emigrationsbehinderung im Sinne von Binz für gänzlich ausgeschlossen und erklärt das Ausbleiben der Auswanderung farbloser Blutzellen nach Chininjectionen ausschliesslich durch die intensiven Kreislaufstörungen, welche das Mittel, in grossen Dosen applicirt, nach sich zieht. Auch eine Ver-

1) On the action of quinine on the colourless blood-corpuscles. Practitioner 1872. Referat im Centralblatt für die medic. Wissenschaften red. von Rosenthal und Senator, 1872. Nr. 41.

2) Ueber die Verhinderung der Auswanderung der weissen Blutkörper durch Chinin. Zeitschrift für die gesammten Naturwissenschaften; red. von C. G. Giebel III Folge 1877 Bd. I.

minderung der farblosen Zellen an Zahl durch Chinin wird von Köhler strikt geleugnet.

Gleichzeitig erschien eine Arbeit von J. Appert<sup>1)</sup>, welcher sich zur Aufgabe gemacht hatte, festzustellen, was man bei der Emigrationshemmung durch Chinin auf Rechnung der Circulationsstörungen und was auf die der specifischen Wirkung auf die Leukocyten.

Uebereinstimmend mit Scharrenbroich constatirte Appert zunächst, dass auf Zusatz von Chinin. mur. zum Blut die Leukocyten bei einem Verhältniss von 1 Chinin. mur.: 200—2000 Blut völlig gelähmt wurden, bei einem solchen von 1:2500—3000 sich in ihren amöboiden Bewegungen geschwächt zeigten, bei 1:3500 unbeeinflusst blieben. — Zur Prüfung der Einwirkung des Chinins auf die Emigration bei localer Application irrigirte Appert die durch Abtragen eines Stücks vom papillenträgenden Theil verletzte Zunge von R. temp. und escul. abwechselnd mit  $\frac{3}{4}$  proc. NaCl-Lösung und  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$  proc. Lösung von Chinin. mur. in physiologischer Kochsalz-Lösung. Es ergab sich constant, dass unter dem Chinineinfluss die emigrirten Zellen rund und dunkelkörnig wurden und ihre amöboide Beweglichkeit verloren, dass die Gefässe um mehr als die Hälfte sich erweiterten, die Circulation beschleunigt, die Randstellung durch letztern Umstand vermindert und die Emigration eingeschränkt wurde. Zwar blieben auch die der Gefässinnenwand anliegenden Zellen nicht unbeeinflusst, allein dennoch glaubt Appert die Emigrationshemmung in diesen Fällen in erster Linie auf die Circulationsverhältnisse zurückführen zu müssen. — Subcutaninjectionen grosser Chinindosen ( $\frac{1}{2500}$ — $\frac{1}{4000}$  vom Körpergewicht) beschränkten die Emigration durch schwere Schädigung der Circulation: Verlangsamung des Blutstroms und Verhinderung jeder Randstellung. Dosen im Betrage von  $\frac{1}{4,000}$  vom Körpergewicht dagegen, innerhalb 3—4 Stunden injicirt, waren im Stande die Auswanderung für 2—3 Stunden vollkommen zu beschränken trotz mittlerer Stromverlangsamung und reichlicher Randstellung farbloser Zellen. Auch nach weiteren 2—3 Stunden blieb die Auswanderung aus, jedoch nicht ohne Verminderung der Randstellung und der Stromgeschwindigkeit. In allen Fällen zeigten die Leukocyten sowohl innerhalb wie ausserhalb der Gefässe meist ein dunkelgranulirtes Aussehen und waren ohne active Formveränderungen. Die Gefässe waren während der Zeit dauernd mässig verengt. Geringere Chininquantitäten (bis zu  $\frac{1}{8000}$  vom Körpergewicht) vermochten die Emigration nicht in unzweifelhafter Weise zu hemmen. Um nun den Einfluss der durch Chinin erzeugten Circulationsstörung auf die Auswan-

1) Einfluss des Chinins auf die Auswanderung der weissen Blutkörper bei der Entzündung. Virchow's Archiv Bd. 71 1877.

derung zu isoliren, comprimirt Appert die Zungenarterien und erzeugte dadurch ganz analoge Circulationsverhältnisse: es ergab sich, dass starke Compression<sup>1)</sup> (wie hohe Chinindosen) durch mächtige Stromverlangsamung und völlige Aufhebung der Randstellung die Auswanderung verhinderten. Schwächere Compression führte (wie schwächere Chinindosen) zu allgemeiner aber geringer Verlangsamung des Stroms bei sehr mässiger Verengung des Gefässlumens, während Randstellung der Leukocyten ungehindert bestand. Es erfolgte hier jedoch die Auswanderung wie gewöhnlich, zum Unterschied von den Versuchen, in deren Verlauf die Frösche das Chinin erhielten.

Appert hatte somit in klarer Weise demonstirt, dass Chinin die activen Formveränderungen der Leukocyten zur Unmöglichkeit mache und dadurch auch die Auswanderung unterbreche, womit gleichzeitig auch die Nothwendigkeit der amöboiden Bewegungen für den ganzen Process dargethan war, ganz im Sinne von Binz.

In der Folgezeit erfuhr diese Chininwirkung jedoch theils eine andere Deutung theils wurde sie abermals ganz verneint.

Schtschepotjew<sup>2)</sup> fand, dass subcutan injicirte kleine, die Circulation wenig beeinflussende (0.001—0.005) und mittlere (0.006—0.014) die Herzcontractionen deutlich verlangsamende, auch die Reflexe herabsetzende Dosen Chinins keinen bemerkenswerthen Einfluss auf die weissen Blutkörper im Froschblut zeigen. „Obwohl sie in diesem Falle mehr gekörnt und gerundeter erscheinen bleibt ihre Fähigkeit zu amöboiden Bewegungen doch in voller Kraft.“ Grosse Chinindosen (0.018—0.025), welche die Reflexe ganz aufhoben, schwächten oder sistirten die amöboiden Bewegungen auf 3—5 Minuten.

Hobart A. Hare<sup>3)</sup> lässt die Emigrationsbehinderung nach Chininjectionen nicht durch Lähmung der Leukocyten geschehen, sondern durch Circulationsstörungen (worunter die Schwächung der Herzaction die Hauptrolle spielt) und durch Contraction der Gefässmuscularis.

Th. Engelmann<sup>4)</sup> sah die Leukocyten im Blut von Fröschen, welche durch Injectionen von Chininum sulfuricum bis zur völligen Reflexlosigkeit vergiftet waren, ganz unbeeinflusst sowohl hinsichtlich der Structur als der amöboiden Bewegung.

1) cf. S. 14.

2) Pflüger's Archiv Bd. 19 S. 54. 1879.

3) The action of the sulfate of quinia on the blood. Philadelph. med. Times XV 1884, p. 43 (18. Oct.).

4) Physiologie der Protoplasmabewegungen. Hermann's Handbuch der Physiologie I. I S. 364. 1879.

J. Dogiel<sup>1)</sup> hat die Leukocyten nur auf Zusatz einer gesättigten Lösung von Chininum sulfuricum sich verändern sehen, die Abbildung, welche Dogiel von einem derartig beeinflussten Leukocyt giebt, zeigt das farblose Körperchen rund, stark granulirt, dunkel, mit vacuolenartigen Gebilden im Innern.

Pekelharing (l. c. S. 15) überzeugte sich von der emigrationshemmenden Wirkung des Chinins allerdings, macht jedoch dafür wesentlich andere Momente verantwortlich. Nicht die Lähmung der Leukocyten nach Irrigation mit  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{10}$  proc. Lösung von Chinin nur in 0.5 proc. NaCl-Lösung ist es, welche das entzündete Mesenterium frei von Wanderzellen erhält, sondern es sind einerseits den entzündlichen entgegengesetzte Circulationsstörungen (Erweiterung der Arterien und Verengerung der Venen) andererseits eine gewisse durch Chinin erzeugte Veränderung der Gefäßwand, welche letztere so aufzufassen ist, dass das Chinin die Permeabilität derselben durch Verdichtung vermindere, sodass die Filtration abnehme und die Diapedese der farblosen Blutkörper als reiner Filtrationsprocess aus diesem Grunde gleichfalls sistire. Die Verdichtung der Gefäßwand durch Chinin weist Pekelharing durch Versuche an Warmblütern nach: subcutane Chinininjectionen in Dosen, welche die Herzaction und den Blutdruck nicht beeinträchtigten, verminderten deutlich den Lymphabfluss aus einem verbrühten Hundeschenkel. Subcutane Chinininjectionen an R. temp. vermochten die Emigration zwar auch zu verhindern, jedoch nicht durch Beeinflussung der Leukocyten sondern dadurch, dass das Eintreten der entzündlichen Gefäßalteration hintangehalten resp. wieder rückgängig gemacht werde. Hierbei erweitern sich die Venen oder bleiben unverändert im Caliber.

Die Ansicht von Pekelharing über die antiphlogistische Wirkung des Chinins erhielt gleich darauf eine Stütze durch die Untersuchungen von R. Disselhorst<sup>2)</sup>. Autor weicht zwar von Pekelharing bezüglich der Localwirkung des Chinin ( $\frac{1}{20}$  procentige Solution) auf die Gefäßweite (am Mesenterium von R. esculenta) ab, indem er neben inconstantem Verhalten der Arterien eine oft beträchtliche Dilatation der Venen findet — also für die Auswanderung sehr günstige Circulationsbedingungen — sieht aber dennoch eine starke Behinderung der Auswanderung, obgleich die Leukocyten innerhalb der Gefäße, und manchmal auch ausserhalb derselben im Gewebe, vom Normalen nicht im geringsten abweichen. Diese Beschränkung der Emigration führt Disselhorst auf eine Veränderung der Gefäßwände im Sinne Pekelharing's zurück, welche dem Haftenbleiben der unveränderten farblosen

1) Zur Physiologie der Lymphkörperchen. Duboi's Archiv 1884. S. 373.

2) Studien über Emigration. Dissertation, Halle 1887 und Virchow's Archiv Bd. 113 1888.

Zellen grosse Hindernisse in den Weg legt. In den meisten Fällen waren die bereits emigrierten Zellen fast alle rund und bewegungslos. In der feuchten Kammer vernichtete das Chinin im Verhältniss von 1: 2000 die Lebenseigenschaften der Leukocyten erst in 4 Stunden.

Grosses Interesse beanspruchen endlich die Versuche mit Chinin von Leber<sup>1)</sup>. Leber brachte kleine 6 mm lange und 1 mm im Durchmesser haltende aseptische Glassröhrchen, welche zur Hälfte mit Chininum sulfuricum in Substanz, zur andern mit heissgesättigter Lösung desselben Salzes gefüllt waren, in die vordere Augenkammer von Warmblütern und beobachtete, dass nach 8—11 Tagen eine beträchtliche Einwanderung von Leukocyten in das Röhrchen stattgefunden hatte, ohne dass am laedirten Auge abnorme Verhältnisse zu constatiren waren. In einem andern Versuch brachte Leber ein mit Chinin beschicktes Röhrchen neben einem gleichen mit regulinischem Hg versehenen in ein und dasselbe Auge, in der Absicht, festzustellen, ob das Chininröhrchen die Einwanderung der farblosen Zellen in das zweite irgend wie beeinflusse. Es stellte sich heraus, dass zu einer Zeit, wo die Einwanderung in das mit Hg versehene Röhrchen bereits in vollem Gang war, das mit Chinin gefüllte noch frei von Leukocyten gefunden wurde; nach ca. 11 Tagen ergab die Untersuchung, dass auch in das Chininröhrchen eine reichliche Leukocyteneinwanderung stattgehabt hatte, freilich eine weit weniger massenhafte als in das andere. Die Immigration in das Hg-röhrchen war also nicht beeinträchtigt worden. — In diesem wie im erstgenannten Versuch war die Menge der farblosen Zellen in dem Chininröhrchen bedeutend und unverhältnissmässig grösser als sie Leber jemals bei mit aq. dest. oder  $\frac{3}{4}$  procentiger Kochsalzlösung gefüllten Capillaren beobachtet hatte. Leber giebt dafür die Erklärung: solange das Chininsulfat in den Röhrchen in concentrirter Lösung noch vorhanden ist, kann eine Einwanderung wegen des die Leukocyten in dieser Concentration lähmenden Einflusses des Salzes nicht stattfinden; wird nun allmählig durch Diffusion<sup>2)</sup> die Chininconcentration geringer und geringer, erreicht diese endlich einen gewissen niedrigen Grad, so beginnt die Chininlösung eine Attractionswirkung auf die farblosen Blutkörper auszuüben und veranlasst deren Einwanderung in das Röhrchen; eine ähnliche anziehende Wirkung kommt dem destillirten Wasser und der  $\frac{3}{4}$  procentigen Kochsalzlösung nicht zu. Leber ist daher geneigt, auch in dem Chinin einen chemotactischen Stoff zu sehen, der in diluirter Lösung die Leukocyten anlockt, in concentrirter lähmt und tödtet.

1) l. c.

2) Wohl Osmose.

Wie ersichtlich, gehen die Ansichten der Schriftsteller über den Einfluss des Chinins auf die Leukocyten und den Emigrationsprocess deutlich auseinander. Ein kaum besseres Schicksal haben die andern pharmakotherapeutischen Stoffe gehabt, die man als auf den Auswanderungsprocess von Einfluss erkannte. In die Reihe dieser gehört zunächst das

Eucalyptol. Mees<sup>1)</sup> fand, dass die Leukocyten des Froschblutes auf Zusatz von Ol. Eucalypti im Verhältniss von 1:1500 resp. 1000 deutlich ihre amöboiden Bewegungen verloren, in ersterm Fall nach einigen Minuten, in letzterm sofort, selbst unter dem Einfluss erhöhter Temperatur. Mesenterien und Mesometrien von Fröschen, die über einem kurzen einen Tropfen Eucalyptol enthaltenden Röhrechen gespannt waren, blieben klar und durchsichtig wie unter normalen Verhältnissen; selbst nach 48stündiger Beobachtung liess sich keine einzige emigrierte Zelle im Gewebe nachweisen. Die Circulation war dabei völlig intact. Nähere Angaben über die Gefässweite und die Stromgeschwindigkeit hat Mees nicht gemacht. Binz<sup>2)</sup> bestätigte die Angaben von Mees vollkommen, vervollständigt die Beobachtung noch dadurch, dass er sich durch Messung der Gefässe überzeugte, dass letztere durch das Eucalyptol in keiner nennenswerthen Weise beeinflusst werden, dass insbesondere die Blutbahn keine Verengung erfährt. Die Emigrationsbehinderung führt Binz daher auch ausschliesslich auf die Lähmung der Leukocyten zurück, welche sofort erfolge, sobald nur das farblose Blutkörperchen einen Fortsatz durch die Gefässwand entsandt hat und so mit den Eucalyptoldämpfen in Berührung gekommen ist. Die bereits emigrierten Zellen wurden in kürzester Frist bewegungslos und starr. Pökelharing (l. c.) sieht sich veranlasst auch hinsichtlich der Eucalyptolwirkung auf den Auswanderungsprocess mit Mees und Binz nicht übereinstimmen zu können. Am frischen Mesenterium constatirte Pökelharing eine Dilatation der Arterien und Venen als Wirkung des Eucalyptol und auch am entzündeten liess sich eine Erweiterung der Arterien, jedoch hier mit geringer Verengung der Venen constatiren, also eine dem Auswanderungsprocess ungünstige Gefässconstellation, auf welche Autor die Behinderung der Emigration zurückzuführen sich veranlasst sieht, jedoch nicht ohne auch auf die etwaige Veränderung der Gefässwände durch das Eucalyptol hingewiesen zu haben. Die bereits emigrierten Zellen wurden durch die Dämpfe rund, bewegungslos, wenn auch nicht körnig. Disselhorst (l. c.) stimmt hinsichtlich des Eucalyptol mit Pökelharing überein; er fand durch

1) Deutsches Archiv für klinische Medicin. Band XIII 1877.

2) Virchow's Archiv Bd. 73 S. 159. 1878.

Messung, dass das Mittel am entzündeten Froschmesenterium neben einer beträchtlichen Erweiterung der Arterien zugleich eine Verengerung der Venen zur Folge habe, die ausgetretenen Leukocyten alle rund, dunkelgekörnt, bewegungslos wurden. Die fraglose Behinderung der Emigration führt auch Disselhorst theilweise auf die Veränderungen der Gefässinnenhaut zurück, welche das Haften der Leukocyten und somit ihre Emigration illusorisch mache. Die von Mees angegebene Wirkung des Eucalyptol auf die farblosen Blutzellen eines Blutropfens wird auch von Disselhorst bestätigt, der die Wirkung dieses Mittels auf die Leukocyten als geradezu vernichtend bezeichnet, da bereits nach 5 Minuten Zufallsphänomene an denselben wahrnehmbar sind.

Das Phenol, ein Stoff dessen Giftigkeit dem Protoplasma gegenüber bekannt ist, hat gleichfalls eine einstimmige Beurtheilung seitens der Autoren nicht erfahren. Prudden<sup>1)</sup> constatirte, dass das Phenol in einer Verdünnung von 1:1600 Theilen  $\frac{1}{2}$  procentiger Kochsalzlösung bei localer Anwendung die Emigration am Froschmesenterium zu verhindern im Stande ist durch Beeinflussung der Leukocyten im Sinne von Binz, ohne dass merkbare Veränderungen am Gefässcaliber sich fanden. Wurde dann die Phenollösung durch eine gewöhnliche Kochsalzlösung ersetzt, so erfolgte ohne Caliberänderung der Gefässe binnen kürzester Frist die Auswanderung der Leukocyten, die wiederum durch Phenol unterbrochen werden konnte u. s. f. P e k e l h a r i n g überzeugte sich dagegen, dass das Mittel eine Verengerung der Arterien nebst Dilatation der Venen nachsich ziehe, zuweilen auch Dilatation der Arterien, ohne dass die venösen Gefässe irgend wie beeinflusst würden. P e k e l h a r i n g bezieht die Emigrationshemmung jedoch nicht auf Lähmung der Leukocyten im Blut, sondern wie beim Chinin und Eucalyptol auf die verminderte Durchlässigkeit der Gefässwandungen. Disselhorst findet, dass das Carbol eine Erweiterung der arteriellen und venösen Blutbahn am Ort der Einwirkung schafft, sieht auch die meisten emigrirten Zellen rund und dunkelgekörnt werden und überzeugt sich von der Behinderung der Emigration, in deren Erklärung er mit P e k e l h a r i n g übereinstimmt. In der feuchten Kammer wurden die Leukocyten durch Carbol 1:1600 nach 4 Stunden bewegungslos und dunkelgekörnt.

Die Salicylsäure, für welche Prudden (l. c.) die völlige Uebereinstimmung mit Phenol in der Wirkung auf die farblosen Blutzellen (im Verhältniss von 1:4000) angiebt, wurde auch von P e k e l h a r i n g und Disselhorst als Anti-

1) Americ. Journal of the med. sciences 1881 pag. 82 und 1882 pag. 64, (cit. nach P e k e l h a r i n g und Binz).

phlogisticum bestätigt; auch hat Binz<sup>1)</sup> das Gleiche für ihr Natronsalz constatirt. Pekkelharing und Disselhorst sahen bei der Irrigation des Mesenterium mit Salicylsäurelösung (1 Theil gesättigter Salicylsäurelösung: 9 Theile  $\frac{1}{2}\%$ -iger Kochsalzsolution) ein Rund- und Dunkelwerden der emigrirten Zellen und eine Sistirung der Auswanderung, welche beide Autoren ebenso erklären wie die Auswanderungsunterbrechung durch Chinin etc. Was das Verhalten der Gefäße anlangt, so differiren sie dahin, dass Ersterer Erweiterung der Arterien und Verengerung der Venen findet, indess Letzterer beide Gefäßarten sich erweitern sieht. Auch die Salicylsäure wirkte auf die Leukocyten in der feuchten Kammer geradezu vernichtend, indem Disselhorst bereits nach 5 Minuten an ihnen Zerfallsphänomene bemerkte. —

Von den als Antiseptica vielfach gebrauchten pharmakologischen Agentien hat Binz<sup>2)</sup>, veranlasst durch die Mittheilung der Chirurgen, dass gepulvertes Jodoform an Operationswunden und in Abscesshöhlen die Eiterung beschränke, noch das Jodoform untersucht und gefunden, dass auch dieses Mittel durch Lähmung der Leukocyten die Auswanderung verhindert. Von einer gesättigten Lösung von Jodoform in Süßmandelöl wurden einige Tropfen auf das frisch ausgebreitete Froschmesenterium geträufelt und auf ein solches Gekröse, an welchem bereits Auswanderung eingetreten und überall in vollen Gang war; das Versuchsthier wurde in zerstreutem Tageslicht stehen gelassen und bei der Untersuchung nach mehreren Stunden erwies es sich, dass im ersten Fall die Auswanderung nicht eingetreten war, im zweiten keine weiteren Fortschritte gemacht hatte, ohne dass hier wie dort sich etwas am Kreislauf geändert hätte. Die bereits emigrirten Zellen verblieben an Ort und Stelle, die der Gefässinnenwand anliegenden Leukocyten waren rund und regungslos. Diese Emigrationsbehinderung am Mesenterium erklärt Binz in der Weise, dass unter dem Einfluss des zerstreuten Tageslichts sich aus dem Jodoform freies Jod abspalte, verdampfe, die zarte Wand der Gefäße durchdringe und die farblosen Zellen lähme.

Endlich hat Disselhorst<sup>3)</sup> noch im Sublimat (1:15000) ein Mittel gefunden, welches durch Beeinflussung der Gefäßwände den Austritt der Leukocyten nicht zu Stande kommen lässt, trotz Verengerung der Arterien und Dilatation der Venen. In der feuchten Kammer erwies sich das Sublimat als Gift für die Zellen der Froschlymphe.

Auch das Chloroform und Paraldehyd wurden in neuester Zeit von Massart et Bordet (l. c.) unter die leuko-

1) Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 7 S. 280, 1877.

2) Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Zellen zum Jodoform. Virchow's Archiv Bd. 89 1882.

3) l. c. S. 16.

cyten-lähmenden und daher auswanderungshemmenden pharmakologischen Agentien eingereicht. In einem suspendirten Tropfen von Froschlymphe sistirten die amöboiden Bewegungen der Leukocyten unter der Einwirkung von Chloroformdämpfen vollkommen und nahmen die Wanderung erst wieder auf, als die Zuleitung der Dämpfe unterbrochen wurde. Die beiden Forscher setzten auch Frösche, denen mit Culturen verschiedener Microorganismen gefüllte Glascapillaren in die Bauchhöhle gebracht waren, in eine Lösung von Chloroform und Paraldehyd und beobachteten an solchen Versuchsthieren keine Einwanderung von Leukocyten in die Röhren, da die farblosen Zellen durch das resorbirte Chloroform und Paraldehyd ihrer activen Beweglichkeit beraubt waren. Auch konnte der direkte Nachweis am entzündeten Froschmesenterium erbracht werden: auf die beschriebene Weise narcotisirte Thiere zeigten keine Auswanderung aus den Blutgefäßen des entzündeten Gekröses, obwohl Raudstellung der Leukocyten in gewöhnlicher Weise erfolgte.

### B. Ueber Diapedesis.

Der Durchtrittsmechanismus der rothen Blutkörper ist bei weitem nicht so eingehend discutirt worden als der der farblosen. Bei ihnen lagen die Verhältnisse einfacher, indem man sie bei dem gänzlichen Mangel activer Eigenschaften als rein passive Gebilde betrachten durfte und daher zur Erklärung ihres Durchtritts auch nur rein physikalische Momente heranziehen konnte.

Waller erwähnt zwar, dass unter den an der entzündeten Froschzunge ausgewanderten farblosen Blutzellen sich auch rothe befinden, beschreibt aber den Durchtritt derselben nicht.

Stricker<sup>1)</sup> war der erste, der rothe Blutkörper in ihrem Durchtritt durch die Capillargefäßwandung an Froschlavenschwänzen gefunden hat; er beschreibt, wie bei in bester Thätigkeit begriffenem Capillarkreislauf der innerhalb steckende Theil des rothen Blutkörperchens pendelartig hin und her bewegt wird, indess der aussen befindliche, mit jenem durch einen engen Hals zusammenhängende Theil unbewegt bleibt. Stricker erklärt die Erscheinung dadurch, dass die Capillaren durch rhythmische Contractionen die in ihnen befindlichen Blutkörper ergreifen und dann hinausbefördern.

Prussak<sup>2)</sup> hat dieselbe Beobachtung an Capillargefäßen der ausgespreizten Schwimnhaut gemacht, nachdem dem Frosch eine Kochsalzlösung injicirt worden war. Er giebt an,

1) Studien über den Bau und das Leben der capillaren Blutgefäße. Wiener academ. Sitzungsber. Bd. 52 Abth. II S. 386, 1865.

2) Ueber künstlich erzeugte Blutungen per diapedesis. Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 56, Abth. II S. 16, 1867.

dass ein solches eingeklemmtes Körperchen nicht ganz nach aussen trete, sondern bei erster bester Gelegenheit entzwei-gerissen werde. In der Erklärung der ganzen Erscheinung stimmt er mit Stricker überein.

Nachher hat sich auch Hering (l. c.) davon überzeugt, dass der Befund von eingeklemmten farbigen Blutkörpern keine Seltenheit sei sowohl bei entzündeten als auch normalen Froschschwimmhäuten und Froschquappenschwänzen.

Dann hat Cohnheim<sup>1)</sup> das Durchtreten rother neben weissen Blutkörperchen bei der Entzündung beschrieben. Es sollten die rothen nur an den Stellen der Capillaren haften bleiben und später durchtreten, wo vorher ein Leukocyt emigrirt war. Hierbei sei es ausschliesslich der Blutdruck, welcher die rothen Zellen hinausbefördere. Genauer demonstrierte Cohnheim diese Diapedese der rothen Blutkörper an der Froschschwimmhaut bei der durch Unterbindung der V. femor. erzeugten venösen Stauung<sup>2)</sup>. Nachdem die Blutsäulen in den Capillaren in Stase gerathen sind, erscheinen an ihren Contouren rothe Buckel, oft dicht neben einander, in Form von Maulbeeren. Nach Lösung der Ligatur erweisen sich diese Buckel als aus dicht gedrängten durch den gesteigerten Capillardruck durchgepressten rothen Blutkörpern bestehend. Und nicht bloss aus den Capillaren, sondern auch aus den kleinen Venen findet eine Diapedese statt. Cohnheim vervollständigt auch seine frühere Angabe dahin, dass beim entzündeten Mesenterium rothe Blutkörper nicht bloss dann diapedesiren, wenn weisse ihnen den Weg gebahnt haben, sondern ganz unabhängig davon auch an solchen Stellen, wo vorher weisse nicht emigrirten. Später hat Cohnheim<sup>3)</sup> am entzündeten Mesenterium auch aus den Venenwurzeln und kleinen Venen rothe Blutkörper austreten sehen, auch hier ausschliesslich durch den — übrigens nicht gesteigerten — Druck hinausbefördert.

Kremiansky<sup>4)</sup> hat rothe Blutkörper bei der Entzündung ausser aus den Capillaren und kleinen Venen, vereinzelt auch aus den grossen Venenstämmen austreten sehen; im Uebrigen bestätigt er die Angaben Cohnheim's über Diapedese.

Bastian<sup>5)</sup> hat auch die rothen Blutkörper mittelst amöboider Bewegung die Gefässe passiren gesehen.

Zahn (l. c.) hat auffallender Weise bei den meisten seiner Entzündungsversuche den Durchtritt gefärbter Körperchen nicht bemerkt.

1) l. c. S. 9.

2) Virchow's Archiv Bd. 41. 1867.

3) Ueber Entzündung. II. Mittheilung Virchow's Arch. Bd. 45.

4) Wiener med. Wochenschrift Nr. 2 1868.

5) Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1869 Bd. I S. 208.

Saviotti (l. c.) giebt an, namentlich an solchen Capillaren eine sehr reichliche randständige Fixation rother Blutkörper gefunden zu haben, in denen eine Zeit lang die Blutssäule in Stase beharrt hatte.

Eine eingehende Darstellung der Ursachen und Bedingungen der Diapedese verdanken wir erst Arnold<sup>1)</sup>, welcher die Beobachtungen an der Froschzunge gemacht hat, in der durch Unterbindung der mittlern grossen Vene venöse Stauung und ihre Folgen sich entwickelt hatten. Hierbei beobachtet Arnold an langsam strömenden Capillaren, dass im Moment, wo ein rothes Blutkörperchen völlig nach aussen durchgedrungen, ein anderes sich an dieselbe Stelle schlägt. Die Zeit, welcher das Körperchen zur Vollendung seines Austrittes bedarf, ist verschieden: bald vergehen viele Stunden, ehe es ganz draussen angelangt, bald ist der Durchtritt in sehr kurzer Zeit beendet, ja manchmal folgt ein Körperchen dem andern so rasch, dass es nicht gelingt ihre Anzahl festzustellen; in letzterem Fall sind wesentliche Gestaltveränderungen an ihnen nicht wahrzunehmen. Oefters kommt es vor, dass ein rothes Blutkörperchen im letzten Moment des Durchtretens sich von seinem in der Wand steckenden Fortsatz trennt, so dass letzterer die Oeffnung in der Gefässwand verschliesst. Ist jedoch das Körperchen ganz durchgetreten, so stürzt in dem Augenblick, wo es seinen Fortsatz auszieht, ein Strom von Plasma ihm nach bis entweder ein neues anschlagendes Körperchen die Oeffnung stopft oder die entspannte Gefässwand selbst die Lücke schliesst. Auch neben einem bereits eingeklemmten Körperchen stürzt Plasma heraus, was Arnold daraus schliesst, dass Blutkörperchen oft an der Stelle anschlagen, wo eines bereits fixirt aber noch nicht durchgetreten ist. — Die Ursache der Randstellung rother Blutkörper ist mithin nach Arnold gegeben in Plasmaströmen, welche gegen die Gefässwand gerichtet sind und durch die erweiterten Stigmata — Stomata hindurchdringen; diese Strömung bewirkt das Anschlagen des rothen Blutkörperchens, das aus dem rothen Axenstrom abgelenkt, an die Wand geworfen und später vollends aus der Gefässwand hinausgetrieben wird. Die diapedesirten Körperchen zeigen verschiedene Formen und Grösse: die einen haben die ursprüngliche Gestalt beibehalten, allerdings mit Aenderung der Contouren, sie sind eingedrückt oder haben umgeschlagene Ränder, die meisten auch ihren schwach contourirten Kern, — die andern sind birn- oder kugelförmig und meist ohne Kern, auch finden sich bloss Bruchstücke von rothen Zellen aussen.

1) J. Arnold: Ueber Diapedese. Virchow's Archiv Bd. 58 S. 203 und 231. 1873.

Auch Lavdowsky (l. c.) nimmt zur Erklärung der Diapedese nur die physikalischen Momente des Blutumlaufes an, wobei er eine gewisse Brüchigkeit der Gefäßwände als unerlässliche Bedingung betrachtet. Das Durchtreten der rothen Blutkörper an der Amphibienlunge findet nur dann statt, wenn vorher weisse ihnen den Weg eröffnet haben. Am Mesenterium käme es mitunter vor, dass die rothen Blutkörper auch vor den Leukocyten austreten.

Was endlich den Weg anlangt, welchen die Blutkörper bei ihrer Passage durch die Gefäßwände einschlagen, so ist auch er Gegenstand lebhafter Controversen gewesen<sup>1)</sup>. Cohnheim hatte anfangs, auf Grund der von v. Recklinghausen geübten Silberimprägation, in den Blutgefäßwänden gewisse Oeffnungen — „Stigmata resp. Stomata“ angenommen, durch welche die Leukocyten nach aussen gelangten; später hat er zugleich mit der „activen“ Auswanderung auch die „ausschliesslich stomatische Emigration“ fallen gelassen. In der Folgezeit haben jedoch die Untersuchungen von J. Arnold und R. Thoma gezeigt, dass Emigration und Diapedese dennoch immer nur an bestimmten Stellen der Gefäßwandung erfolgt, dass die zelligen Elemente zwischen den Gefässendothelien durch die sog. Kittsubstanz hindurchtreten, niemals durch den Zellkörper eines Endothelium selbst.

Man kann behaupten, dass im Allgemeinen gegenwärtig eine Einigung der Ansichten über den Mechanismus und die Details der Emigration und Diapedese erzielt ist. Ueber den Mechanismus der Diapedese sind die Meinungen nie ernstlich auseinandergegangen: für seine Erklärung ausschliesslich mechanische Verhältnisse des Blutstroms und der Gefäßwand in Anspruch zu nehmen, steht nichts im Wege. Dagegen dürfte die Anschauung über Emigration der Wirklichkeit entsprechen, welche neben unterstützenden physikalischen Eigenschaften des localen Blutumlaufes die Activität der Leukocyten, die vitalen Vorgänge in ihrem Zellprotoplasma als unentbehrlich für den Ablauf der Erscheinungen gelten lässt.

Vollkommen überzeugend haben in dieser Beziehung die Arbeiten von Thoma gewirkt und die Activität der Leukocyten als massgebend für alle Zeiten hingestellt. Dass auch die Versuche mit den pharmakologischen Stoffen das Ihre mit dazu beigetragen haben, diese Ansicht zum Durchbruch zu verhelfen, lässt sich nicht leugnen, dass ihnen jedoch nicht die-

1) Ausführliches hierüber ist zu finden bei Engelmann: Ueber das Verhalten des Endothels der Blutgefässe bei der Auswanderung der Leukocyten. Diss. Dorpat 1891.

jenige Bedeutung beigelegt wird, welche sie vielleicht verdienen, liegt an den so vielfach sich widersprechenden Resultaten der Forscher. Man braucht nur auf die Literatur des Chinins hinsichtlich seines Einflusses auf die Emigration einen Blick zu werfen, um sagen zu können, dass trotz so zahlreicher Untersuchungen eine Einigung der Ansichten selbst nur über die wesentlichsten Punkte bei Weitem noch nicht erzielt ist. Die Möglichkeit, die Auswanderung einzig durch Lähmung der Leukocyten zu hemmen ohne heftige Circulationsstörungen, wird von Binz, Scharrenbroich, Martin, Kerner, Zahn, Jerusalimsky und Appert vertheidigt, während die andern Forscher: Köhler, Hare und theilweise Pikelharing nur Circulationsschädigungen für diese Hemmung verantwortlich machen, und im Verein mit Schwalbe, Geltowsky, Engelmann und Schtschepotjew die Möglichkeit überhaupt leugnen, diejenige Concentration des Chinins im Blut der Versuchsthiere herzustellen, welche zur Entfaltung seiner Wirkung auf die weissen Zellen nothwendig ist. Dass und in wiefern Pikelharing und Disselhorst von der Binz-Scharrenbroich'schen Ansicht über die antiphlogistische Wirkung des Chinins abweichen, ist bereits an den betreffenden Stellen markirt worden.

Angesichts nun dieses Mangels an einheitlichen Resultaten schien es wünschenswerth, eine Revision der Chininfrage in den fraglichen Beziehungen zu besorgen, um so mehr, als die ganze Angelegenheit theoretisch und practisch von Interesse ist. Von diesem Standpunkt aus heisst es durchaus nicht Wasser in den vollen Brunnen schöpfen, wenn noch einmal der Einfluss des Chinins auf die Auswanderung einer Nachprüfung unterzogen werden soll. Mit in die Untersuchung sollen auch einige dem Chinin nahe stehenden Körper einbegriffen werden.

### III. Eigene Untersuchungen.

Alle Untersuchungen wurden nur an Exemplaren von *Rana temporaria* gemacht und zwar dienten zur Erlernung der „Entzündungsversuche“ sowohl Winter- als Sommerfrösche, zum Studium des Einflusses des Chinins und der andern Stoffe auf die Auswanderung nur letztere als Versuchsobjecte. Die Winterfrösche hatten im Aquarium des pharmakologischen Instituts überwintert, die immer frisch eingefangenen Sommerfrösche hatten höchstens 4 Tage im nämlichen Aquarium zugebracht, ehe sie zu den Versuchen verwendet wurden.

Die Beobachtungen wurden nur am Mesenterium gemacht. Es ergaben sich im Laufe der Untersuchungen im Allgemeinen folgende Differenzen in Bezug auf die Versuchsthiere resp. ihr Mesenterium:

1. Das Gekröse des Winterfrosches hat ein bedeutend weniger entwickeltes blutführendes Capillarnetz als das des Sommerfrosches: während man beim ersteren eine grosse Anzahl enger, nur plasmaführender Kanäle das Mesenterium durchziehen sieht, in welche sich erst nach einiger Zeit die Blutkörper den Weg hineinbahnen, sind am Mesenterium des Sommerfrosches die Capillaren reichlicher entwickelt und alle Sitz lebhafter Circulation; aus diesem Grunde ist das in „Entzündung“ versetzte Gekröse bei Sommerfröschen viel rascher mit ausgewanderten Zellen bedeckt als das der Winterthiere.

2. Bei Sommerfröschen (namentlich im Juni und Juli) findet man oft das frisch der Bauchhöhle entnommene Mesenterium bereits stark getrübt und von Leukocyten durchsetzt, ohne dass die Thiere durch auffälliges Verhalten eine Peritonitis (?) vermuthen lassen. Bei Herbst- und Winterfröschen ist derartiges eine Seltenheit.

3. Die grosscalibrigen Mesenterialgefässe der Winterthiere entwickeln die bekannten ampullären Erweiterungen, wodurch eine Messung der Gefässbreite unmöglich wird. Bei Sommerfröschen bleibt der Gefässcontour immer gradlinear.

4. Bei den im Juni und Juli gefangenen Thieren beginnt die Auswanderung oft nach wenigen Minuten bis maximum 1 Stunde, bei den Fröschen des August und September nach 2—7 Stunden. Es bestehen also ähnliche Differenzen unter den R. tempor. wie zwischen ihnen und den Esculenten.

### A. Versuchstechnik.

Die Thiere — mit Vorliebe wurden nur männliche Exemplare benutzt, wobei auf möglichst gleiche Grösse und gleiches Gewicht geachtet wurde — wurden gewogen und dann mit Curare völlig bewegungslos gemacht; sie erhielten von der Curarelösung (1:1000) 1 Decigramm injicirt, wodurch nach 1—2 Stunden complete Lähmung auf 12—16 Stunden erzielt wurde. Nachdem die Herzthätigkeit regelmässig geworden, wurden die Thiere auf feuchtem Filtrirpapier auf den Rücken gelagert. Dann wurde mit feiner Pincette eine Hautfalte des rechten Seitenlymphsackes genau in der Längsmittle einige mm. vom Septum zwischen Bauch- und Seitensack erfasst und mit der Scheere angeschnitten; zeigte sich Blut, so wurde die Wunde mit der Pincette comprimirt, bis die Blutung stand. Darnach erfolgte Erweiterung des Hautschnittes fusswärts resp. kopfwärts je nach dem Verlauf der Gefässe. Die Bauchmuskulatur wurde, auch mit der Scheere, nicht ober gespalten, als bis die Hautwundränder und der Seitenlymphsack von Blutspuren gesäubert waren. Die Eröffnung der Bauchhöhle ist meist mit keiner Blutung verbunden. Thiere, die bei Herstellung des Präparats mehr als ca. 2 Tropfen Blut verloren hatten, wurden überhaupt nicht weiter benutzt, weil bei der so geringen Blutmenge des Frosches<sup>1)</sup> schon einige verlorne Blutropfen die Wirkungen eines starken Aderlasses zur Folge haben, welche sich hauptsächlich in Gefässverengerung und enormer Blutstrombeschleunigung äussern. — Wird nach Eröffnung der Bauchhöhle die ventrale Wundlippe gelüftet, so liegt gewöhnlich der Uebergangstheil des Dünn- in den Dickdarm vor und man vermag leicht eine genügend grosse Dünndarmschlinge hervorzuziehen, wobei das unterste Dünndarmstück wegen seines langen Mesenterium am meisten den Anforderungen entspricht.

Der Frosch wurde dann auf dem Thoma'schen Objecttischchen für das Mesenterium, durch eine untergeschobene Korkplatte etwas erhöht, so auf den Bauch gelagert, dass die Bauchwunde in gleicher Höhe mit der Oberfläche des Objectglases oder etwas höher sich befand. Das Objecttischchen von

1) Nach A. Gürber und J. Gaule (Dubois-Reichert's Archiv 1889 S. 83 und Centralblatt für Physiologie von Exner und Gad Nr. 8 1889 S. 1) beträgt die Blutmenge der R. temp. ca. 3 bis max. 4,2% vom Körpergewicht.

Thoma<sup>1)</sup> erfüllt seinen Zweck vollkommen; doch ist zu beachten, dass die Korkstückchen die gleiche Höhe wie das dicke Objectglas haben: sind sie niedriger, so werden die Mesenterialgefässe kurz vor ihrem Herantritt an den Darm über dem scharfen Rand des Objectglases geknickt; dasselbe geschieht mit den grossen Gefässen an der Mesenterialwurzel wenn die Bauchwunde tiefer zu liegen kommt als die Oberfläche des Glases. An solch einem fehlerhaften Präparat geht die Blutcirculation ganz unregelmässig vor sich, in ersterem Falle sammeln sich ausserdem in den aus dem Darm kommenden grössern Venen an der geknickten Stelle die Leukocyten zu einem weissen, das Gefässlumen fast obturirenden Haufen, der zwar weggeschwemmt, aber nach wenigen Augenblicken von einem zweiten gefolgt wird, so dass in kurzen Intervallen ein grosser aus Leukocyten bestehender Klumpen nach dem andern in den Venen das Gesichtsfeld passirt.

Die Darmschlinge wurde mit einigen feinen Nadeln fixirt, wobei letztere möglichst nur die Serosa fassten.

Aetzmittel wurden nicht benutzt.

Sofort nach Herstellung des Präparats wurde die Messung der Gefässweite (bei Objectiv A, Ocular 4 Zeiss) besorgt: als Massstab diente hierbei ein in das Ocular eingefügter gewöhnlicher Ocularmicrometer.

Darnach wurde mit der Irrigation mittelst 0.7 procentiger Kochsalzlösung (Natr. chlorat. depur.) begonnen. Die Lösung muss peinlich sauber gehalten werden, da sich sonst die Zuleitungscapillare verstopft.

Stündlich wurde die Spülung auf wenige Minuten unterbrochen und Messung der Gefässweite immer an derselben Stelle besorgt, der Puls gezählt, sowie die Stromgeschwindigkeit, Randstellung der Leukocyten etc. abgeschätzt. Leider fehlt für die richtige Beurtheilung der Stromgeschwindigkeit ein sicherer und objectiver Massstab; ich orientirte mich in folgender Weise:

Die grösstmögliche Stromgeschwindigkeit liegt dann vor, wenn in den Arterien und Venen die Stromesrichtung nicht zu erkennen ist, man entweder die Blutsäule für ruhend hält oder sich in der Stromesrichtung irrt; in solchen Fällen legitimiren sich die Arterien durch ihre rhythmische Locomotionen. -- Wird die Stromgeschwindigkeit geringer, so manifestirt sich das durch die Möglichkeit, die Stromesrichtung in den grossen Gefässen zu erkennen; je mehr und mehr die Stromgeschwindigkeit abnimmt, desto deutlicher und immer deutlicher wird die Richtung kenntlich, bis bei einer bestimmten

1) R. Thoma: Beitrag zur microscopischen Technik. Virch. Arch. Bd. 65, mit Abbildungen.

Stromverlangsamung die Arterien und Venen von continuirlichen, in letztern deutlich gestreiften homogenen Blutsäulen durchflossen werden, deren Stromesrichtung ohne Mühe erkannt werden kann. Die Contouren der rothen Blutkörper sind noch nicht zu erkennen. — Sinkt die Stromgeschwindigkeit noch mehr, so bemerkt man in den Arterien eine herzsystolische Acceleration des Stromes, welche immer deutlicher wird; in der Diastole, wo die Blutwelle ausfliesst, bemerkt man dann kurz vor der Systole eine Andeutung der Contouren der rothen Blutkörper. In den Venen ist die Längsstreifung der Blutsäule deutlicher geworden und die Contouren der rothen Blutkörper, anfangs ganz schwach angedeutet, werden etwas deutlicher. — Bei noch stärkern Graden der Verlangsamung wird die systolische Acceleration sehr deutlich die diastolische Verlangsamung fällt sehr auf, in der Systole sind die Contouren der rothen Blutzellen angedeutet, in der Diastole deutlich. In den Venen die Contouren der rothen Zellen recht deutlich zu erkennen. — Retardirt sich der Strom noch mehr, dann wird die systolische Beschleunigung weniger ausgiebig, in der Diastole bewegt sich das Blut nur träge vorwärts, bleibt wohl auch zu Ende derselben ganz stehen. In den Venen ist der Strom träger geworden, die Contouren der rothen Blutkörper ganz deutlich. — Wenn endlich in den Arterien die Blutsäule sich nur noch bei der Systole vorwärtsbewegt, während der Diastole dagegen stillsteht oder rückfuthet, wenn in den Venen der Strom sich so träge dahinwälzt, dass ein Blutkörperchen mehrere Secunden braucht, um ein Gesichtsfeld (Obj. D.) zu passiren, dann ist derjenige Grad von Stromverlangsamung gegeben, welcher in allen Fällen dem völligen Stillstand der Circulation kurz vorangeht.

Dies ist die in groben Umrissen gezeichnete Stufenleiter, auf welcher das Absinken der Stromgeschwindigkeit in den Arterien und Venen bis zum Stillstand der Blutbewegung erfolgt.

Die Blutbewegung in den Capillaren \*) des Mesenterium ist ziemlich unabhängig von der in den grossen Stämmen, was Schnelligkeit anlangt: zu einer Zeit, wo die grossen Gefässe fast Stillstand der Circulation zeigen, sieht man in manchen Capillaren noch die schönste Bewegung. Die Stromgeschwindigkeit in den Capillaren wurde nach der mehr oder minder leichten Sichtbarkeit der Contouren der rothen Blutkörper taxirt.

\*) A n m e r k u n g: Als Capillaren sind hier diejenigen Mesenterialgefässe bezeichnet, deren Wandung so dünn ist, dass sie sich auch bei der starken Vergrösserung (Objectiv D.) in Form einer sehr feinen haarscharfen Linie präsentirt. Bei Sommerfröschen sind die meisten Capillaren so breit, dass in denselben ein regelrechter Axenstrom mit hellen Plasmasäumen zu erkennen ist.

## B. Beobachtungsergebnisse der gewöhnlichen Auswanderungsversuche am Mesenterium.

Es wurden im Ganzen mehr als 40 durch kein pharmakologisches Agens beeinflusste Entzündungsversuche gemacht, 20 davon nach einander, die übrigen wurden zwischen diejenigen Versuche eingeschoben, in deren Verlauf die Frösche einen pharmakologischen Stoff injicirt erhielten. Es ergaben sich aus diesen gewöhnlichen Versuchen mehrere zu interessante Beobachtungen, als dass sie mit Schweigen übergangen zu werden verdienen.

Was das Verhalten des Gefässcalibers anlangt, so liessen sich im Grossen und Allgemeinen ziemlich typische Verhältnisse constatiren. In allen Fällen erweiterten sich sämtliche Gefässe in der kurzen Zeit von 3—15 Minuten, welche für Herstellung des Präparates verbraucht wurden, sehr stark, um sich dann aber nach Beginn der Irrigation wieder zu contrahiren; immer ergab die zweite Messung für Arterien wie Venen eine oft sehr beträchtlich geringere Anzahl von Theilstriehen als die erste. Diese primäre starke Dilatation, gleich gefolgt von einer primären oft beträchtlichen Contraction, ist eine constante Erscheinung. Nur bei einzelnen Septemberthieren blieb die Contraction aus, doch war dafür die primäre Dilatation nicht so beträchtlich. Nachher hatte das Gefässverhalten kein typisches Gepräge: bald erweiterten sich Arterien und Venen ganz allmählig wieder, mit vielfachen Schwankungen der Gefässbreite um 3—4 Theilstreiche, bis gegen Ende des Versuchs (bei 8—14 stündiger Beobachtungsdauer) beinahe diejenige Weite erreicht war, welche die Gefässe bei der ersten Messung gezeigt hatten, — bald erweiterten und verengerten sich die Gefässe so, dass gegen Ende die Anfangsbreite noch lange nicht erreicht war. Ausserst selten und nur ausnahmsweise überstieg gegen Ende des Versuchs der Werth des Gefässcalibers den anfänglichen. Am wenigsten zeigen die Mesenterialgefässe der Septemberfrösche Schwankungen der Gefässlichtung, am meisten diejenigen der Maithiere. Die Ursache liegt in einer Reihe von wenig bekannten Momenten.

Inconstant auch verhielt sich die Stromgeschwindigkeit. Schon gleich bei der ersten Messung wurden die weitgehendsten Verschiedenheiten gefunden. Das eine mal ist bei der starken Gefässdilatation die Stromgeschwindigkeit sehr gross: die Erkennung der Stromesrichtung ist fast unmöglich, in den etwas breiteren Capillaren schießt die homogene, gelblich-rothe von hellen Plasmasäumen eingefasste Blutsäule mit gewaltiger Geschwindigkeit dahin und lässt den Contour nicht eines einzigen rothen Blutkörpers erkennen; nach einer Stunde

bereits ist die Richtung des Stromes in den grossen Gefässen deutlich kenntlich, in den Capillaren der Strom auch auffallend langsamer geworden und so bleibt die Geschwindigkeit des Blutlaufes ohne nennenswerthe Schwankungen unverändert. In andern häufigern Fällen ist die Stromgeschwindigkeit bei der primären Gefässdilatation gering: man erkennt deutliche systolische Beschleunigung und diastolische Verlangsamung in Arterien und Andeutung der Contouren der rothen Blutkörper in den Venen und in allen Capillaren. Nach der Contraction der Gefässe ist die Geschwindigkeit vermehrt, man erkennt nur noch die Richtung des Stromes in Arterien und Venen, oder selbst diese nicht; erst im weitem Verlauf des Versuchs sinkt die Geschwindigkeit bis zur anfänglich beobachteten Verzögerung oder noch tiefer. Selten wurden auch bei der ersten Messung diejenigen Stromverhältnisse gefunden, wie sie einem complete Stillstand der Blutbewegung kurz vorausgehen; gewöhnlich stellten sich dann in kürzester Frist wieder befriedigende Circulationsverhältnisse her, so dass deswegen der Versuch nicht unterbrochen zu werden brauchte. Auch kommt es vor, dass gleich nach Beendigung der Befestigung des Geröses sämtliche Capillaren ausnahmslos in völliger Stase sich präsentiren; indess stellte die Circulation in denselben sich in wenigen Minuten so vollkommen wieder her, dass von der vorausgegangenen so heftigen Circulationsstörung keine Spur übrig blieb; nur erfolgte aus den Capillaren später eine auffallend reichliche Diapedese.

Mit diesen Schilderungen ist die Mannigfaltigkeit der Circulationsbilder am „entzündeten“ Mesenterium nicht erschöpft, sie stellen nur Beispiele für dieselben dar, denen man aber nicht die Beweiskraft dafür absprechen darf, dass am Mesenterium eine für „Entzündung“ charakteristische Circulationsstörung unmöglich isolirt werden kann. Im günstigsten Fall, wenn der Frosch nicht einen Tropfen Blutes durch die Präparation verloren, wenn die Herstellung des Präparats in einigen Minuten unter Beschränkung der unvermeidlichen Zerrung des Mesenterium auf das minimalste Mass geschehen konnte, nur dann verhielt sich die Circulation einigermassen typisch: Man vermochte die Richtung des Blutstroms in Arterien und Venen deutlich zu unterscheiden, in ersteren war vielleicht die systolische Acceleration ganz leicht angedeutet, und so verhielten sich die Verhältnisse ganz unverändert durch die ganze Beobachtungsdauer hindurch.

Verantwortlich für alle die Verschiedenheiten im Verhalten der Gefässlichtung und der Stromgeschwindigkeit sind ausser der Zerrung des Mesenterium noch die Darmcontractionen (diese jedoch meist nur zu Beginn des Versuchs), die kolossale Hyperaemie der Baucheingeweide, die Herabsetzung der Herzenergie durch Curare und Reizung der sensiblen Nerven, die

Stasenbildungen in der Darmwand (v. Recklinghausen<sup>1)</sup>). Die mächtige Hyperaemie der Baueingeweide erklärt es auch, warum am „entzündeten“ Froschmesenterium die Schnelligkeit des Blutstroms umgekehrt proportional der Gefässweite ist. Die Geschwindigkeit desselben wächst nicht mit der Dilatation der Blutbahn trotz der Abnahme localer Widerstände, sondern das grosse weite Strombett macht sofort seine verlangsamende Wirkung auf den Strom geltend; und andererseits bewirkt eine Verengung der Gefässe am Mesenterium regelmässig eine Beschleunigung des Stromes in ihnen, vorausgesetzt, dass die Contraction der Venen keine excessiven Grade erreicht.

Das vielfach wechselnde Verhalten der Gefässlichtung und der Stromgeschwindigkeit hat aber den Vortheil, dass die Bedingungen der Randstellung der Leukocyten vortrefflich studirt werden konnten, ohne Anwendung künstlicher Hilfsmittel. Seit den Untersuchungen von Thoma weiss man, dass die Randstellung der farblosen Blutkörper gegliedert werden muss in ein Erscheinen derselben in der farblosen Plasmaschicht des Stroms und in ein Haftenbleiben derselben an der Gefässinnenwand: ersteres ist die Folge einer Stromverlangsamung, letzteres die Folge activer Vorgänge im Protoplasma der Leukocyten, welche ihre Adhaesion an der Gefässinnenwand ermöglicht. Ich habe diese beiden Momente immer streng im Auge behalten und kann aus eigener Anschauung und Erfahrung das Folgende aussagen: das Erscheinen der Leukocyten in der plasmatischen Randzone der grossen Venen ist immer an einen gewissen Grad der Stromverlangsamung gebunden, es erfolgt nur dann erst, wenn diejenigen Stromverhältnisse vorliegen, bei denen die Stromesrichtung in Arterien und Venen ganz deutlich zu erkennen ist; unter diesen Umständen ist die farblose Randschicht des Venenstroms bereits erfüllt von Leukocyten, und das verschwindet erst dann wieder, wenn der Venenstrom ungemein träge geworden ist, so dass eine secundenlange Zeit vergeht, ehe ein rothes Blutkörperchen in der Vene das Gesichtsfeld Objectiv D passirt; dann ist der Plasmasaum verschwunden, dann sind eben die Leukocyten durch die rothen Blutkörper von der Wand abgedrängt. Das Erscheinen der Leukocyten an der Gefässinnenwand hört also bei einer Stromverlangsamung auf, welche vom Stillstand der Circulation nicht allzuweit entfernt ist.

Andere Verhältnisse liegen in dieser Beziehung in den Arterien vor. Es erscheinen die Leukocyten im farblosen Randsaum des arteriellen Stroms dann, wenn die systolische Acceleration und diastolische Verlangsamung sehr deutlich sind; aber auch hier nur während des diastolischen Ausfliessens

1) Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung, 1883 S. 215.

der Welle, da die systolische Beschleunigung des Stroms die Leukocyten wieder in den Axenstrom hineinreisst. Welche Stromverlangsamung in den Arterien nöthig ist, um das Erscheinen der farblosen Zellen im farblosen Saum zu verhindern, konnte nicht constatirt werden.

Für das Haftenbleiben der Leukocyten an der Veneninnenwand ist die Activität derselben unerlässlich, denn nur der functionirende Leukocyt vermag der Innenhaut zu adhaciren (Thoma). Folgende Beobachtungen sprechen aber auch dafür, dass für das Haftenbleiben der Leukocyten die Beschaffenheit der Gefässinnenwand keineswegs gleichgiltig ist. In Venen, welche sich in ungenügender Weise erweitert haben, haften die der Innenwand entlang rollenden Leukocyten so gut wie gar nicht an<sup>1)</sup>. Dieser Satz hat jedoch nur Giltigkeit für die ersten Stadien der „Entzündung“, wenn man so sagen darf; ist die „Entzündung“ weiter vorgeschritten, hat aus der betreffenden Vene bereits Auswanderung stattgefunden zu einer Zeit, wo sie dilatirt war, so haften die Leukocyten auch in ihr, wenn sie sich dann contrahirt.

Aber auch trotz bestehender Dilatation bleiben die Leukocyten an der Veneninnenwand nicht haften; der ganzen Wandung entlang rollen ganze Schaaren von farblosen Blutkörpern, allein sie kommen kaum auf eine Secunde lang zur Ruhe und werden sofort wieder weggeschwemmt; das dauert 4 Stunden und mehr, und dann erst bemerkt man, wie die Leukocyten allmählig mehr und mehr auf immer längere Zeit adhaciren bis sie sich dauernd festgesetzt haben. Die ganze lange Zeit hindurch hat sich am Blutstrom absolut nichts geändert, und ist natürlicher Weise kein einziger Leukocyt emigrirt. Diese Beobachtungen drängen zur Annahme, dass die activen Eigenschaften der Leukocyten allein sie nicht zur Adhäsion an normale Gefässwände befähigen, dass vielmehr eine dauernde echte Randstellung nur dann erfolgen kann, wenn durch irgend welche Veränderungen der Intima die Adhäsion zwischen ihr und Leukocyt gesteigert ist. Ob man sich diese Veränderung als Alteration der Gefässwand im Sinne Cohnheim's vorzustellen hat oder so, dass die stundenlang in Schaaren vorüberrollenden farblosen Zellen selbst die Intima chemisch verändern im Sinne von Binz, um sich auf diese Weise selbst den Boden für ihre künftige Niederlassung vorzubereiten, bleibt unentschieden.

Dasselbe gilt mutatis mutandis auch für die Capillaren, was eben für die Venen geschildert wurde, es gilt aber auch nicht minder für die Arterien. Man sieht, wie bereits erwähnt,

<sup>1)</sup> Saviotti (l. c. S. 11) erklärt S. 618: „die allgemeine Verlangsamung der Circulation allein ohne Veränderung in der Lichtung der Gefässe ist zum Entstehen von ordentlichen Randzonen nicht hinreichend.“

zur Zeit der diastolischen Verlangsamung des Arterienstromes Leukocyten auch in der farblosen Randschicht des letztern erscheinen und der Arterieninnenwand entlang rollen, um aber mit der nächsten anfließenden systolischen Blutwelle wieder in den Axenstrom zurückgerissen zu werden, ein Spiel, das sich unter günstigen Umständen viele Stunden lang wiederholt und schliesslich sich der Beobachtung entzieht, weil die während dessen in hellen Haufen aus den Venen und Capillaren emigrierten farblosen Zellen das Mesenterium trüben und sich auch um die Arterien so dicht gruppieren, dass eine weitere Beobachtung der Vorgänge in ihnen unmöglich wird. Allein man ist trotzdem in vielen Fällen in der Lage, wenigstens das noch constatiren zu können, dass nach stundenlangem Vorüberrollen die Leukocyten auch der Arterienintima leichter adhaerieren als zu Anfang, dass sogar einzelne farblose Zellen da und dort dauernd randständig sind und nicht mehr durch die systolisch anfließende Blutwelle weggerissen werden. Was sich dann später unter der dichten Decke der Leukocytenhaufen noch weiter an den Arterien abspielt, lässt sich nur vermuthen, wie z. B., dass die Leukocyten endlich nach heissem Bemüh'n dauernd haften bleiben, und zwar nicht vereinzelt, sondern in ganz ebensogrosser Anzahl wie in den grossen Venen.

Ist in den grossen Venen eine dauernde Randstellung zu Stande gekommen, dann dauert es noch nur wenige Minuten, bis allerorten Auswanderung der farblosen Blutkörper erfolgt. Ueber den Auswanderungsprocess selbst, d. h. über die dabei zu beobachtenden Bilder weiss ich nichts Wesentliches zu sagen, das nicht schon in Wort und Bild dargestellt wäre, nur eine einzig gemachte Beobachtung kann ich hier zu registriren nicht unterlassen, die einen gewissen, grossen Werth besitzt:

Eine mittelgrosse *Rana temporaria* des August von 42 gramm Gewicht, welche ca. 10 Tage in der Gefangenschaft zugebracht hatte, war um 10 Uhr morgens in der beschriebenen Weise narcotisirt und präparirt worden. Bei der ersten microscopischen Untersuchung des Mesenterium erwies es sich, dass in Arterien und Venen der Blutstrom vortrefflich circulirte, in den allermeisten Capillaren jedoch die Blutsäule in vollkommene Stase gerathen war, die sich nicht, wie sonst in dergleichen Fällen mehr löste. Einige Injectionen von einer Lösung Chinidinum sulfuricum 0.1 : 10,0  $\frac{1}{5}$  proc. Kochsalzlösung in den Rückenlymphsack des Versuchsthiers — es erhielt im Verlauf dreier Stunden 1 cg Chinidinum sulf. — brachte die nur träge Circulation in den übrigen Capillaren auch zum Stillstand, so dass im ganzen ausgebreiteten Mesenterialabschnitt nicht eine einzige Capillare gefunden werden konnte, in der man, der completen Stase wegen, auch nur den Contour eines einzigen rothen Blutkörpers hätte wahrnehmen können; auch in denjenigen Capillaren, welche dicht den grossen

Gefässen entlang laufen und deswegen mitunter schwer sichtbar sind, war jede Bluthbewegung angeschlossen. Gleichzeitig hatte das Mittel die Stromgeschwindigkeit so herabgesetzt, dass in den Arterien deutliche systolische Beschleunigung und diastolische Verlangsamung constatirt wurde, in Venen der Strom so langsam war, dass man die Contouren der rothen Blutkörper in ihnen ziemlich deutlich unterscheiden konnte. Trotz der mangelnden Circulation in den Capillaren wurde die Beobachtung fortgesetzt. Die Circulation blieb 9 Stunden un- geändert dieselbe und gewährte die Gelegenheit, das oben be- schriebene Spiel der Randstellung farbloser Blutkörper in den Arterien zur Genüge zu verfolgen. Während die Randstellung in den grossen Venen sehr bald eingetreten war und auch die Auswanderung bald einsetzte, blieben die Verhältnisse in den Arterien durch 5 Stunden ziemlich unverändert, nur machte sich dann ein auffallend langes Haftenbleiben der Leukocyten an der Arterieninnenwand bemerkbar, so dass der grösste Theil derselben durch die systolisch anfließende Blutwelle nicht mehr weggerissen wurde; da dieses namentlich an einer ganz isolirt verlaufenden Arterie, in deren Nachbarschaft nur wenige den Venen entstammende Leukocyten constatirt wer- den konnten, aufs deutlichste zu beobachten war, so wurde dieses Gefäss aufmerksam im Auge behalten: es handelte sich um eine der grössten Arterien, welche kurz vor dem Darm sich gabelig theilte; vor der Chinidininjection betrug ihre Weite, vor der Theilungsstelle gemessen, 17 Theilstriche, nach der- selben 22, ohne später Schwankungen ihres Calibers erkennen zu lassen. Locomotionen waren an ihr nicht zu erkennen. Um 7 Uhr konnte bereits am Stamm der Arterie in der Nähe ihrer Theilungsstelle deutlich erkannt werden, wie ein farb- loses Blutkörperchen zunächst mit einem Fortsatz an der Aussenfläche der Arterie erschien und im Verlauf einer hal- ben Stunde sich völlig nach aussen durcharbeitete. Diesem folgten bald an mehreren Stellen zugleich noch andere, auch an den beiden durch gabelige Theilung hervorgegangenen Wur- zelgefässen, und das so schnell, dass nach zweien Stunden die ganze Stammarterie und ihre beiden Zweige allseitig der gan- zen Länge nach von einer fast ununterbrochenen Reihe dicht aneinandergedrängter ausgewanderter Leukocyten besetzt war; an manchen Stellen war die Reihe gedoppelt und gewährte die palissadenartige Anordnung der mit ihren Fortsätzen von der Arterie abstrebenden Leukocyten einen ganz eigenartigen Anblick. Verschiedene focale Einstülpung der Arterie zeigte, dass dieselbe überall dicht von Leukocyten umgeben war. An den übrigen Arterien waren durchaus ähnliche Verhältnisse, nur nicht mit solcher Deutlichkeit, zu sehen. Leider konnte aus äussern Gründen die Beobachtung nicht länger fortgesetzt werden. In den Capillaren hatte sich — um es noch beson-

ders zu betonen — eine Strömung nirgends wiederhergestellt, und war während der ganzen Beobachtungszeit keine Auswanderung aus ihnen zu bemerken. Die Emigration aus den Venen war unterdess ganz so wie in den übrigen Versuchen abgelaufen, die Diapedese aus den stasirten Capillaren hatte ebenfalls Fortschritte gemacht.

Ueber die farblosen Blutzellen der Frösche ist noch folgendes zu sagen: Es sind deren bekanntlich 5 Hauptarten im Froeschblut zu finden, die grossen hellgranulirten, die grossen dunkelgranulirten, die kleinen hell- und dunkelgekörnten und endlich die sog. „Spindeln“. Mit Ausnahme der letztern zeigen alle Formen anöboide Bewegungen, die intensivsten die grossen farblosen Zellen, von denen wieder die hellgranulirten entschieden lebhafter sind als die dunklen, und von letztern auch durch die Art der Fortsatzbildung zu unterscheiden sind: die Fortsätze der hellgekörnten Zellen sind lang und spitzzulaufend, die der dunkelgranulirten kurz, stumpf und anfangs ganz hell; erst nachher wenn die dunklen Körner in den Fortsatz eingeströmt sind, wird letzterer ebenfalls dunkler. Bei der Auswanderung entwickeln manche dunkle Zellen überhaupt keine Fortsätze, werden also einfach wie die rothen durch den Blutdruck durchgepresst, mitunter im Verlauf weniger Sekunden. Die hellgekörnten, welche immer zu den ersten Emigranten gehören, lassen immer die deutlichsten Eigenbewegungen erkennen, durchwandern manchmal grosse Strecken im Innern der Capillaren, mit Vorliebe in der dem Blutstrom entgegengesetzten Richtung und vermögen sogar um eine Ecke einer Theilungstelle zu biegen. Zur Emigration gelangen nur die grossen farblosen Zellen, niemals die kleinen, obwohl sie sich oft in grosser Zahl der Gefässinnenwand anlegen.

Eigenthümliche Gebilde repräsentirt dagegen die fünfte Art von farblosen Zellen, die Spindeln. Sie sind zuerst von v. Recklinghausen<sup>1)</sup> beschrieben worden. A. Schklawsky<sup>2)</sup> unterscheidet fein-, grobkörnige und homogene Spindeln. Golubow<sup>3)</sup> hat die Spindelzellen von Mitte Februar bis Mitte März constant im Blut frisch gefangener Winterfrösche gefunden, bisweilen in so grosser Menge, dass sie den entschieden prävalirenden Bestandtheil der farblosen Elemente darstellten. Vor dieser Zeit war das Blut arm an Spindeln. Zahn<sup>4)</sup> und Ranvier<sup>5)</sup> hielten diese Körperchen für Gefässendothelien. Bizzozzerro<sup>6)</sup> sieht in ihnen die Blutplättchen

1) Ueber die Erzeugung von rothen Blutkörpern. Archiv für microsc. Anat. Bd. II, 1866 S. 138.

2) Beiträge zur Histogenese des Blutes. Centralblatt für die med. Wissenschaften. Nr. 55, 1867.

3) Wiener academ. Sitzungsber. Bd. 57 Abth. II pag. 567, 1868.

4) Virchow's Archiv Bd. 62, 1875.

5) Traité technique d'histologie pag. 192.

6) Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes. Virchow's Archiv Bd. 90.

des Frosches. Genaueres über diese Spindeln findet sich ferner noch bei Stricker<sup>1)</sup>, Eberth und Schimmelbusch<sup>2)</sup> und Löwit<sup>3)</sup>.

Im Blut der April-, Mai- und Junifrösche habe ich diese Spindeln nicht gesehen, bei Julifröschen nur ein einziges Mal an einem in den letzten Tagen des Monats gefangenen Thiere bemerkt. Im August dagegen waren diese Spindeln so reichlich im Blut der Frösche vorhanden, dass bei einzelnen Exemplaren auf 1 weisses Blutkörperchen etwa 3—4 Spindeln kamen, wobei die runden Leukocyten an Zahl sicher vermindert waren. Im September nahm die Anzahl der Spindeln wieder ab, im October waren sie nur sehr vereinzelt zu finden. Diese Zellen sind ganz farblos und typisch geformt. Je nach der Lage, in der sie sich dem Auge präsentiren, erscheinen sie verschieden gestaltet: von der Seite betrachtet haben sie die Form lang ausgezogener spitz zulaufender Spindeln, von der Fläche aus gesehen erscheinen sie längsoval, von der Spitze aus wie kurze gedrungene Spindeln; die grössten sind so lang wie die rothen Blutkörper, die kleinsten so lang wie der Durchmesser einer grossen weissen Zelle. Ihre Breite beträgt etwa  $\frac{1}{4}$  ihrer Länge. Die grössern der elliptischen Zellen sind wasserhell, daher leicht zu übersehen, die meisten jedoch zeigen feine Granulirung, wobei die Granula Neigung haben, sich im Centrum der Zelle zu einigen Längsreihen zu ordnen und so an dem centralen Theil der Zelle eine leichte Längsstreifung hervorrufen. Ein Kern ist an denselben nicht zu sehen, was namentlich für die wasserhellen betont werden muss. Sie sind ebenso elastisch wie die rothen Blutkörper, haben Neigung an einanderzukleben, haften jedoch der Gefässwand nicht an; auch zeigen sie mitunter ähnliche passive Gestaltveränderungen wie die rothen Zellen, namentlich falzt sich das eine Ende leicht zu einem Haken ein. Mit den weissen runden Zellen haben sie die Eigenschaft gemein, dass sie specifisch leichter sind als die rothen Blutkörper. Sie zeigen keine Spur von amöboiden Bewegungen, haften der Gefässwand nur sehr ausnahmsweise dauernd an, dann immer mit der Spitze, und wandern nie aus. Wegen ihres geringen specifischen Gewichts (sie scheinen noch leichter zu sein als die runden Leukocyten) halten sie sich wie die runden bei der nöthigen Stromverlangsamung immer in der farblosen Randzone auf, gleiten aber nie mit der Längsseite der Gefässinnenwand entlang, sondern überschlagen sich. Eine hochgradige Stromverlangsamung oder Wirbelbewegung des Blutes ist nicht nothwendig, um die Spindeln aus dem Axenstrom heraustreten zu lassen, worauf den

1) Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 76 Abth. II pag. 10.

2) Fortschritte der Medicin 1886 Nr. 18 und Virchow's Archiv Bd. 108.

3) Wiener acad. Sitzungsber. Bd. 88 Abth. III und Archiv für experim. Pharmakologie und Pathologie, Bd. 24 S. 192.

Angaben von Eberth und Schimmelbusch gegenüber aufmerksam gemacht werden soll.

In einem Blutropfen auf dem Objectglas sind die Spindeln nur sehr vereinzelt anzutreffen, auch wenn das circulirende Blut reich an ihnen ist, da diese Zellen eben sehr leicht ausserhalb des Körpers zerfallen (Eberth und Schimmelbusch). Ihr Contour wird dabei zackig, so dass anöboide Bewegungen vorgetäuscht werden können. Einen Uebergang dieser ovalen Zellen in runde, wie Löwit ihn beobachtet hat, habe ich nur selten aber deutlich auch gesehen. —

An dieser Stelle endlich sollen die Ursachen kurz erwähnt werden, warum die Auswanderung sich in quantitativer Hinsicht bei verschiedenen Thieren so verschieden verhält. Im Allgemeinen tritt bei Junifröschen die Emigration gemein rasch ein, oft nach wenigen Minuten, und geht so rasch und reichlich von Statten, dass nach ca. 10 Stunden das Mesenterium von einer dicken Leukocytenschicht bedeckt ist. Bei den Julifröschen tritt sie etwas später ein und erfolgt überhaupt (*ceteris paribus*) weniger massenhaft, bei August- und Septemberthieren namentlich vergehen oft 6 und mehr Stunden ehe die Auswanderung beginnt. Die Ursachen dafür liegen in folgenden Momenten.

1) Vascularisation des Mesenterium. Bei den Winterschlaf haltenden Thieren, sowie bei denen, welche einige Wochen hungernd in der Gefangenschaft zugebracht haben, ist das Mesenterium weit weniger reichlich durch Capillaren vascularisirt als bei frisch eingefangenen Sommerexemplaren; die Capillaren bei jenen sind auch viel enger als bei diesen und enthalten weniger Blut. Dieser Umstand vermag die Differenzen in der quantitativen Auswanderung zwischen Sommerthieren und Winterfröschen zu erklären, verbreitet aber auf die Verschiedenheiten der quantitativen Emigration unter den frisch gefangenen Sommerfröschen selbst kein Licht. Nicht unwichtig ist

2) die Anzahl der auswanderungsfähigen Leukocyten im Blut. Soweit es sich ohne angestellte Zählversuche beurtheilen lässt, müssen geradezu enorme Unterschiede in dieser Beziehung bei den einzelnen Individuen von *R. temporaria* obwalten. Zu dieser Annahme zwingt der Umstand, dass bei gleicher Stromverlangsamung und gleicher Dilatation der Venen bei einem Versuchsthier die Gefässinnenwand von dicht aneinandergedrängten Leukocyten ganz besät ist, während beim andern nur eine spärliche Menge farbloser Zellen unter den gleichen Umständen in der plasmatischen Randzone erscheint. Freilich gleichen sich diese Differenzen mit der Zeit aus. In dieser Hinsicht kann angegeben werden, dass die Frösche des August und September entschieden weniger Leukocyten besitzen als die des Juni und Juli. Ob auch die Energie der Eigenbewegungen der farblosen Zellen bei den

einzelnen Individuen Schwankungen unterworfen ist, kann kaum unterschieden werden.

3) Die Geschwindigkeit des Blutstroms und die Leistung des Herzens spielen bekanntlich eine der Hauptrollen bei der Randstellung farbloser Zellen und der Auswanderung und vermögen die Emigration zu verhindern oder zu unterbrechen (Thoma). Namentlich bei den Versuchsthieren des September und October vergehen selbst bei ungeschickter Herstellung des Präparats manchmal 6—7 Stunden ehe die Stromgeschwindigkeit diejenige Verlangsamung erfährt, welche erst Randstellung der Leukocyten ermöglicht und einleitet.

4) Endlich ist die Widerstandsfähigkeit der Gefäße gegen krankmachende Einflüsse als eine wichtige Ursache zu bezeichnen, welche die Auswanderung so sehr zu beeinflussen im Stande ist. Wie erwähnt, kommen sehr häufig Fälle vor — und das meist im August und September — wo trotz reichlicher Anzahl von Leukocyten im Blut, trotz Venenerweiterung und geringer Stromgeschwindigkeit selbst im Verlauf mehrerer Stunden keine Auswanderung erfolgt oder eine unverhältnissmässig geringe. Es erklärt sich das zum Theil daraus, dass an den besagten Versuchsthieren die der Venenwand entlang rollenden farblosen Zellen nicht dauernd haften wollen, obgleich sie sehr energische active Locomotionen unter günstigen Umständen (in Capillaren) ausführen. Nimmt man an, dass die „entzündliche Alteration“ der Gefässwand das Haftenbleiben der Leukocyten an der Gefässinnenhaut sehr begünstigt — wenn nicht gar erst ermöglicht — so ist dieses späte Eintreten einer dauernden, echten Randstellung und daher die verspätete Auswanderung der Leukocyten bei den Spätsommerthieren zu erklären aus dem durch die Widerstandsfähigkeit der Gefäße bedingten späten Eintreten der Alteration. Warum aber, auch bei Erweiterung der Venen, bei Verlangsamung des Stroms in ihnen, bei Gegenwart der Alteration der Gefässwände und einer reichlichen echten Randstellung, die Auswanderung dennoch weniger reichlich ist bei den Spätsommerthieren als *ceteris paribus* bei denen des Juni und Juli lässt sich schwer erklären. — Was für die Venen gesagt, gilt auch im Ganzen für Capillaren.

Vermag nun schon jedes einzelne dieser vier Momente für sich die Emigration zu beeinflussen, so können es Combinationen erst recht. Combiniren sich nun diese Momente in einer der Auswanderung ungünstigen Weise, wie das thatsächlich bei Spät- und vereinzelt auch bei Frühsommerfröschen der Fall ist, so ist es selbstverständlich, dass selbst durch 24 Stunden hindurch eine nur ganz minimale Auswanderung zu beobachten ist und man leicht bei einiger Unachtsamkeit in die Lage sich versetzt sehen kann, an der Thatsächlichkeit der Auswanderung überhaupt zweifeln zu müssen, — ebenso wie

man andererseits bei Verkettung der Umstände in für die Emigration günstigem Sinne nach 8—10 Stunden bereits das Gekröse durch eine dicke Leukocytenschicht völlig getrübt findet, was bei den weitneisten Versuchsthieren des Monat Juni in der That zu constatiren war.

Alle diese im Verlauf der Schilderung auf den vorigen Blättern markirten Momente sind von solcher Wichtigkeit, dass sie auch nicht für einen einzigen Augenblick ausser Acht gelassen werden dürfen bei der Beurtheilung, ob ein pharmakologisches Agens im Allgemeinen emigrationshemmend wirkt und worauf diese Hemmung im Besondern zurückzuführen ist. Vernachlässigt man das hier Gesagte, so kommt man z. B. leicht in die Lage, constatiren zu müssen, dass in einer gewissen Anzahl von Versuchen das betreffende Mittel soviel mal emigrationshemmend gewirkt hat und soviel mal ganz ohne Einfluss auf den Auswanderungsprocess geblieben ist, wo gleichwohl das Mittel völlig indifferent dem Emigrationsprocess sich verhielt. Selbst angestellte Controllversuche würden nichts in solchem Fall beweisen. Ein Beispiel: 2 gleich grosse und gleich schwere männliche Frösche werden in gleicher Weise präparirt; Versuchsthier A erhält eine pharmakologische Substanz injicirt, das Controllthier B nicht. Ein Blick ins Microscop lehrt, dass die Circulation bei beiden gleich gut vor sich geht. Nach mehreren Stunden zeigt die Untersuchung beider Mesenterien, dass die Circulationsverhältnisse unverändert bei beiden geblieben sind, dass aber beim Controllthier B die Auswanderung massenhaft sich vollzogen hat, indess das Gekröse bei A völlig klar und fast frei von Leukocyten ist. Hieraus schliessen zu wollen, dass das pharmakologische Agens die Emigration bei A verhindert habe, wäre unrichtig; weil die für die quantitative Emigration massgebenden Details ganz ignorirt wurden, hatte man übersehen, dass beim Controllthier B für die Auswanderung günstige, beim andern ungünstige Momente obgewaltet haben. Und umgekehrt: wenn im genannten Versuch zufällig A als Controllthier benutzt worden wäre, so hätte es sich ergeben, dass beim Controllthier die Auswanderung geringer war resp. ganz fehlte, im Gegensatz zu B, welches das pharmakologische Agens injicirt erhalten hatte. In diesem Fall zu behaupten — es ist das einmal wirklich geschehen — die betreffende Substanz hätte die Emigration gesteigert, wäre ebenfalls einfach ein Fehler.

In Bezug auf die Diapedese der rothen Blutkörper obwalten nicht minder weit gehende Differenzen.

In gewissen Versuchen gelingt es nur nach längerem Absuchen des Mesenterium ein eingeklemmtes rothes Blutkörperchen zu finden, in andern entwickelt sich in den Capillaren binnen einer Stunde und noch kürzerer Zeit eine so reichliche

Fixation von rothen Zellen an den Innenwänden der Capillaren, dass in vielen der letztern für die Randstellung der farblosen einfach kein Platz mehr vorhanden.

Die Fixation an der Gefässwand erfolgt entweder so, dass einzelne rothe Blutkörper räumlich von einander getrennt sind, wobei sie in der bekannten Weise durch ein mehr minder grosses durch die Gefässwand hinausgeschobenes Köpfchen verankert sind oder mittelst eines feinen in der Wand steckenden Fortsatzes haften, — oder es haben 3 und noch viel mehr rothe Blutkörper ihre Köpfchen so dicht bei einander durch die Wand gesteckt, dass es den Eindruck macht als ob sie alle durch ein- und dieselbe Oeffnung hindurchschlüpfen wollten. Oft findet sich unter ihnen dann ein weisses Blutkörperchen, das aber unvergleichlich rascher seinen Durchtritt vollendet als seine trägen rothen Nachbarn. Häufig steckt ein rothes Blutkörperchen dicht neben einem weissen in der Wand, dann meist gekreuzt, so dass es den Anschein hat als ob zwei Körperchen neben einander fixirt seien, deren eine Hälfte roth deren andere farblos ist.

Mitunter kommt es vor, dass eine Stunde nach Vollendung des Präparats bereits ein massenhafter Austritt rother Blutzellen stattgefunden hat, während noch kein einziges farbloses Element emigriert ist. Man findet in solchen Fällen macroscopisch manche Capillaren auffallend verbreitert, an andern punktförmige Hämorrhagien; dann liegen microscopisch betrachtet folgende Verhältnisse vor: der Aussenfläche der Capillaren dicht anliegend haften von Strecke zu Strecke ganze nur aus rothen Blutkörpern bestehende Haufen, deren Durchmesser den Querdiameter der Capillare um das 3—4fache übertreffen und welche aus ca. 15—20 und noch mehr dicht aneinandergesetzten Zellindividuen sich zusammensetzen. Diese homogenen gelbgrünlichen Haufen sind unreifen Himbeeren frappant ähnlich und sitzen den Capillaren rechts und links auf, nur durch kurze Zwischenstrecken von einander getrennt. An andern Haargefässen hat wiederum ein mehr diffuses Austreten von rothen Blutkörpern stattgehabt, so dass die Capillare zu beiden Seiten eingefasst wird von einem aus dicht gedrängten durchgetretenen Blutkörpern bestehenden Saum und ca. 3 mal so breit erscheint als sie in Wirklichkeit ist. Ein solcher so auffallend reichlicher Durchtritt von rothen Blutkörpern findet nur — was ausdrücklich bemerkt werden muss — aus solchen Capillaren statt, in denen der Blutstrom, ohne jede Veränderung erlitten zu haben, eine so reissende Geschwindigkeit hat, dass von einer Randstellung von Leukocyten nicht die Rede sein kann. Solche Fälle beweisen, dass die Diapedese durchaus nicht nur an solchen Stellen der Gefässwand stattfindet, wo vorher farblose Blutzellen emigriert sind.

Wie immer die Blutkörperchen durchgetreten sein mochten, rasch oder langsam, einzeln oder in Gruppen, sie haben regelmässig ihre ursprüngliche ovale Form gänzlich eingebüsst und erlangen sie nie wieder zurück; draussen angelangt, ist aus der zierlichen ovalen Scheibe ein zerkuittertes, verbogenes, vielfach eingekerbtes Klümpchen geworden, das nur noch durch seine intensive Färbung seine Herkunft verräth: die Passage des rothen Blutkörperchens durch die Gefässwand hat seine Zellstructur völlig zertrümmert.

Einige Erscheinungen, die sich auf die Randstellung der rothen Zellen beziehen sind noch zu erwähnen. Man findet bisweilen in Capillaren, wo wegen der rapiden Stromgeschwindigkeit selten nur ein Leukoeyt mit der Innenwand einige Zeit in Contact bleiben kann, dass plötzlich da und dort ein rothes Blutkörperchen aus dem Axenstrom hinaus und brüsk an die Wand geworfen wird; die meisten werden fast noch im selben Moment wieder hinweggerissen, andere aber, die mit breiterer Basis aufschlugen, bleiben an derselben Stelle dauernd kleben und entsenden in Balde nach aussen einen Knopf womit dann ihr Durchtritt ebendasselbst garantirt ist. Der noch innerhalb der Capillare steckende grössere Theil wird dann oft zwischen Gefässwand und strömender Blutsäule so zusammengedrückt und ausgezogen, dass seine Breite nur  $\frac{1}{3}$  von der gewöhnlichen betrifft und die Länge entsprechend vermehrt ist. Ein solcher Modus des Haftenbleibens der rothen Blutkörper stimmt mit dem der farblosen fast ganz überein. — Noch ein Ereigniss: dort wo eine Capillare sich theilt, schlagen jeden Augenblick rothe Blutkörper auf die gegen die Theilungsstelle gerichtete spitz einspringende Kante auf und erleiden hier die bekannten zwerchsackförmigen Gestaltveränderungen: eine Zeit lang schwankt ein solches oft sehr stark gedehntes rothes Blutkörperchen nach rechts oder links, bis die Strömung nach einer Richtung Uebergewicht bekommt und das Körperchen mit sich führt, und das geschieht, nicht ohne dass dasselbe eine ganze Strecke lang dicht der Wand anliegend hinabgleitet, indem es die Wandung mit ganzer Breitseite berührt; hierbei bemerkt man wie das Körperchen plötzlich mit einem Ruck auf dem Wege innehält, sich einmal überschlägt, der Wand mit seinem früher vorangehenden Ende adhaerirt und fast im selben Moment bereits draussen ein Köpfchen besitzt. Dieser Modus der Randstellung rother Blutkörper ist nur an Capillaren mit relativ geringer Stromgeschwindigkeit zu beobachten und auch dann auffallender Weise sehr selten.

Mit ganz besonderer Vorliebe entwickelt sich die randständige Fixation der rothen Blutkörper in solchen Capillaren, in denen die Blutsäule, wenn auch nur auf wenige Minuten

in Stase gerathen war, eine Beobachtung von Saviotti<sup>1)</sup>, die ich bestätigen kann. Es kommt, wie gesagt, mitunter vor, dass beim Ausbreiten des Mesenterium auf dem Objectglas die Blutsäule fast sämtlicher Gekröscapillaren in Stase geräth. Löst sich letztere nun — und das erfolgt in den meisten Fällen in wenigen Minuten — und gewinnt der Blutstrom seine gewöhnliche Schnelligkeit wieder, so bemerkt man in allen diesen Capillaren eine ununterbrochene Reihe von rothen Blutkörpern, welche mittelst einer in der Wand steckenden Spitze fixirt sind und sich an manchen Stellen dachziegelartig decken.

Sehr auffallend ist es, dass die Diapedese, wie erwähnt, in manchen Versuchen sehr reichlich eintritt, in andern so gut wie ganz ausbleibt. So giebt auch Zahn (l. c.) an, bei seinen Versuchen nirgends Diapedese beobachtet zu haben. Welches die Ursachen dieses inconstanten Verhaltens der Diapedese sein mögen, lässt sich ohne Weiteres nicht feststellen, nur auf einen Umstand erlaube ich mir aufmerksam zu machen. Es gelingt nämlich durch die Art und Weise der Befestigung der Darmschlinge auf dem Thom a'schen Objecttischehen die Diapedese zu vermehren oder zu vermindern: breitet man über das Objectglas eine lange Darmschlinge und wartet bis der Darm durch Contraction sich in der Richtung seiner Längsaxe verkürzt hat, ohne sich dabei in die Bauchhöhle des Versuchsthiers zurückgezogen zu haben, und fixirt die Schlinge erst jetzt durch die Nadeln, so erfolgt im Laufe des Versuchs die minimalste Diapedese, mitunter überhaupt keine. Wird dagegen eine kurze Darmschlinge hervorgezogen, die erst gereckt werden muss, ehe sie das Objectglas umgreifen kann, so erfolgt nach der Befestigung an den Korkstücken die reichlichste Diapedese, die man überhaupt zu Gesicht bekommt. Die stärkere Zerrung des Mesenterium in der Richtung der Darmaxe scheint in letzterm Fall massgebend zu sein, dass hier eine starke Diapedese sich vollzieht, während sie in ersterem Falle nur auf ein minimalstes Mass beschränkt bleibt, ohne dass die Circulation in den Capillaren in beiden Fällen erkennbare Unterschiede aufweist. Steht das Mesenterium unter einer starken Spannung in der Richtung der Mesenterialaxe hingegen, so ist nur eine heftige Störung des Blutumlaufes die Folge, oft völliger Stillstand der Circulation.

Ob auch die Emigration in gleicher Weise beeinflusst werden könne blieb unentschieden, für die Diapedese konnte jedoch dieser Einfluss der Darmreckung, die ja auch aufs Mesenterium rückwirken muss, vielfach erwiesen werden.

1) l. c.

### C. Versuche mit Chinin.

Die in der beschriebenen Weise präparirten Thiere erhielten im Verlaufe des Versuchs von einer 1 procentigen Lösung Chininum muriaticum in den Rückenlymphsack mittelst der Overlach'schen Spritze injicirt. Als Lösungsmittel diente theils destillirtes Wasser, theils 0,5 proc. Kochsalzlösung. Die Anzahl der Injectionen und die jedesmalige Dosis wurde je nach Umständen nach Gutdünken bemessen.

Von den angestellten 25 Versuchen seien nur einige hier angeführt, über die andern wird dann statistisch berichtet werden.

#### Versuch I, vom 4. VI 92.

Mittlgrosse männliche *R. temporaria* von 40,0 Gewicht.  
Blutlose Präparation.

Zeit.	Theilstriche.				Puls.	
	Arter. (1. Venen <sup>1</sup> ).					
8 <sup>h</sup>	23.22	28.28.30.26			60	Vascularisation des Mesenterium sehr reichlich. Stromesrichtung in Arterien und Venen leicht zu unterscheiden; in den Capillaren der Strom theils reissend schnell: man sieht nur einen von schmalen hellen Säumen eingekanteten gelbgrünlichen Streifen dahinziehen. — theils langsamer, wobei man die Contouren der rothen Blutkörper leicht oder schwieriger erkennt. In den grossen Venen hält sich der Innenwand entlang eine Unzahl Leukocyten auf, von denen die meisten bereits dauernd haften. Auch in vielen Capillaren haften lebhaft sich bewegende farblose Zellen fest. Binnen wenigen Minuten beginnt die Auswanderung an allen Ecken und Enden, namentlich aus den grossen und kleinen Venen. Nirgends rothe Blutkörper fixirt. Injection von 0,003 Chinin. mur. in aq. dest. in den Rückenlymphsack.
9 <sup>h</sup>	23.20	27.25.30.22			62	Alles unverändert. Emigration überall im Gang. Einklemmung vieler rother Blutkörper, beginnende Diapedese.
10 <sup>h</sup>	19.20	27.27.30.25			60	Alles unverändert, nur Zunahme der Emigration und Diapedese. Injection von 0,005 Chinin. mur. in aq. dest.
11 <sup>h</sup>	24.22	28.29.31.25			60	Strom in Arterien und Venen unverändert. Randstellung in Venen reichlich, doch haften die Leukocyten schwerer, ebenso auch in den Capillaren, woselbst der Strom weniger rasch ist. Die farblosen Zellen sind unverändert, ihre Bewegungen entschieden schwächer. Auswanderung fast gar nicht vermehrt, Diapedese etwas fortgeschritten.

1) Die Zahlen der horizontalen Columnen drücken die Lichtung verschiedener Gefässe aus, die der verticalen die Weite derselben Gefässe.

Zeit.	Theilstriche.			Puls.	
	Arterien.	Venen.			
12 <sup>h</sup>	24.24	33.34.35.30		58	Strom in Arterien und Venen etwas langsamer: man bemerkt in ersteren die systolische Strombeschleunigung, in letzteren eine Andeutung der Contouren der rothen Blutkörper: in fast allen Capillaren die Contouren der rothen Zellen sichtbar. Reichliche Randstellung der Leukocyten in den Venen, doch haften dieselben nur sehr schwer und nicht dauernd, ebenso in den Capillaren. Die farblosen Zellen sind der Structur nach unverändert, aber träge in ihren Bewegungen, manche vollkommen rund. Die Emigration hat nicht zugenommen, die früher emigrierten kriechen lebhaft. Diapedese nicht vermehrt.
1 <sup>h</sup>	24.24	38.34.35.28		60	Stromgeschwindigkeit im Ganzen unverändert, ebenso die Randstellung; nur einige Capillaren weisen Stillstand der Blutbewegung auf. Emigration etwas zugenommen, ebenso Diapedese. Injection von 0.002 Chinin. mur.
2 <sup>h</sup>	22.23	37.33.35.28		60	Stromgeschwindigkeit in den meisten Arterien unverändert, in einigen langsamer. Venen- und Capillarstrom unverändert. Randstellung und Haftungsfähigkeit der Leukocyten vermindert. Ihre Anzahl im Blut anscheinend geringer als früher. Auswanderung nicht zugenommen. In den meisten Capillaren mehr rothe eingeklemmt als weisse randständig. Die meisten Leukocyten bewegungslos. Mesenterium völlig klar.
3 <sup>h</sup>	22.23	40.33.35.29		56	Die systolische Acceleration des Stromes in allen Arterien deutlicher, in den Venen sind die Contouren der rothen Blutkörper noch deutlicher kenntlich. Die Capillareirculation unverändert. Randstellung in den Venen noch geringer, die Leukocyten haften fast gar nicht, obgleich, wie aus den Capillaren ersichtlich, nicht alle farblosen Zellen rund und bewegungslos sind, vielmehr einige noch amöboide Bewegungen, aber sehr schwache, erkennen lassen. Emigration nur minimal zugenommen. Einige Nervenfasern zeigen spindelförmige Anschwellungen und Zerklüftung des Marks. Das Mesenterium klar.
4 <sup>h</sup>	22.22	42.34.36.29		52	Strom stärker verlangsamt: in den Arterien die Acceleration und diastolische Verlangsamung deutlich, während letzterer die Contouren der rothen Blutkörper sichtbar. In den sehr dunklen Venen der Strom langsamer, man erkennt die Contouren der rothen Blutkörper ziemlich leicht. Mässige Randstellung in den Venen, die Leukocyten haften noch immer schwer; in den Capillaren, in denen die Circulation vortrefflich ist, haften die Leukocyten leichter, die Anzahl der völlig runden und bewegungslosen farblosen Zellen hat sich vermindert. Die Auswanderung hat nur geringe Fortschritte gemacht, dagegen hat die Diapedese eine so grosse Vermehrung erfahren, dass manche Capillaren doppelt so breit erscheinen.

Die Nachbarschaft der grossen Venen fast frei von ausgewanderten Zellen, so dass die Gefässecontouren haarscharf sind. Nur da und dort finden sich im Gewebe einige Gruppen ausgewanderter lebhafter Leukocyten, sonst sind ganze Gesichtsfelder völlig frei von Wanderzellen (Objectiv D).

oder beinahe frei (Objectiv A). Macroscopisch ist das Mesenterium vollkommen klar und unterscheidet sich nur durch die stärkere Röthung seiner Darmschlinge von einem völlig normalen. Nirgends auch nur eine Spur eines membranösen Belages. Von 4 Uhr bis 8 Uhr Ab. wird die Berieselung unterbrochen und das ganze Präparat unter einer Glasglocke in feuchter Atmosphäre aufbewahrt. Um 8 Uhr ist der Puls 54, die Weite der Arterien beträgt 18 und 16 Theilstriche, die der Venen — 33.34.26; obgleich die Messung gelingt, ist das Resultat nicht ganz genau mehr, weil die grossen Gefässe von dichtgedrängten Wanderzellen stark verschleiert werden. Der Arterienstrom ist noch langsamer als um 4 Uhr: man erkennt sowohl während der Systole als Diastole die Contouren der rothen Blutkörper, ebenso wie auch in den Venen deutlich. Mehrere Capillaren zeigen stasirte Blutsäulen, in den andern ist die Circulation befriedigend. Die Randstellung in den Venen ist reichlich, die Leukocyten haften durchaus dauernd. Die Emigration hat gegen früher mächtig zugenommen, namentlich sind die von den Capillaren gebildeten Maschennetze völlig erfüllt von emigrirten Zellen. In der Umgebung derjenigen Capillaren, deren Blutsäule in Stase gerathen, sind nur wenig Leukocyten vorhanden, dagegen viele Trümmer von rothen Blutkörpern. Macroscopisch ist das Mesenterium trübe, der Darm geschwellt, dunkelroth.

Die Hemmung der Auswanderung in diesem Versuch ist augenscheinlich. Nach den Auspicien, welche man um 9 Uhr Morgens der Auswanderung hatte stellen können, hätte man das Mesenterium um 4 Uhr bereits völlig getrübt erwarten müssen, falls kein Chinin dem Thier injicirt worden wäre; statt dessen war um diese Zeit das Gekröse noch gänzlich klar. Dass die Circulationsstörung absolut nichts mit der Emigrationshemmung in diesem Fall zu schaffen hatte, ersieht man daraus, dass von 4—8 Uhr die Auswanderung stark zugenommen hatte, obgleich noch stärkere Circulationsstörungen während dieser Zeit sich entwickelt hatten. Sicherlich ist die Emigrationsbehinderung auf die Lähmung resp. Schwächung der Leukocyten in ihren activen Formveränderungen zurückzuführen, wahrscheinlich auch auf ihre verminderte Anzahl, was beides auf die Reebnung der Chininwirkung geschrieben werden muss. Dass auch die durch Chinin erzeugbare Verdichtung der Gefässwände (Pekelharing, Disselhorst) dazu beigetragen, lässt sich weder behaupten noch verneinen; die reichliche Diapedese würde vielleicht dagegen sprechen, die bis 4 Uhr ausgebliebene Schwellung der Darmschlinge dafür. — Von Nebenwirkungen des Chinins waren zu constatiren: Neigung der Arterien zur Erweiterung, beträchtliche Dilatation der Venen und eine Herabsetzung der Pulszahl. Während die Wirkung auf Herz und Venen eine dauernde war, ging der Einfluss des Mittels auf die farblosen Zellen und die Arterien gegen Ende des Versuchs ganz zurück, war also vorübergehend.

## Versuch II, vom 7. VI 92.

Mittelgrosse, männliche R. temp. von 40.0 Gewicht.  
Präparation blutlos gelungen.

Zeit.	Theilstriche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
10 <sup>h</sup>	20.16.21	19.18.24	62	Rasche Circulation: die Richtung des Stromes in Arterien und Venen eben erst kenntlich. In den Capillaren die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet; es sammeln sich in wenigen Minuten zahlreiche Leukocyten in ihnen an, welche rasch haften bleiben und sehr lebhaft sind. Auch in Venen, in welchen die Circulation sofort langsamer wird, bildet sich rasch reichliche Randstellung und die farblosen Zellen haften grösstentheils leicht. Das Mesenterium sehr reichlich vascularisirt. Die Auswanderung beginnt nach 15 Minuten. Injection von 0.003 Chininum muriaticum, gelöst in Kochsalzsolution.
11 <sup>h</sup>	18.16.21	21.16.25	62	Richtung des Stromes in Arterien und Venen ganz leicht zu unterscheiden, Capillareirculation unverändert. In Venen reichlichste Randstellung von Leukocyten, welche fast alle dauernd fixirt sind. In vielen Capillaren mehr rothe als weisse Zellen fixirt. Emigration überall aus Venen und Capillaren im Gang. Injection von 0.002 Chin. mur. in den linken Oberschenkellymphsack.
12 <sup>h</sup>	18.19.22	23.19.25	62	Arterienstrom ein wenig langsamer: man erkennt eine eben merkliche systolische Beschleunigung; Venenstrom unverändert, Randstellung in ihnen unverändert, nur haften viele Leukocyten nicht so fest; auch in den kleinen Venen und Capillaren werden die farblosen Zellen leichter als vorher weggerissen, bei einigen fehlen die amöboiden Bewegungen ganz, sind aber sonst in ihrer Structur nicht alterirt. Emigration nicht zugenommen! Diapedese etwas vermehrt.
1 <sup>h</sup>	17.19.22	22.18.23	60	Sämmtliche Verhältnisse dieselben, nur hat die Emigration etwas zugenommen; man sieht aber an den durchtretenden weniger energische Bewegungen als sonst. Injection von 0.006 Chinin. mur. in den Rückenlymphsack.
2 <sup>h</sup>	20.19.25	25.18.25	54	Stromgeschwindigkeit verringert: in den Arterien ganz deutliche systolische Beschleunigung, während der diastolischen Stromesverzögerung sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet zu erkennen; in Venen die Contouren der rothen Zellen ebenfalls angedeutet, in den Capillaren leichter zu erkennen. Die Leukocyten in der Randzone des Venenstroms haften fast gar nicht, ebenso die farblosen Zellen in den Capillaren; sehr viele Leukocyten dunkelgekörnter als normal, rund, ohne Spur amöboider Bewegung; andere farblose Blutkörper sind hell und regungslos mit kreisrunden wasserhellen, bläschenförmigen Vacuolen, welche in manchen Zellen zu 3-6 Stück vorhanden, wieder andere sind

Zeit.	Theilstriehe.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
3 <sup>h</sup>	20.19.22	25.22.25	52	hell, vacuolenhaltig, aber träge beweglich. Emigration sehr wenig zugenommen, die jüngst durchgetretenen kugelrund, ohne Bewegung, indess die alten Emigranten lebhaft dahinkriechen. Diapedese vermehrt.
4 <sup>h</sup>	18.20.20	27.22.28	50	Stromverhältnisse unverändert bis auf einige Capillaren, in denen die Blutsäule steht oder in Stasis gerathen ist. Die Leukocyten haften in Venen und Capillaren fast gar nicht mehr, sind alle ohne active Bewegung, die Zahl der vacuolenhaltigen Zellen ist vermehrt; die Anzahl der farblosen Blutkörper überhaupt deutlich vermindert. Keine weitere Emigrationszunahme, dagegen Vermehrung der diapedesirten rothen Zellen.
5 <sup>h</sup>	18.20.20	28.21.28	50	Strom langsamer: in Arterien deutliche systolische Acceleration und diastolische Verlangsamung, während ersterer die Contouren der rothen Blutkörper leicht angedeutet, während letzterer deutlich; auch in Venen der Strom träger, ihr Blut dunkler als das arterielle. Noch in einigen Capillaren mehr die Blutsäule in Stase. Die farblosen Zellen im Randstrom der Venen haften der Innenwand nicht an, ebenso nicht in den Capillaren, oder in letztern nur schwer; in einem Haargefäss haften viele Leukocyten dicht neben einander fest, alle haben helle Vacuolen. Die Emigration hat nur ganz minimal zugenommen; die jüngst durchgetretenen kugelrund, vacuolenhaltig, manche mit trägen Formveränderungen; die früher emigrirten Zellen alle sehr activ, aber ohne Vacuolen. Diapedese vermehrt, namentlich aus den Capillaren mit Stase.
6 <sup>h</sup>	20.18.22	26.22.27	49	Alles im Ganzen unverändert, nur hat die Anzahl der Leukocyten wieder etwas zugenommen, wobei einige träge Formveränderungen zeigen; die Zahl der vacuolenhaltigen Zellen vermindert; die weit meisten aber noch rund und regungslos. Keine Vermehrung der Emigration, Zunahme der Diapedese, so dass die Anzahl der diapedesirten rothen Zellen grösser ist als die Zahl der emigrirten Farblosen. Mesenterium völlig klar.
7 <sup>h</sup>	22.20.25	30.20.25	50	Strom unverändert. Die Leukocyten in Venen und Capillaren haften schon besser als vorher, einige farblose Blutkörper wieder normal beweglich. Emigration sichtlich zugenommen, doch haben die emigrirten nur schwache active Formveränderung. Diapedesis nicht vermehrt.
				Allgemeine Stromverlangsamung: die Arterien zeigen diastolischen Stillstand und Rückfluss der Blutsäule, die sich nur bei der systolischen Strombeschleunigung vorwärts bewegt. In den Venen das Blut sehr dunkel, der Strom ungemein träge und schleichend, die Contouren der rothen Blutkörper ganz deutlich. Die Capillaren in Stillstand oder Stase, oder es fliesst die Blutsäule in ihnen sehr träge. In Venen keine Randstellung von Leukocyten, Emigration sehr

wenig, aber entschieden zugenommen, die ausgewanderten recht lebhaft. Die Diapedese vermehrt.

Nur die grossen Venen und zum Theil auch die kleinen sind etwas dichter von Leukocyten umgeben, die so ihre Grenzen zwar verlegen, aber nicht völlig unsichtbar machen; die Contouren der meisten Capillaren, namentlich derjenigen mit erhaltener Strömung, haarscharf, nur die in nächster Nachbarschaft der Darmschlinge befindlichen von Leukocyten zum Theil verdeckt. Das Mesenterium zwar von lebhaften Leukocyten durchsetzt, jedoch bloss so, dass einige Gesichtsfelder (Objectiv D) nur sehr spärliche Leukocyten aufweisen. Macroscopisch ist das Gekröse nur an einzelnen Stellen etwas trübe, an andern dagegen klar und spiegelnd. Die Darmschlinge stark geröthet, aber sehr mässig nur geschwollen.

Auch in diesem Versuch, wo ohne Chinininjectionen das Mesenterium, der anfangs stellbaren Prognose gemäss, um 7 Uhr etwa hätte von einer dichten Leukocytenschicht bedeckt sein müssen, hatte das Chininum muriaticum die Auswanderung deutlichst verhindert, und zwar sicher durch Lähmung der Leukocyten, dem Anschein nach auch durch Verminderung ihrer Anzahl und endlich vielleicht auch durch Hemmung resp. Beseitigung der entzündlichen Alteration der Gefässwände. Auffallend waren in diesem Versuch die besonders dunkel granulirten Leukocyten, sowie diejenigen, welche die so auffälligen, hellen Vacuolen zeigten. Diese bläschenähnlichen Gebilde fanden sich sowohl in hell- und dunkelgranulirten Zellen als auch in den runden, und activ bereits beweglichen Leukocyten.

Von Nebenwirkungen waren zu constatiren: Erweiterung der Arterien (nicht sehr überzeugend allerdings) und namentlich der Venen, sowie Verlangsamung der Pulsschläge.

### Versuch III, vom 14. VI 92.

Grosser sehr musculöser Frosch von 65.0 Gewicht.  
Präparation nicht ganz blutlos.

Zeit.	Theilstriche.		Pulz.	
	Arterien.	Venen.		
11 <sup>b</sup>	16.15.16	16.15.20	55	Mesenterium sehr reichlich durch Capillaren vascularisirt. Die Stromesrichtung in Arterien und Venen leicht zu erkennen. Lebhaftes Capillareirculation. Es entwickelt sich binnen wenigen Minuten sehr reichliche Randstellung in Venen und Capillaren, die Leukocyten haften leicht und sind sehr beweglich. Die Emigration beginnt. Injection von 0.006 Chininum mur. in aq. dest.
12 <sup>b</sup>	21.15.14	14.11.15	55	Arterieller und venöser Strom unverändert. In den Capillaren die Geschwindigkeit geringer: in den meisten die Contouren der rothen Blutkörper kenntlich. Randstellung etwas vermindert, doch haften die farblosen Zellen leicht. Die Emigration überall im Gang. Nirgends Diapedese. Injection von 0.005 Chinin. mur.

Zeit.	Theilstrieche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
1 <sup>b</sup>	20.14.18	17.15.24	52	In einigen Gefässen die Geschwindigkeit des Blutstromes rascher in andern langsamer. Randstellung etwas vermindert, die Leukocyten haften schwer, namentlich in den Capillaren; die meisten farblosen Zellen sind rund, nur wenige zeigen amöboide Bewegungen. Emigration wenig zugenommen, die emigrirten Zellen alle lebhaft. Diapedese nirgends zu bemerken.
2 <sup>b</sup>	21.16.18	21.16.26	52	Strom langsamer: systolische Acceleration in Arterien, in den Venen sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet, in den Capillaren meist leicht zu erkennen. In den Venen ziemlich reichliche Randstellung, doch haften die Leukocyten fast gar nicht, ebenso in den Capillaren. Die farblosen Zellen sind theils sehr dunkel granulirt, theils hell, alle aber fast ganz bewegungslos. Die Emigration gar nicht mehr vermehrt. Nirgends Diapedese. Injection von 0.003 Chinin. mur.
3 <sup>b</sup>	20.16.19	20.20.30	50	Strom etwas langsamer: Die systolische Acceleration in den Arterien deutlicher, ebenso die Contouren der rothen Blutkörper in den Venen. Capillarcirculation unverändert. Die farblosen Zellen haften gar nicht, viele zeigen kreisrunde helle Vacuolen, und sind vollkommen kuglig, manche auffallend dunkel, fast schwarz. Injection von 0.002 Chinin. mur.
4 <sup>b</sup>	21.17.18	19.20.31	48	Die Stromesbeschleunigung ist ganz deutlich in den Arterien geworden, in der diastolischen Verlangsamung die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. In den Venen sind dieselben deutlicher: in einigen Capillaren steht die Blutsäule. Die Leukocyten haften nicht, die Zahl der vacuolenhaltigen Zellen ist nicht vergrössert, sämtliche Leukocyten regungslos. Die Emigration minimal vermehrt, die eben durchgetretenen sind vollkommen ohne active Formveränderungen; die früher emigrirten kriechen dagegen sehr lebhaft — Da und dort ein eingeklemmtes rothes Blutkörperchen.
5 <sup>b</sup>	22.15.18	22.20.30	50	Status idem. Emigration fast gar nicht vermehrt. Diapedese etwas fortgeschritten. Injection von 0.004 Chinin mur.
6 <sup>b</sup>	22.15.19	24.20.30	45	Strom verlangsamt: während der deutlichen systolischen Beschleunigung sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet, während der diastolischen Verlangsamung deutlich zu erkennen. Venenstrom träger, in mehreren Capillaren steht die Blutsäule, oder ist in Stase gerathen. Mässige Randstellung in Venen, die Leukocyten haften gar nicht; die Zahl der vacuolenhaltigen sichtlich vergrössert; an keiner weissen Zelle amöboide Bewegungen. Emigration gar nicht zugenommen, die früher emigrirten alle sehr lebhaft. Diapedese vermehrt.

Zeit.	Theilstriche.		Puls	
	Arterien.	Venen.		
7 <sup>h</sup>	20.14.19	23.19.29	45	Status idem. Microscopisch sieht man nur da und dort einzelne kleine Gruppen von Leukocyten im Gewebe, welche theils lebhaft Fortsätze aussenden, theils die Zeichen des Zerfalls an sich tragen. Die Contouren der grossen Gefässe und der Capillaren haarscharf. Ganze Gesichtsfelder (Objectiv D) vollkommen frei von Wanderzellen. Macroscopisch das Mesenterium klar und glänzend, man erkennt selbst mit blossen Auge die einzelnen rothen Blutkörper in den engen Capillaren als glitzernde Punkte. Bis 11 Uhr Abends wird das Präparat unter der Glaslocke feucht erhalten.
11 <sup>h</sup>	22.14.19	20.19.25	42	Circulation unregelmässig. In den Arterien dringt die Blutsäule nur bei der Systole noch vor, steht in der Diastole still oder fluthet zurück. Der Venenstrom schleicht dahin, bleibt stehen, fliesst wieder rascher, oder nach rückwärts. Die Capillarblutsäulen meist in Stase, in wenigen Haargefässen strömt das Blut sehr langsam, in einigen aber circulirt es noch vortrefflich. In den Venen nirgends Randstellung zu bemerken, in den Capillaren mit guter Circulation dagegen haften viele Leukocyten, von denen einige in Emigration begriffen sind. Aus den Venen hat keine Auswanderung stattgefunden, weswegen ihre Contouren haarscharf sind, in ihrer Nachbarschaft finden sich nur wenige Leukocyten auf der Wanderung begriffen. Die Auswanderung im Uebrigen etwas vermehrt, doch sind noch immer ganze Gesichtsfelder (Obj. D) frei von farblosen Zellen. Die meisten farblosen Zellen in den Capillaren lebhaft, die vacuolenhaltigen sind verschwunden. Diapedese stark vermehrt. Macroscopisch ist das Mesenterium vollkommen klar, die Darmschlinge stark geröthet aber fast nicht geschwellt.

Ueber die Emigrationshemmung durch Chinin in diesem Fall braucht weiter kein Wort verloren zu werden, sie ist zu deutlich. Auch muss der Activitätslähmung der farblosen Blutkörper die allererste Rolle auch hierbei zuerkannt werden; eine Abnahme der Leukocytenanzahl im Blut war nicht deutlich, wohl aber die Veränderung ihrer Structur, insbesondere das Auftreten der Vacuolen. Möglicherweise wurden auch die Gefässwände weniger durchlässig, wofür wenigstens die ausgebliebene Schwellung der Darmschlinge zu sprechen scheint.

Von Nebenwirkungen konnten Erweiterung der Arterien (inconstant), namentlich aber Dilatation der Venen und Verlangsamung der Herzschläge festgestellt werden. —

Die mitgetheilten Versuchsprotocolle genügen vollkommen, um zu überzeugen, dass es wohl gelingt durch Chinininjectionen (Chinin. mur.) die Leukocyten im Blut der Frösche zu verändern, resp. zu lähmen und dadurch ihre Auswanderung zu hemmen. Diesen Versuchen stehen neun andere durchaus ähnliche zur Seite, die in keinem wesentlichen Punkt von den angeführten abweichen und von deren Mittheilung deswegen Abstand genommen wird. Es genüge die Bemerkung, dass auch in die-

sen 9 Versuchen der durch Chinin allemal erzeugten Circulationsstörung jeder Einfluss auf die Emigration abgesprochen werden musste, dass auch in ihnen die Schwellung der Darmschlinge fast ganz ausblieb und die Emigrationshemmung mit Sicherheit einzig auf die Lähmung der Leukocyten im Sinne von Binz zurückgeführt werden musste. Eine ganz absolute Verhinderung der Auswanderung kann freilich niemals erzielt werden, da ja auch völlig bewegungslose farblose Zellen die Gefässwände passiren können nach Art der rothen Blutkörper.

Die Anzahl der Leukocyten war in 6 von diesen 9 Versuchen augenscheinlich stark vermindert, in den übrigen dreien konnte man sich davon nicht mit Sicherheit überzeugen. Was die Structurveränderung endlich angeht, so war in allen diesen 9 Versuchen immer eine Anzahl dunkler, fast schwarzer Leukocyten zu finden.

Die Vacuolen in den Zellen wurden, abgesehen von den 2 mitgetheilten, in noch andern 2 Fällen gesehen.

Bezüglich des Verhaltens der Gefässe ist zu bemerken, dass in 3 Fällen die Arterien sich annähernd so verhielten, wie in Versuch I, II und III, in den andern 6 dagegen eine ausgesprochene Erweiterung erfuhren; die Venen dilatirten sich allemal ausnahmslos recht beträchtlich unter dem Einfluss des Chinins.

Auch die schädigende Wirkung des Chinins auf den Herzmuskel (Atropininjectionen besserten die Herzthätigkeit nicht auf) blieb in keinem einzigen Fall aus.

Soviel über die 12 positiv ausgefallenen, beweiskräftigen Versuche mit Chininum muriat.

Aber auch die 13 negativen Versuche dürfen nicht verschwiegen werden. In 7 von diesen Versuchen vermochten mässige Chinindosen die Leukocyten nicht zu beeinflussen, erst nach solchen Quantitäten traten Veränderungen des Aussehens ein (Dunkelwerden der farblosen Zellen in 7 Fällen, undeutliche Vacuolen in ihrem Innern in 2 Fällen) und Verlust der activen Bewegungen (in allen Fällen), welche gleichzeitig eine, jede Randstellung der Leukocyten unmöglich machende Circulationsstörung nach sich zogen. In diesen 7 Versuchen war die Hemmung der Auswanderung auch vollkommen deutlich, doch lag es auf der Hand, hier ausschliesslich die Schädigung des Blutumlaufes dafür verantwortlich zu machen.

In den andern 5 dieser negativen Versuche endlich ertrugen die Versuchsthiere scheinbar enorme Dosen ohne Störung der Circulation, aber auch ohne Beeinflussung der Leukocyten und der Auswanderung, und selbst später, wo der schädigende Einfluss des Chinins auf den Blutkreislauf im höchsten Grade zu Tage getreten war, zeigten die farblosen Blutzellen absolut keine Abweichungen von der Norm.

In einem Versuch gar musste dem Thier eine Dosis von 0.04 (ca.  $\frac{1}{1200}$  von Körpergewicht) Chinin. mur. in aq. dest. beigebracht werden, ehe die ersten Spuren einer Chininwirkung überhaupt kenntlich wurden! (Abnahme der Herzthätigkeit, Erweiterung der Venen.)

Die Herzthätigkeit wurde auch in diesen 13 Versuchen, mitunter beträchtlich, alterirt, die Arterien erweiterten sich (in 6 Versuchen), blieben unbeeinflusst (in 5 Fällen) oder contrahirten sich mässig (in 2 Versuchen), die Venen dilatirten sich auffallend stark in 9 Versuchen, mässig stark in 2 Fällen, blieben unbeeinflusst in 2 Fällen.

Es fragt sich jetzt, worauf wohl dieses verschiedene Verhalten der Versuchsthiere zurückgeführt werden könne, warum wohl bei diesem Versuchsthier eine doppelt so grosse Chinindosis injicirt werden muss, um dieselben Wirkungen auf die Leukocyten etc. hervorzurufen als bei jenem, warum bei vielen die zur Lähmung der farblosen Blutkörper nothwendige Concentration des Chinins im Blut leicht hergestellt werden kann ohne allzu schädliche Nebenwirkungen auf das Herz und die Circulation, warum bei vielen diese Concentration nur erreicht werden kann auf Kosten schwerer Alteration des Blutlaufes, warum endlich bei manchen selbst dann nicht eine Beeinflussung der Leukocyten erzielt werden kann, — davon abgesehen, dass es mitunter fast überhaupt nicht gelingt selbst durch enorme Dosen eine allgemeine Wirkung des Chinins auf die curaresirten Thiere zu erzielen.

Es dürfte nicht schwer fallen, Antworten auf diese Fragen zu finden. In erster Linie ist die mangelhafte Resorption des injicirten Chininsalzes schuld an dem verschiedenen Verhalten der Versuchsthiere, ein Umstand, der von den bisherigen Untersuchern ganz vernachlässigt worden ist. Die Chininlösung wird ja bei derartigen Versuchen in die Lymphsäcke injicirt, kann also nur auf Umwegen ins Blut gelangen. Bedenkt man nun, dass das Curare an sich schon etwas, die ersten resorbirten Chininmengen schon ziemlich stark den Blutkreislauf schädlich beeinflussen, dass namentlich aber die völlige Bewegungslosigkeit des gelähmten Thieres die Säftecirculation und darunter den Lymphstrom so sehr beeinträchtigt, dass selbst Oedeme auftreten (Tereschtschenko<sup>1)</sup>), dass endlich das Gefässsystem des Thieres die injicirte Menge der Flüssigkeit (Chininum mur. ist schwer löslich) gar nicht fassen kann, so kann es nicht mehr Wunder nehmen, wenn die Resorption

1) Gr. Tereschtschenko: Haben vasomotorische Lähmungen Aenderungen der Durchlässigkeit der Gefässwand und Störungen der histologischen Structur des Blutgefässendothels zur Folge? Diss. Dorpat 1892. — (Bei curaresirten Fröschen habe auch ich regelmässig das Auftreten der Oedeme an den tiefsten Körperstellen gesehen, namentlich dann, wenn die Herzaction verlangsamt war.)

des Chinins eine mangelhafte wird und schliesslich ganz ausbleibt, um so mehr als die Resorption des Chininsalzes an sich langsamer erfolgt als die anderer Salze. In der That lässt sich beobachten, dass die ersten injicirten Cubikmillimeter der Chininlösung rasch und leicht aus dem Lymphsack verschwinden, die folgenden aber um so langsamer resorbirt werden, je rascher sie einander folgen und je zahlreicher sie sind. Bei Injection eines ganzen Oebers der Lösung passirt es häufig, dass der Lymphsack noch nach 14 Stunden schwappend voll geblieben ist.

Diesen verschiedenen Resorptionsverhältnissen muss die Schuld daran beigemessen werden, dass ein Versuchsthier eine weit grössere Chinindosis beigebracht werden muss als dem andern oder dass bei manchen Thieren die Chininwirkung fast ausbleibt.

Von grossem Einfluss ist ferner die Individualität der Thiere, worauf Binz<sup>1)</sup> mit Recht Gewicht legt. Nicht alle Versuchsthiere (selbst frisch eingefangene, anscheinend kräftige Sommerexemplare von *R. temp.*) vertragen eben diejenige Dosis, welche zur Lähmung der Leukocyten nothwendig ist, ohne dass gleichzeitig die heftigsten Circulationsstörungen mit erscheinen. Ob nicht auch die farblosen Blutkörper selbst verschiedener Widerstandsfähigkeit dem Chinin gegenüber sind? Mir scheint das in hohem Grade wahrscheinlich.

Nicht zu vernachlässigen ist endlich das Lösungsmittel des Chininum muriat. selbst. Von 13 Versuchsthiere, welche von einer Lösung von Chinin. mur. in aq. dest. erhalten hatten, liess sich nur bei 4 sichere Emigrationsbeschränkung durch Lähmung der Leukocyten erzielen (in 2 Versuchen waren Vacuolen in letzteren zu bemerken), die andern zeigten meist bei Gegenwart der charakteristischen Chininwirkung (in der Hälfte der Fälle freilich mit Ausnahme der auf die Leukocyten) eine gegenüber der Norm nicht abweichende Auswanderung oder keine infolge der heftigen Circulationsstörungen. Von 12 Versuchsthiere, welche von einer Kochsalzhaltigen ( $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  proc.) Lösung des Chininsalzes erhalten hatten, zeigten 8 deutliche Auswanderungshemmung ausschliesslich durch Alteration der Leukocyten (welche in 2 Versuchen Vacuolen hatten), 4 durch Circulationsstörungen mit und ohne Veränderungen der farblosen Blutkörper (erstes in 3, letzteres in 1 Fall).

Eine Angabe der minimalen und maximalen Dosis, von der man eine Sistirung der Auswanderung bloss durch Lähmung der weissen Blutzellen erwarten kann, lässt sich aus den angeführten Gründen nicht geben und wurde daher absichtlich unterlassen, um so mehr als die übliche Methode, sich

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. VII 1877.

bei der Angabe der Dosis auf das Körpergewicht zu beziehen, nur approximativen Werth besitzt. Ich habe bei einer Dosis im Betrage von  $\frac{1}{5000}$  vom Körpergewicht von einer dauernden und deutlichen Emigrationshemmung mich überzeugen können, habe aber auch nach Dosen von  $\frac{1}{1500}$  vom Körpergewicht die Auswanderung prachtvoll sich vollziehen sehen. Nur so viel lässt sich mit Bestimmtheit behaupten, dass an der *R. temporaria minimum* die Einverleibung der toxischen Chinindosis erforderlich ist, um günstigsten Falles (sehr selten) eine Hemmung der Emigration durch Lähmung der Leukocyten zu bewirken, dass in den meisten Fällen aber erst die Application der letalen Dosis die gleiche Wirkung hervorbringt. Von den chinisirten Thieren lebte keines länger als 36 Stunden, die Versuchszeit eingerechnet. Uebrigens kommt es darauf weniger an, Hauptsache ist eben die Frage, ob es gelingt durch Injection von Chininlösung in die Lymphsäcke lebender Frösche diejenige Concentration des Chinins im Blut herzustellen, welche zur Lähmung der Leukocyten nothwendig ist, und welche die Circulation nicht gleichzeitig derart beeinträchtigt, dass jeder Gedanke an die Möglichkeit einer Auswanderung am Mesenterium von vorn herein aufgegeben werden muss. Ist diese Frage zu bejahen und erfolgt unter diesen Umständen factisch keine Auswanderung, so ist bewiesen, dass die amöboiden Bewegungen der Leukocyten für den Auswanderungsprocess durchaus wesentlich sind. Auf Grund nun vorliegender Versuchsergebnisse lässt sich sagen, dass ungeachtet der entgegengesetzten Angaben es dennoch gelingt, die nothwendige Chininconcentration im Blut bei *R. temp.* zu erzeugen und die obige Frage in entschieden bejahendem Sinne zu beantworten.

Hier muss noch auf die Ansicht Pekelharing's und Disselhorst's eingegangen werden, welche die auswanderungshemmende Wirkung des Chinins in einer verminderten Permeabilität der Gefässe erkennen; indem diese Verdichtung der Gefässwände die Filtrationserscheinungen hemmt oder vermindert, hommt oder vermindert sie auch den Durchtritt der farblosen Blutkörper als einen rein mechanischen Filtrationsvorgang. Indessen kann durch die Einführung dieses neuen Momentes in die Discussion die Beweiskraft des Chinins für die Auswanderung im Sinne von Binz u. A. garnicht wesentlich geschmälert werden. Es kann nämlich der Umstand, dass das Chinin die Durchlässigkeit der Gefässe vermindert mit gleichem Recht zu Gunsten der Ansicht über Emigration, wie der über Extravasation der farblosen Blutkörper verwerthet werden, denn ebenso wie die verdichtete Gefässwand der Filtration Hindernisse in den Weg stellt, thut sie es auch der activen Auswanderung der Leukocyten,

weil doch die Wanderung der letzteren immer an eine gewisse Breite der Gewebsspalten und -lücken gebunden ist. Uebrigens steht ja noch der unanfechtbare Beweis für die angenommene Chininwirkung auf die Durchlässigkeit der Gefässe aus. In meinen Auswanderungsversuchen spricht die oft ausgebliebene Schwellung der „entzündeten“ Darmschlinge dem Anschein nach thatsächlich für die verminderte Permeabilität der Blutgefässe, wenn aber diese wirklich einen Einfluss auf den Durchtritt der weissen Blutkörper gehabt hätte, so wäre es unverständlich, warum nicht auch der Durchtritt der gefärbten Blutkörper dem gleichen Einfluss unterlag, und dass die Diapedese durch das Chinin nicht im mindesten in ihrem Verlauf alterirt wurde, das haben alle Chininversuche ganz übereinstimmend ergeben. Es bleibt somit vorläufig als sichergestellt, dass die Emigrationshemmung in vielen Fällen durch Chininum muriat. nur dadurch zu Stande kommt, dass die farblosen Blutkörper, infolge der Lähmung ihrer vitalen Eigenschaften, der Fähigkeit active Locomotionen auszuführen und der Gefässinnenwand zu adhaciren beraubt, worden sind.

#### D. Versuche mit Thallin.

Die 18 Versuche mit Thallin, angestellt in der Absicht zu erfahren, ob auch vielleicht diesem pharmakologischen Agens dieselbe Wirkung auf die Auswanderung wie dem Chinin zugeschrieben werden kann, ergaben in der fraglichen Beziehung ein völlig negatives Resultat. Gleichwohl waren sie in anderer Hinsicht nicht uninteressant, namentlich da die meisten analoge Circulationsstörungen beobachten liessen, wie sie gewöhnlich in Folge von Chininwirkung aufzutreten pflegen, und auf diese Weise demonstrieren, wie heftig die Störung des Blutlaufes am „entzündeten“ Mesenterium sein kann, ohne irgend welchen Einfluss auf die Randstellung und Auswanderung der Leukocyten zu äussern. Aus diesem Grunde nur sei ein besonders charakteristischer Versuch angeführt.

##### Versuch vom 25. VI 92.

Mittelgrosser, starker männlicher Sommerfrosch  
von 40,0 Gewicht.

Praeparation vollkommen blutlos verlaufen.

Zeit.	Theilstriche		Puls.
	Arterien.	Venen.	
8 <sup>h</sup>	20.27.20	26.25.18.16	62

Stromgeschwindigkeit sehr rasch: die Stromesrichtung in Arterien und Venen eben erst zu erkennen. Keine Randstellung in Venen. Mesenterium reichlich durch Capillaren vascularisirt. In den meisten Haargefässen der Strom so rasch, dass man nur einen gelbgrünlichen, in manchen Capillaren von zwei schmalen farblosen Rand-

Zeit.	Theilstriche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
9 <sup>b</sup>	17.23.16	26.22.15	16.58	Strom langsamer: die Stromesrichtung in Arterien und Venen leicht zu erkennen. In Venen reichliche Randstellung von Leukocyten, von denen die meisten definitiv haften. In den Capillaren der Strom unverändert; in ihnen sind zahlreiche farblose und gefärbte Blutkörper fixirt. Die Emigration hat überall begonnen, namentlich aus den kleinen Venen, welche durch Confluenz mehrerer Capillaren entstanden sind. Man sieht aus den grossen Venen da und dort Leukocyten emigriren unter sehr lebhaften Eigenbewegungen. Diapedese vermehrt. Injection von 0.006 Thallinum sulfuricum.
10 <sup>b</sup>	23.29.23	30.25.24	18.56	Strom langsamer: in Arterien deutliche systolische Acceleration des Stroms, in den Venen die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. Sehr reichliche Randstellung in letztern, fast alle Leukocyten adhaeriren der Veneninnenwand definitiv, nur da und dort wird einer weggerissen, um etwas weiter stromabwärts abermals festzukleben. Sehr reichliche Randstellung auch in kleinen Venen. Die Emigration hat stark zugenommen, namentlich aus den grossen Venen, auch die Diapedese hat Fortschritte gemacht. Die Leukocyten durchgehends sehr beweglich und emigriren aus Venen sehr rasch, aus den Capillaren viel langsamer. Injection von 0.004 Thallin. sulfur.
11 <sup>b</sup>	24.28.23	30.25.24	21.54	Status idem, die Auswanderung hat stark zugenommen.
12 <sup>b</sup>	30.31.25	30.25.24	23.52	Strom langsamer: in den Arterien deutliche systolische Beschleunigung und diastolische Verlangsamung des Stromes, während welcher man die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet sieht; letztere in den Venen deutlicher; daselbst reichliche echte Randstellung. In allen Capillaren die Conturen der rothen Blutkörper zu erkennen, in wenigen Capillaren steht die Blut säule. Die Leukocyten überall unverändert, sowohl die emigrirten als die emigrirenden durchweg sehr energisch. Nirgends ist ein rundes Blutkörperchen zu finden. Injection von 0.003 Thallin. sulf. in den rechten Oberschenkellymphsack.

Zeit.	Theilstriche.		Puls.		
	Arterien.	Venen.			
1 <sup>h</sup>	30	29.25.24	22	54	Status idem, die Emigration hat sehr stark zugenommen, namentlich aus den Venen. Das Mesenterium hauchig getrübt.
2 <sup>h</sup>	31	29.26	30.25.24.23	52	Stromverlangsamung; während der systolischen Blutstrombeschleunigung sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet, in der diastolischen Verlangsamung ziemlich deutlich kenntlich. In den Venen der Strom nicht merklich langsamer. Randstellung unverändert, sehr reichlich. In allen Capillaren die Contouren der rothen Blutkörper kenntlich, in einigen mehr die Blutsäule stehend, in wenigen in completer Stase. Auswanderung zugenommen. Diapedese vermehrt. Sowohl innerhalb wie ausserhalb der Gefässe sämtliche weisse Blutkörper amöboid; einige der emigrirten zerfallen. Mesenterium trüber.
3 <sup>h</sup>					
4 <sup>h</sup>	29.29.25	31.26.25.20	50	50	Die Messung der Gefässlichtung ist sehr erschwert, weil dichte Leukocytenhaufen die Contouren der Art. und Venen verdecken, daher das Resultat der Messung ungenau. Stromgeschwindigkeit und Randstellung gänzlich unverändert. Auswanderung enorm zugenommen. Das Mesenterium ganz durchsetzt von Leukocyten, welche namentlich die Venen dicht umlagern. Die Gewebemaschen in der Nähe der Darmgefässarenen ganz erfüllt von theilweise in Zerfall begriffenen farblosen Zellen, welche dort die Capillaren fast ganz verdecken; im übrigen Mesenterialgewebe sind die Capillaren so mit farblosen Zellen bedeckt, dass nur noch die rothe Blutsäule erkannt wird. Das Gekröse macroscopisch stark getrübt und sulzig.
5 <sup>h</sup>	—	—	50	50	Strom unverändert. Die Messung der Gefässweite ist unmöglich geworden, da die Contouren der Gefässe unsichtbar sind. Bis 8 Uhr wird das Präparat unter der Glocke erhalten.
8 <sup>h</sup>	—	—	50	50	Strom sehr langsam; die Blutsäule in den Arterien bewegt sich nur noch in der Systole schwach vorwärts, steht in der Diastole still oder fluthet zurück. In den Venen schleicht der Blutstrom langsam dahin, die dicht gedrängten rothen Blutkörper berühren die Wandung und haben die Leukocyten ganz verdrängt. Die Blutsäulen in den noch sichtbaren Capillaren in Stillstand oder Stase, oder fliessen sehr träge dahin. Die meisten Capillaren jedoch vollkommen durch die Leukocyten verdeckt und fast unerkennbar, so dass ihre Blutsäule nur schwach durchschimmert. Macroscopisch sieht man im Mesenterium nur noch die grossen Gefässstämme als graurothe Stränge, im Uebrigen verhüllt eine dichte sulzige, graue Trübung die Details vollkommen. Die Darmschlinge dunkelroth, ödematös. Beim Abstecken des Frosches bleibt eine aus Leukocyten und Detritus bestehende Membran am Objectglas haften.

Dem Herzen des getödteten Frosches entnommenes Blut zeigt keine Abweichungen der Norm gegenüber. Die Zahl der farblosen Zellen und ihre amöboiden Bewegungen gänzlich unverändert.

Die dem Versuchsthier injicirte Dosis von Thallinum sul-

furicum im Betrage von ca.  $\frac{1}{2000}$  vom Körpergewicht hatte auf die Leukocyten absolut keinen Einfluss geübt, nur eine Dilatation der Arterien und Venen und Herabsetzung der Herzaction zur Folge gehabt und die damit Hand in Hand gehende Verlangsamung der Circulation bis zum fast völligen Stillstand der Blutbewegung. Dass aber diese Störung des Blutumlaufes keinen schädlichen Einfluss auf Randstellung und Auswanderung der weissen Blutkörper gehabt hat, ergibt sich ohne Weiteres. Es liegen in diesem angeführten Versuch die Stromverhältnisse so, wie in den mitgetheilten Protocollen einiger Chininversuche — ein Beweis dafür, dass in jenen Fällen nichts von der Emigrationshemmung auf Rechnung der Circulationsstörung zu setzen ist. Vergleicht man aber die Emigration, wie sie in diesem Versuch und in jenen Fällen sich vollzogen hatte, so ist der Unterschied ein collossaler.

So reichlich, wie die Auswanderung in diesem mitgetheilten Versuch mit Thallinum sulfuricum eintrat, lief sie auch in den allermeisten gewöhnlichen „Entzündungsversuchen“ an Junifröschen ab, so dass dieses Protocoll über Auswanderung fast als Typus für die Emigration an Mesenterien von Junifröschen in quantitativer Hinsicht dienen kann. In den andern Sommermonaten liess sich eine so rasch und reichlich eintretende Auswanderung nicht beobachten aus Gründen, die bereits auseinandergesetzt, und zum Theil auch aus dem Folgenden zu erschen sind.

Bezüglich der übrigen Thallinversuche ist nichts von Bedeutung zu sagen. Eine Hemmung der Auswanderung durch Alteration der farblosen Zellen liess sich bei keinem einzigen Versuchsthier constatiren, wohl aber konnte sie nach sehr grossen Thallindosen, infolge von Circulationsstörungen beobachtet werden, welche eine Randstellung der farblosen Zellen unmöglich macht; auch dann waren die Leukocyten allemal amöboid, wie sonst.

Die Nebenwirkungen des Thallinum sulfur. zeigten, wie auch die des Chininum nur keine Übereinstimmung in sämtlichen Versuchen. In 12 Versuchen erweiterten sich Arterien und Venen, in 4 die Venen allein, in 2 Fällen contrahirten sich beide Gefässarten, wenn auch nicht allzusehr. Auch die Alteration des Herzens war nicht in sämtlichen Versuchen die gleiche, zeigte vielmehr quantitative Differenzen je nach der Dosis.

### E. Versuche mit Kairin.

Das Kairin hat in den, wegen seiner enormen Giftigkeit nur kleinen, anwendbaren Dosen absolut keine Einwirkung auf die farblosen Zellen des kreisenden Froschblutes und vermag nur durch Störungen des Blutumlaufes, welche die Randstellung der Leukocyten unmöglich machen, die Auswanderung

quantitativ zu beschränken. Aus diesem Grunde sei nur ein Versuch mitgetheilt.

Versuch vom 22. VIII 92.

Mittelgrosser, musculöser Frosch (Männchen) von 55,0 Gewicht.  
Präparation blutlos.

Zeit.	Theilstriche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
10 <sup>a</sup>	19.15.14	14 12.16.15	60	Mesenterium reichlich durch Capillaren vascularisirt. Stromesrichtung in Arterien und Venen recht deutlich. In den meisten Capillaren die Contouren der rothen Blutkörper wegen der grossen Stromgeschwindigkeit nicht zu sehen, in andern sind sie sichtbar. Zahlreiche spindelförmige farblose Zellen im Blut, indess die Anzahl der Leukocyten, namentlich der grossen, deutlich geringer als sonst ist. In den Venen keine Randstellung farbloser Blutkörper, in den Capillaren mit geringer Stromgeschwindigkeit haften nur spärliche Leukocyten und auch diese nur äusserst schwer. Die amöboiden Bewegungen der farblosen Zellen wie sonst.
11 <sup>b</sup>	14.11.10	10. 8.11.11	58	Strom in Arterien und Venen rascher, die Stromesrichtung in ihnen kaum zu erkennen, keine Randstellung in Venen. In den Capillaren die Zahl der der Wand entlang rollenden Leukocyten nicht vermehrt, sie haften noch immer nicht dauernd, Emigration nirgends eingetreten. Injection von 0.002 Kairin in $\frac{1}{3}$ proe. NaCl-Lösung (0,1 : 10,0).
12 <sup>b</sup>	20.17.16	15.16.20.21	36	Strom stark verlangsamt: In Arterien dringt die Blutsäule nur in der Systole schwach vorwärts und fluthet bei der Herzdiastole zurück, in mehreren Venen fast Stillstand der Blutbewegung, in andern fliesst der Strom sehr träge dahin. Keine Randstellung in Venen. Die Blutsäulen in den Capillaren theils in Stillstand, theils in sehr langsamer Bewegung, theils aber fliessen sie in völlig befriedigender Weise. Nur wenig Leukocyten haften in den letztern. Auswanderung noch nirgends eingetreten, die farblosen Zellen des Blutes amöboid. Diapedese eingetreten.
1 <sup>b</sup>	21.17.16	19.18.22.20.48	48	Strom wieder rascher: In den Arterien nur deutliche systolische Acceleration und diastolische Verlangsamung des Stromes. In den Venen der Strom gut, die Contouren der rothen Blutkörper nur angedeutet. Der Veneninnenwand entlang rollt eine mässige Anzahl von Leukocyten dahin, doch haften von diesen nur wenige dauernd, die andern werden sehr leicht weggeschwemmt. In den Capillaren die Anzahl der Leukocyten vermehrt, ihre amöboiden Bewegungen ungeschwächt. Die Emigration überall eingetreten, namentlich aus den Capillaren.
2 <sup>b</sup>	—	—	—	Mesenterium vollkommen klar.

Zeit.	Theilstriche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
3h	21.16.15	21.19.25.25	50	Strom in Arterien unverändert, in Venen etwas langsamer: die Contouren der rothen Blutkörper deutlicher zu erkennen. In den Venen sehr mässige Randstellung, dabei haften die Leukocyten immer noch schwer; in den Capillaren zahlreiche weisse und rothe Blutkörper im Durchtreten begriffen, an ersteren sieht man ausgiebige amöhoide Bewegungen. Emigration zugenommen, wenn auch wenig. Injection von 0,002 Kairin.
4h	21.18.15	21.19.25.25	43	Strom langsamer: deutliche systolische Acceleration in den Arterien; während der deutlichen fast bis zum Stillstand gehenden diastolischen Verlangsamung sieht man die Contouren der rothen Blutkörper ziemlich scharf. Sehr langsamer Strom in den Venen, die Contouren der rothen Blutkörper deutlich. Keine Randstellung in den Venen mehr. Capillarcirculation verlangsamt: die Blutsäule in ihnen steht still, bewegt sich sehr langsam oder schwankt hin und her; in wenigen nur ist die Circulation befriedigend. Wegen der langsamen Strömung hatten keine Leukocyten mehr in den Capillaren. Emigration nicht mehr zugenommen, Diapedese etwas vermehrt. Leukocyten innerhalb, wie ausserhalb der Gefässe lebhaft.
5h	21.18.15	19.15.19.17	46	Strom wieder rasch: in Arterien systolische Acceleration und ganz leichte diastolische Verlangsamung. In den Venen die Contouren der rothen ziemlich deutlich zu erkennen, reichliche Randstellung von Leukocyten in denselben, von denen die meisten dauernd haften. In den Capillaren sehr gute Circulation, in ihnen haften zahlreiche farblose Zellen, welche im Vergleich zu früher bedeutend vermehrt an Zahl sind. Emigration ziemlich beträchtlich zugenommen. Diapedese auch fortgeschritten. Mesenterium vollkommen ungetrübt.
6h	20.17.13	16.15.16.16	45	Status idem. Randstellung in Venen reichlich. Emigration zugenommen. Injection von 0,002 Kairin.
7h	22.19.17	17.18.18.17	33	Sehr deutliche aber schwache systolische Strombeschleunigung, welche kaum die Widerstände überwindet, so dass in der Diastole das Blut steht oder rückfluthet, in den Venen der Strom langsamer als vorher, doch ist die Randstellung der Leucocyten nicht aufgehoben, in den Capillaren die Blutsäule theils in Stase, theils in Stillstand, zum grossen Theil aber strömt sie ganz befriedigend. Auswanderung zugenommen, auch die Diapedese. Die Spülung des Mesenterium wird unterbrochen. Bis 10 Uhr wird das Praeparat unter der Gloglocke feucht erhalten.
10h	19.17.13	20.17.25.17	38	Strom in Arterien rascher als um 7 h: deutliche systolische Acceleration, in der diastolischen

Verlangsamung die Contouren der rothen Blutkörper erkennbar. In den Venen der Strom auch etwas besser als er um 7<sup>h</sup> gewesen, sehr reichliche Randstellung daselbst. In einigen Capillaren die Blutsäule in Stase, in den meisten aber strömt das Blut ziemlich lebhaft, zahlreiche Leukocyten haften in denselben und emigriren überall unter lebhaften Eigenbewegungen. An den rothen Blutkörpern sieht man den Kern auffallend deutlich. Die Emigration hat stark zugenommen, man bemerkt namentlich um die Venen herum mehrfache Reihen palissadenähnlich aneinander gruppirter Leukocyten; der Haufe böseht sich rechts und links ins Mesenterialgewebe hinein und hüllt die in nächster Nähe der Venen verlaufenden Capillaren in einen dichten Schleier ein. Die Contouren der Venen sind mit einiger Mühe noch deutlich zu erkennen, die der grossen Arterien ohne Anstrengung wahrnehmbar. Die Capillarecontouren, leicht verschleiert, sind an vielen Stellen noch haarscharf. Macroscopisch das Mesenterium trübe, doch sieht man da und dort deutlich eine Capillare auch unbewaffneten Auges. Die Darmschlinge hochroth, sehr mässig geschwellt.

Dem Herzen des getödteten Thieres entnommenes Blut entfärbt sich rascher als sonst, vornehmlich treten die Kerne der rothen Blutkörper rasch hervor. Die Leukocyten unverändert.

Die injicirte Dosis im Betrage von  $\frac{1}{10000}$  des Körpergewichts hatte keinen Einfluss auf die farblosen Blutkörperchen entfaltet, wohl aber eine schädliche Wirkung auf die rothen Blutkörper zur Folge gehabt, wenigstens trat deren Kern deutlicher hervor als gewöhnlich, und entfärbte sich das Blut nachher auf dem Objectgläschen rascher als unter normalen Verhältnissen.

Vorliegender Versuch ist jedoch im Uebrigen nicht ohne Interesse.

Vergleicht man nämlich diesen mit dem angeführten Thallinversuch, so ergiebt sich in quantitativer Hinsicht eine sehr auffallende Differenz zwischen der Auswanderung hier und dort. Beim Thallinversuch ist nach 9<sup>h</sup> die Auswanderung bereits so reichlich gewesen, dass die Messung der Gefässlichtung rein unmöglich geworden war wegen der völligen Unsichtbarkeit der Gefässcontouren. Im Kairinversuch stösst nach der gleichen Zeit das Messen auf keine Schwierigkeiten. Während nach 12<sup>h</sup> in jenem Versuch das Mesenterium absolut getrübt und mit einer Leukocytenmembran bedeckt war, sah man in diesem noch deutlich macroscopisch Capillaren, und microscopisch gelang die Messung der Gefässlichtung immer noch, namentlich die der Arterien, ohne jede Schwierigkeit.

Die Ursachen dieser starken Emigrationsbehinderung in vorliegendem Versuch liegen in Folgendem: Zunächst in der Circulationsstörung, welche das Kairin stundenlang zur Folge hatte. Diese Störung des Blutlaufes, schon nach so kleinen Kairindosen prompt eintretend, bewirkte fast völligen Stillstand der Blutbewegung, wie er um 12, 4 und 7<sup>h</sup> gefunden wurde, machte jede Randstellung der Leukocyten zur Unmöglichkeit und trug auf diese Weise zur Beschränkung der Emigration bei. — Ferner kommt, wenigstens für die ersten Stunden, die in diesem Fall zu beobachten gewesene auffallend geringe An-

zahl der auswanderungsfähigen Leukocyten in Betracht. Dieser Umstand erklärt es, warum in den ersten Stunden bei der zum Erscheinen der Leukocyten in der farblosen Randzone günstigen Stromverlangsamung dennoch nur relativ wenig Leukocyten daselbst auftauchten. Endlich war ein auffallend erschwertes Haften der farblosen Zellen in den Capillaren und namentlich in Venen zu bemerken, was aber nicht auf etwaige Veränderungen der farblosen Zellen selbst bezogen werden durfte, da diese eben in ihren activen Formveränderungen nicht merklich alterirt waren, vielmehr muss die Verzögerung in dem Auftreten der dauernden Randstellung (sie trat erst nach ca. 7<sup>h</sup> ein) darauf zurückgeführt werden, dass bei dem sehr widerstandsfähigen Augustfrosch die Alteration der Gefässwände lange ausblieb und daher auch das dauernde Haftenbleiben der Leukocyten erschwerte, ein Umstand, welcher bereits in den vorhergehenden Blättern erörtert wurde. War eine echte Randstellung eingetreten, so erfolgte die Auswanderung in gewöhnlicher Weise, aber auch dann noch weniger reichlich als *ceteris paribus* z. B. bei den Junifröschen. Nur vor 10<sup>h</sup> erfolgte recht copiose Auswanderung relativ rasch, so dass die zuletzt emigrierten Leukocyten noch dicht bei einander der Vene anlagen und keine Zeit besaßen hatten, sich von ihr zu entfernen.

Was die übrigen Versuche über die Auswanderung unter dem Einfluss des Kairin angeht, so konnte in denselben ebenso wenig wie in dem mitgetheilten, eine Lähmung der Leukocyten erzielt werden, vielleicht wegen der nur geringen Dosis, da eben die Giftigkeit des Kairin grössere Quantitäten anzuwenden nicht erlaubt,

Von den Nebenwirkungen war nur der Einfluss des Mittels auf das Herz constant, während die Gefässe sich nicht in allen Versuchen gleich verhielten, freilich war in den meisten Fällen (in 10 Versuchen) Dilatation der Arterien und Venen zu constatiren, in den übrigen 8 Versuchen wiesen die Gefässe ein ganz unregelmässiges Verhalten auf.

#### Zusammenfassung.

Durch Injectionen von Kairin in die Lymphsäcke von Fröschen lässt sich keine Beeinflussung der Leukocyten des Blutes erzielen, möglicherweise nur deswegen, weil die nöthige Concentration des Agens im Blut nicht hergestellt werden kann, ohne völligen Stillstand der Circulation mit im Gefolge zu haben.

#### F. Versuche mit Chinolin.

Benutzt wurde das Chinolinum tartaricum, theils in destillirtem Wasser, theils in 0.3–0.5 proc. Kochsalzsolution gelöst. Einen Einfluss auf die Leukocyten hat auch dieses Mittel in den angewandten Dosen nicht entwickelt, weswegen auch nur ein Versuch hier mitgetheilt wird.

## Versuch vom 4. VII 92.

Mittelgrosse, männliche R. temporaria von 35.0 Gewicht.  
Operation blutlos.

Zeit.	Theilstriche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
9 <sup>b</sup>	20.15.17	19.21.15	65	Richtung des Stromes in Arterien und Venen leicht zu erkennen. Mesenterium reichlich mit Capillaren versehen, in vielen Capillaren der Blutstrom enorm rasch, in andern langsamer, so dass binnen weniger Minuten bereits zahlreiche Leukocyten in denselben haften. Auch in den grossen Venen entwickelt sich sofort eine reichliche Randstellung, wobei die farblosen Zellen leicht dauernd kleben bleiben. Nach 15 Minuten beginnt die Auswanderung aus Venen und Capillaren. Injection von 0.003 Chinofinum tartaricum. (Lösung 0.1 : 10.0 aq. dest.)
10 <sup>b</sup>	20.17.20	15.16.12	60	In Arterien der Strom langsamer: man erkennt leicht die systolische Acceleration. In den meisten Venen der Strom rascher, in wenigen nur unverändert: in ersteren keine Spur einer Randstellung mehr, in letztern ist sie gegen früher deutlich vermindert, die Leukocyten haften fast gar nicht. Capillarcirculation unverändert, die farblosen Zellen in den Capillaren haften reichlich, die Auswanderung aus letztern zugenommen, alle Leukocyten lebhaft. Diapedese eingetreten. Injection von 0.003 Chinolin. tartaricum.
11 <sup>b</sup>	21.19.21	14.15.13	58	Strom unverändert. In den Venen mit grösserer Geschwindigkeit des Blutstroms keine Randstellung, in denen mit geringerer Stromgeschwindigkeit reichliche Randstellung, doch haften die Leukocyten schwerer als sonst: es emigriren nur da und dort ein paar farblose Zellen; aus den kleinen Venen aber, die durch Confluenz mehrerer Capillaren entstanden und in denen die Leukocyten dicht gedrängt dauernd haften, erfolgt lebhaft Auswanderung; ebenso aus den Capillaren. Sämmtliche Leukocyten lebhaft. Auffallend reichliche Diapedese: manchen Capillaren, in denen der Blutstrom rapid dahinschiesst, sitzen röthlichgelbe aus dicht gedrängten durchgetretenen rothen Blutkörpern zusammengesetzte Klumpen auf. Injection von 0.002 Chinolin. tartar.
12 <sup>b</sup>	22.19.20	14.16.12	55	Strom unverändert in Arterien, in den meisten Venen langsamer, in andern unverändert. Randstellung theils mässig, theils sehr reichlich, die Leukocyten haften zum grössten Theil immer noch schwer. Auswanderung aus den Venen minimal vermehrt, aus den Capillaren reichlicher. Diapedese stark zugenommen.
1 <sup>b</sup>	22.19.20	15.16.12	54	Strom unverändert in Arterien, in allen Venen die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. Reichliche Randstellung in denselben, die Leukocyten haften bereits zum Theil dauernd. Die Emigration aus Venen stärker zugenommen.

Zeit.	Theilstriche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
2 <sup>h</sup>	21.19.20	18.18.16	50	ebenso aus den Capillaren. Diapedese reichlich. Injection von 0.002 Chinolin. tartaricum. Strom langsamer: in Arterien sehr deutliche systolische Acceleration, und deutliche Verlangsamung des Stromes während der Diastole; in letzterer die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. In den Venen der Strom unverändert. Reichliche dauernde Randstellung in ihnen und starke Zunahme der Auswanderung aus denselben. In den Capillaren der Strom langsamer, in wenigen die Blutsäule in Stase. Sehr reichliche Auswanderung aus den kleinen Venen und Capillaren, die Leukoeyten alle lebhaft, nirgends ein runder zu bemerken. Diapedese noch vermehrt, manche Capillaren erscheinen doppelt so breit als sie sind, wegen der Anhäufung durchgetretener rother Blutkörper. Mesenterium hauchig getrübt. Injection von 0.003 Chinolin. tart.
3 <sup>h</sup>	20 17.19	25.24 23	50	Messung der Gefässlichtung ein wenig erschwert. Strom überall unverändert. In den Venen sehr reichliche Randstellung, fast alle Leukoeyten dauernd fixirt; auffallend reichliche Zunahme der Auswanderung aus Venen, so dass deren Contouren verschleiert sind. Auch aus den Capillaren und kleinsten Venen die Emigration vermehrt. Alle Leukoeyten lebhaft. Mesenterium trüber.
4 <sup>h</sup>	18.15.19	25.24.25	48	Messung der Gefässweite sehr erschwert. Strom langsamer: in den Arterien die Acceleration sehr deutlich, während der Diastole fliesst die Blutsäule fast bis zum Stillstand aus. In den Venen die Contouren der rothen Blutkörper deutlicher. Dasselbst reichliche Randstellung, auffallend starke Zunahme der Auswanderung aus ihnen. Wenige Capillaren mehr in Stase. Diapedese nicht mehr zugenommen, wohl aber die Emigration aus Capillaren.
5 <sup>h</sup>	19.16.19	—	48	Strom unverändert. Die Contouren der grossen Gefässe verschleiert, die der Venen vollkommen, so dass eine Messung der Lichtung unmöglich ist, die der Arterien zu erkennen. Zu beiden Seiten der Venen ziehen sich vielfache Reihen palisadenartig angeordneter Leukoeyten hin. Das Mesenterium durchsetzt von Wanderzellen, welche theils lebhaft kriechen, zum Theil starr sind, zum dritten zerfallen. Starke Anhäufung derselben in der Nähe der Darmschlinge, woselbst die Capillaren völlig verdeckt, während die übrigen Haargefässe des Mesenterium nur verschleiert sind. Mesenterium stark sutzig trübe, Darmschlinge dunkelroth ödematös. Beim Abstecken der Schlinge bleibt keine Spur einer Membran am Objectglas kleben.

Die weissen Blutzellen des getödteten Frosches unverändert.

Dieser Versuch hat manches Interessante aufzuweisen und ist aus diesem Grunde hier angeführt worden.

Eigenthümlich ist das Verhalten der Gefässe. Während die Arterien sich etwas erweitern, sind und bleiben in der

ersten Zeit die Venen contrahirt; erst später dilatiren sich auch letztere recht beträchtlich. Mit der anfänglichen Venenverengung ging — wie das am Mesenterium fast regelmässig zu geschehen pflegt — eine Beschleunigung des Blutstroms in ihnen Hand in Hand und hob die Randstellung der farblosen Zellen in denselben gänzlich auf. In denjenigen Venen aber, in welchen der Strom trotz der Verengung unverändert blieb, wurde zwar die Randstellung nicht alterirt, allein die Leukoeyten wollten nicht mehr dauernd haften bleiben, so wie es in derselben Vene vor einer Stunde noch — als sie dilatirt war — zu sehen war. Das illustriert die Thatsache, dass die farblosen Zellen an nicht genügend dilatirten resp. verengten Venen der Gefässinnenwand nicht gut adhaeriren können; später, wenn die „Entzündung“ bereits stärkere Fortschritte gemacht, bleiben sie freilich auch in verengerten Venen dauernd haften, — was durch vorliegenden Versuch auch ziemlich gut demonstrirt wird. Namentlich jedoch haften die farblosen Zellen an dilatirten Venen, und da die Auswanderung in quantitativer Beziehung direkt von der dauernden Randstellung abhängig, so nahm auch diese mit der fortschreitenden Venenerweiterung sofort sehr stark zu.

Ungewöhnlich reichlich vollzog sich auch der Durchtritt rother Blutkörper in diesem Fall. Höchstwahrscheinlich verdankt die Diapedese ihre quantitative Steigerung in diesem Versuch, gegenüber den andern, dem Umstand, dass durch die Verengung der Venen der Blutdruck in den Capillaren eine Steigerung erfahren hatte. Bei den Chinolinversuchen liess sich in einer Zahl von Fällen dieses eigenthümliche Verhalten der Gefässe beobachten; dann war auch regelmässig eine gesteigerte Diapedese zu notiren. Ob diese Steigerung des capillaren Druckes irgend wie die Auswanderung der farblosen Blutkörper beeinflusste, konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden.

Hinsichtlich der übrigen Versuche mit Chinolinum tartaricum, deren im Ganzen 15 angestellt wurden, ist nur wenig zu sagen. Am constantesten verhielt sich die Verlangsamung der Herzaction, in 8 Versuchen war neben Erweiterung der Arterien, Verengung der Venen gegeben, in 4 Dilatation beider, in den übrigen 3 zeigten die Gefässe nichts charakteristisches. Dass in allen Versuchen die Leukoeyten allem Anschein nach intact blieben, ist erwähnt.

#### Zusammenfassung.

Dem Chinolinum tartaricum kommt eine dem Chinin. mur. gleichende oder ähnliche Wirkung auf die Anzahl und die vitalen Eigenschaften der farblosen Zellen des circulirenden Froschblutes nicht zu, selbst nicht nach subcutaner Injection letaler Dosen.

### G. Versuche mit Conchinin.

Zur subcutanen Injection wurde entweder eine Lösung von Conchininum sulfuricum in destillirtem Wasser oder in 0.3 proc. Kochsalzsolution benutzt.

Die physiologischen Wirkungen dieses Alcaloides der Chinarinde stimmt mit denen des Chinin völlig überein und durfte man von diesem Präparat auch die gleiche Wirkung auf die Leukocyten und die Auswanderung erwarten. Indessen fiel der Versuch nicht gerade zu Gunsten dieser Annahme aus, indem es sich herausstellte, dass zwar immer eine Anzahl von Leukocyten rund und regungslos wurden, dass jedoch der weitgrösste Theil derselben nicht merkbar alterirt erschien. Von 15 ausschliesslich an Septemberfröschen gemachten Versuchen konnten in 12 nach Injection von Chinidin immer einige farblose Zellen gefunden werden, die sichtlich ohne amöboide Bewegungen waren, doch war die Anzahl derselben so gering, dass eine Emigrationshemmung nicht mit der Sicherheit constatirt werden konnte, wie die nach Einverleibung des Chinins. Structurveränderungen, wie unter Chinineinfluss, wurden in keinem Fall an den betreffenden farblosen Blutkörpern gesehen, selbst nicht nach Dosen, welche fast völligen Stillstand der Circulation zur Folge hatten.

Wegen Mangels positiver Resultate sei hier auch nur ein Versuch mitgetheilt, der gleichzeitig als Paradigma für die Auswanderung an den sehr widerstandsfähigen Septemberthieren in quantitativer Hinsicht dienen kann.

#### Versuch vom 8. IX 92.

Grosse, starke, männliche R. temp. von 60,0 Gewicht.  
Präparation blutlos gelungen.

Zeit.	Theilstriche.		Puls.	
	Arterien.	Venen.		
10 <sup>h</sup>	20.18.15.16.24.18.21.24	54		Mesenterium mässig durch Capillaren vascularisirt. Stromesrichtung in Arterien und Venen deutlich zu erkennen; in letztern ganz minimale Randstellung. In den meisten Capillaren schießt die Blutsäule mit rapider Geschwindigkeit hin, in andern sind die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet; in letztern eine mässige Anzahl von Leukocyten, welche nirgends dauernd zur Ruhe kommen.
11 <sup>h</sup>	18.16.16.18.17.17.17.20	54		Arterieller Strom unverändert, in Venen die Geschwindigkeit des Blutstroms vermehrt, keine Randstellung in denselben. In den Capillaren die Geschwindigkeit unverändert, Anzahl der farblosen Blutkörper vermehrt, viele haften gar nicht, einige dauernd fixirt, alle amöboid. Auswanderung im Beginn. Nirgends Diapedese. Injection von 0.003 Chinidin. sulfur. in aq. dest. gelöst (0.1 : 10,0).

Zeit.	Theilstriche		Puls.	
	Arterien	Venen.		
12 <sup>h</sup>	19.18.17.18	18.18.20.25	48	Strom langsamer: in Arterien systolische Beschleunigung, in den Venen die Stromesrichtung sehr deutlich, die Contouren der rothen Blutkörper nicht angedeutet; ziemlich reichliche Randstellung in Venen, doch haftet kein einziger Leukocyt dauernd. Capillarcirculation langsamer; in den Capillaren haften jetzt die farblosen Zellen länger als früher. Nirgends ein bewegungsloser Leukocyt zu sehen. Auswanderung da und dort aus Capillaren eingetreten; aus Venen keine einzige Zelle noch emigriert. Injection von 0.004 Chinidin. sulf in 0.3 proc. NaCl-lösung.
1 <sup>h</sup>	19.20.19.20	20.19.20.26	44	Strom unverändert. Trotz reichlicher Randstellung in den Venen ist aus ihnen keine einzige farblose Zelle noch ausgewandert; die Leukocyten haften noch immer nicht. In den Capillaren sitzen viele weisse Blutkörper der Wand entlang, alle mit energischen Eigenbewegungen ausgestattet, die Auswanderung aber auch aus ihnen nur ganz minimal zugenommen. Nirgends Diapedese.
2 <sup>h</sup>	19.20.18.21	22.20.20.26	44	Strom unverändert. Trotz reichlichster Randstellung von Leukocyten in den Venen ist noch keine Zelle ausgewandert; es haften jedoch viele Leukocyten bereits dauernd. Aus den Capillaren, wo die Verhältnisse sich nicht wesentlich anders gestaltet haben, hat die Emigration zugenommen; sowohl die ausgetretenen als auch die im Innern der Capillaren haftenden Zellen sehr lebhaft, nirgends ein rundes Blutkörperchen. Keine Diapedese. Injection von 0.002 Chinidin in aq.
3 <sup>h</sup>	19.20.18.21	23.21.19.25	42	Strom langsamer: die systolische Acceleration in Arterien deutlicher, zu Ende der diastolischen Verlangsamung die Contouren der rothen Blutkörper angedeutet. In Venen die Contouren der rothen leicht erkennbar. Reichliche Randstellung von Leukocyten in Venen, die allermeisten farblosen Blutkörper haften dauernd, doch ist nur da und dort, ganz vereinzelt, ein Leukocyt auf der Auswanderung begriffen zu bemerken. In einigen Capillaren steht die Blutsäule. Auswanderung aus den Capillaren stark vermehrt. Mesenterium noch völlig klar. Injection von 0.002 Chinidinum sulf. in aq. dest.
4 <sup>h</sup>	20.19.18.22	24.23.21.28	42	Status idem. Emigration aus Venen zugenommen, ebenso aus Capillaren. Einige Leukocyten im Blut rund und regungslos, der grösste Theil jedoch lebhaft. Injection von 0.003 Chinidin in NaCl-lösung.
5 <sup>h</sup>	20.19.20.21	24.22.23.28	40	Strom überall etwas langsamer, in einigen Capillaren die Blutsäule bewegungslos. Reichliche Randstellung in Venen, fast alle sind dauernd fixirt, Auswanderung nur minimal zugenommen. Aus den Capillaren die Emigration vermehrt; unter den ausgewanderten befinden sich auch ein paar bewegungslose Leukocyten. Diapedese nur

Zeit.	Theilstriche.		Puls.		
	Arterien.	Venen.			
6 <sup>h</sup>			an denjenigen Capillaren zu bemerken, deren Blutsäule in Stase gerathen. Anzahl der runden, bewegungslosen weissen Blutzellen nicht vermehrt.		
7 <sup>h</sup>	20.19.17.20.25	24.23	27 40	Sehr deutliche systolische Beschleunigung in den Arterien und diastolische Verlangsamung fast bis zum Stillstand. In den Venen die Contouren der rothen Blutkörper deutlich, Randstellung vermindert. Auswanderung aus den Venen stark zugenommen ebenso aus den Capillaren; die allermeisten Leukocyten lebhaft. Mesenterium noch klar.	
8 <sup>h</sup>					
9 <sup>h</sup>	18.19.17.20	26.24	20.27	42	Alles unverändert, nur die Emigration hat einige Fortschritte gemacht, auch die Diapedese. Alle Leukocyten lebhaft.
10 <sup>h</sup>					Mesenterium leicht hauchig getrübt.
11 <sup>h</sup>	20.19.17.19	25.25	20.24	42	Die Messung der Gefässweite ist erschwert, weil mehrere Reihen von farblosen Zellen die Gefässcontouren verdecken. Mesenterium durchsetzt von Wanderzellen, doch so, dass fast alle Capillaren haarscharf begrenzt erscheinen. Nur diejenigen Haargefässe, welche sich in der Nähe der Darmschlinge befinden und die in nächster Nachbarschaft der Venen verlaufenden, sind von Leukocyten stark verschleiert. Die aus den grossen Venen emigrierten Zellen liegen haufenweise um sie herum, so dicht an einander gereiht, dass es den Eindruck macht, als ob sie alle in geschlossenen Colonnen aus der Vene gerückt wären. Macroscopisch das Mesenterium grau getrübt, doch sieht man in einer Capillare noch deutlich die rothen Blutkörper als glitzernde Punkte dahinfließen. Die Darmschlinge hochroth, wenig geschwellt. Das Blut des getödteten Frosches zeigte keine Abweichungen von der Norm.

Beim Vergleich dieses Versuchs mit dem angeführten Thallinversuch z. B. ergiebt es sich auf den ersten Blick, welche eine colossale Differenz in quantitativer Hinsicht zwischen der Auswanderung hier und dort obwaltet. Dennoch wäre es unrichtig diese Emigrationshemmung im Conchininversuch auf Rechnung der Wirkung dieses Mittels setzen zu wollen. Allerdings war nicht zu übersehen, dass einige farblose Zellen ohne Formveränderungen waren, doch war ihre Anzahl viel zu gering, als dass daraus allein der Mangel der Auswanderung auch nur im Entferntesten hätte abgeleitet werden können. Vielmehr kommen zur Erklärung desselben folgende Momente in Betracht: in erster Linie das im Laufe der ersten 4 h fast völlige Fehlen einer dauernden Fixation der Leukocyten in den Venen, trotz der günstigen Stromverhältnisse; da die farblosen Zellen keine Abweichungen von der Norm aufwiesen, so muss angenommen werden — wie das bereits mehrmals auseinandergesetzt — dass die Widerstandsfähigkeit der Gefässe in diesem Fall diejenige Veränderung, welche zum Zustandekommen einer dauernden Randstellung nothwendig ist,

erst spät eintreten liess. Von 3 bis ca. 9 h, während einer Zeit, in welcher Erweiterung der Venen, reichliche Randstellung und dauernde Fixation der grösstentheils lebhaft amöboiden Leukocyten bestand, erfolgte ferner eine so geringe Auswanderung, wie sie unter sonst ganz gleichen Umständen bei Junithieren im Verlaufe von nur ca. 3 Stunden eintreten pflegt. Auch das muss der Beschaffenheit der Gefässe zur Last gelegt werden. Endlich müssen noch einige Umstände erwähnt werden, welche ebenfalls das Ihrige zur Beschränkung der Auswanderung in diesem Fall beigetragen haben, jedoch keine so wesentliche Bedeutung besitzen. Das sind: die mässige Vascularisation des Gekröses durch Capillaren, die anscheinend geringere Anzahl der Leukocyten im Blut überhaupt (was sich aus den um 10, 11 und 12 h gemachten Notizen ergibt) und schliesslich auch noch die Lähmung einiger farbloser Zellen.

Ueber die übrigen Versuche (15 an der Zahl) ist wenig mehr nachzutragen. Die Arterien und Venen erweiterten sich in den meisten, Versuchen ebenso wurde auch die Anzahl der Pulse vermindert, in manchen Fällen erst nach einer geringen Vermehrung der Herzcontractionen, welcher letzterer Umstand beim Chininum muriaticum wegfällt.

#### Zusammenfassung.

Das Chinidinum sulfuricum vermag die Emigration der farblosen Zellen nicht zu verhindern durch Lähmung der letzteren, sondern kann nur durch Circulationsstörungen, die die Randstellung aufheben, den Auswanderungsprocess hemmen.

## Resumé und Schluss.

1. Subcutane Injectionen von Chininum muriaticum an Kaltblütern vermögen in manchen Fällen die vitalen Eigenschaften der Leukocyten des strömenden Blutes völlig aufzuheben und aus diesem Grunde die Auswanderung am „entzündeten“ Mesenterium fast quantitativ zu verhindern, ohne dass dafür Störungen des Blutumlaufes verantwortlich gemacht werden können.
2. Es erscheinen diese Fälle für die Ansicht, dass die Activität der Leukocyten eine fraglos wesentliche Componente der Auswanderung darstellt, durchaus beweisend.
3. Die Leukocyten erleiden unter dem Chinineinfluss theils keine Veränderung ihres Aussehens, theils werden sie schwärzlich und lassen ausserdem wasserhelle Vacuolen erkennen.
4. Hinsichtlich der, zur Lähmung der farblosen Blutkörper im kreisenden Blut nothwendigen Chininquantität lässt sich keine allgemeingiltige Angabe machen. Sie erreicht jedenfalls meist die Höhe der letalen Dosis.
5. Neben Schwächung der Herzaction hat das Chininum muriaticum am „entzündeten“ Mesenterium eine Dilatation der Arterien und Venen zur Folge, oder alterirt erstere in der Weite nicht.
6. Kairin, schwefelsaures Thallin und Conchinin, sowie weinsaures Chinolin vermögen nur durch Circulationsstörungen die Auswanderung zu unterbrechen, ohne die Leukocyten zu beeinflussen.

In den vorliegenden Blättern ist ausserdem auf manche Punkte hingewiesen worden, denen ein gewisses Interesse nicht abgesprochen werden kann: es ist die Beobachtung einer Auswanderung aus Arterien registriert, es sind einige Ursachen der quantitativen Verschiedenheiten in der Emigration bei verschiedenen Exemplaren der einheimischen *Rana temporaria* dargestellt, sowie einige Beobachtungen über die Randstellung und Diapedese der rothen Blutkörper bei der „Entzündung“ mitgetheilt, es wurden einige neue Daten über die sog. Spindeln des Froschblutes angegeben, u. A.

## Thesen.

1. Die Verordnung sehr giftiger Arzneistoffe in Pillenform ist zu vermeiden.
2. Subcutane Morphinjectionen sind aus der Therapie heilbarer Leiden zu streichen.
3. Fieber ist keine heilsame Reaction des Organismus gegen eingedrungene Microbioben.
4. Bei der Genese der „entzündlichen“ Gefässwandalteration spielt höchst wahrscheinlich auch der Chemismus der Leukocyten eine Rolle.
5. Die Schlussfähigkeit der Aortenklappen lässt sich nach der bei Obductionen üblichen Untersuchungsmethode nicht richtig beurtheilen.
6. Mütter vom Vater her luetischer Kinder sind gegen die Lues immun.