104, 820^a.

Experimentelle Studien
über
Lymphagoga.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Ludwig Michelson,
Arzt.

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. **D. Barfurth.** — Prof. Dr. **R. Thoma.** — Prof. Dr. **R. Kobert**

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.
1893.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета Императорскаго Юрьевскаго
Университета.

Референтъ: Профессоръ Эръ Р. Кобертъ.

Юрьевъ, 12 Апрѣля 1893 г.
№ 272.

Депозитъ: Драгендорффъ.

Meinen theuren Eltern

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

gewidmet.

D 117927

Beim Scheiden von der alma mater Dorpatensis sage ich allen meinen verehrten Lehrern für die mir zu Theil gewordene medicinische Ausbildung herzlichen Dank.

Insbesondere bitte ich Herrn Professor Kobert, in dessen Institut ich schon während meines Studiums zu arbeiten das Vergnügen hatte und dem ich die Lust und Liebe zur wissenschaftlichen Arbeit verdanke, für sein liebenswürdiges Interesse für mich meinen tiefgefühlten Dank entgegennehmen zu wollen.

Herrn Professor Zuntz in Berlin, auf dessen Anregung ich diese Arbeit unternommen habe, statte ich auch an dieser Stelle für seinen liebenswürdigen Beistand mit Rath und That bei Abfassung derselben meinen herzlichsten Dank ab.

Einleitung.

Die Lehre von der Lymphbildung hat in letzter Zeit einen bedeutenden Aufschwung genommen und zwar hat in besonderer Weise der Breslauer Physiologe Heidenhain uns ganz neue und weitere Gesichtspuncte über diesen nicht völlig aufgeklärten Vorgang gelehrt. Von den wichtigen Ergebnissen seiner mehrjährigen Thätigkeit auf diesem Gebiete hatte er schon auf dem internationalen Physiologencongress in Basel und auf dem medic. Congress in Berlin Mittheilungen gemacht; eine ausführlichere Beschreibung ist dann in seinen «Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung» in Pflügers Archiv 1891, Bd. 49, Seite 209—301 erschienen. Da diese geistvolle Arbeit Ausgangspunct für meine Versuche geworden ist, so gestatte ich mir, den Inhalt derselben hier kurz wiederzugeben. Dass die bekannten physiologischen Gesetze der Filtration und Diffusion die Lymphbildung nicht gut erklären liessen, ist in den früheren Arbeiten des Breslauer physiologischen Laboratoriums (Rogowicz Nr. 52) schon betont worden. Die Thatsache nun, dass die

Lymphabsonderung unabhängig vom Blutdruck vor sich geht, dass dieselbe auch noch stundenlang fortbesteht, selbst wenn der Blutdruck minimale Werthe erreicht hat, liessen es Heidenhain wahrscheinlich werden, dass es sich mehr um eine elective Thätigkeit der lebenden Gefässwand handle, dass eine specifische Leistung der Capillarendothelien bei der Lymphbildung die wesentlichste Rolle spiele, und so stellte denn Heidenhain der physicalischen Diffusion (Filtration), die Secretionshypothese entgegen. Diese Erklärung gewann eine bedeutende Unterstützung durch die Entdeckung von der besonderen den Lymphstrom stark anregenden Thätigkeit mehrerer, ihrer chemischen Natur nach nicht recht zu definirender, den verschiedensten Classen angehörender Mittel, wie Krebsmuskel, die Köpfe und Leiber der Blutegel, Pepton, Hühnereiweiss, dann Zucker, Harnstoff, Salze u. s. w. Alle diese Substanzen haben eine ausserordentlich beschleunigende Wirkung auf den Lymphstrom, die man durch Anlegung von Lymphfisteln messen kann. Heidenhain fand nun auch bald, dass alle diese Mittel sich in 2 grosse Classen scheiden lassen. Die I. Gruppe hat einen directen Einfluss auf die Endothelien der Gefässe und löst einen Reiz aus, der in erhöhter «Secretion» von Lymphe aus dem Blut zum Ausdruck kommt. Die II. Gruppe, zu der Kochsalz, Harnstoff und Zucker gehören, beschleunigen auch den Lymphstrom, verdanken ihre

Wirkung jedoch einer andern Eigenschaft; diese krystalloiden Substanzen verlassen nämlich, wenn sie in überschüssiger Menge ins Blut gelangen, dasselbe sehr schnell, entziehen dabei den Gewebselementen viel Wasser, welches theils ins Blut übergeht, theils in den Ductus thoracicus eintritt und so die Vermehrung der Lymphe hervorruft. Es gelang H. den Lymphstrom leicht auf's Fünffache zu steigern, wenn z. B. 0,61—0,79 gr. Kochsalz oder 3—5,0 gr. Traubenzucker pro kg. Thier einverleibt wurde.

Während also bei den Mitteln I. Classe durch Ausströmen von Lymphe aus dem Blut eine Concentration des Blutes zu Stande kommt, bewirken die andern Substanzen eine Verdünnung desselben auf Kosten des Wassermangels der Gewebe. Beide Classen von Mitteln nannte Heidenhain «Lymphagoga».

Ich stellte mir nun die Aufgabe, die lymphagogen Mittel I. Classe weiter zu untersuchen, vor Allem deren Einwirkung auf das Blut durch Blutkörperchenzählung, Trockensubstanzbestimmung und Blutdruckmessung näher zu studiren. Wie leicht auch im Allgemeinen die Lösung dieser Aufgabe wurde, so stellten sich jedoch der Deutung derselben bedeutende Schwierigkeiten in den Weg, die meine Arbeit auf mehrere Monate ausdehnten, obgleich ich die eigentlichen Resultate schon nach den ersten Versuchen erhalten hatte. Durch diese Verzögerung ist es denn gekommen, dass zum Theil ähnliche Ergebnisse, wie

die meiner Arbeit, unterdessen von Andern (Löwit, Rieder) schon veröffentlicht wurden, und in vielen Punkten das Recht der Priorität mir daher genommen ist. Dennoch habe ich die Befunde über das Verschwinden der weissen Blutkörperchen (Leukolyse-Löwit), sowie über die darauf regelmässig eintretende Leukocytose nach Verabreichung der lymphagogen Mittel durchaus selbstständig gemacht, zumal auch die von mir vorzugsweise geprüfte Substanz von keinem dieser Forscher untersucht worden ist. Ich bemühte mich ferner durch Anwendung aller üblichen Blutuntersuchungsmethoden (Thoma'sche Zählmethode, Ehrlich'sche Trockenpräparate, Trockensubstanzbestimmung und Blutdruckversuche) meinen Versuchen einige Bedeutung zu verleihen.

Eigene Versuche.

Versuchsverfahren.

Was zuerst die Blutkörperchenzählung betrifft, so ist dieselbe nach der Thoma'schen Methode vorgenommen worden. Dieselbe verdient entschieden den Vorzug vor allen andern, verlangt aber genaue, verständige Handhabung und penible Befolgung der gegebenen Vorschriften. Man thut gut, die Zählungen der ersten Wochen nur als Vorübung zu betrachten. Handelt es sich um gleichzeitige Zählung der rothen und weissen Blutkörperchen, so ist die Toisson'sche Färbeflüssigkeit auch empfehlenswerth, doch ist sie in Fällen, wo man in Intervallen von 5—8 Minuten Blutproben zählen soll, so zeitraubend, dass sie mit der Thoma'schen Methode nicht in Concurrenz treten kann. Zur alleinigen Zählung der rothen Blutkörperchen wird wohl von Allen eine 2 oder 3 % Kochsalzlösung angewendet.

Die Deckglas-Trockenpräparate wurden nach den Ehrlich'schen Principien angefertigt (67). Ich nahm die Färbung theils mit Methylenblau-Eosin, häufiger aber mit der von Aronson und

Philip verbesserten Ehrlich'schen Lösung vor. Letzere kann ich sehr warm empfehlen. Die hübschen Präparate, die ich freilich der Kunstfertigkeit des Herrn Dr. Aronson verdanke, der mit seiner virtuos ausgebildeten Technik mir in lebenswürdigster Weise hülffreich zur Seite stand, und dem an dieser Stelle nochmals gedankt sei, empfehlen diese Färbemethode von selbst. Die Mischung wird in folgender Weise hergestellt: «Man bereitet zunächst gesättigte wässerige Lösung von Orange G. extra, Säure-Rubin extra und krystallisiertem Methylgrün. Von den durch Sedimentiren geklärten Lösungen mischt man dann:

Orange G.-Lösung	55 ccm
Säure Rubin-Lösung	50 »
Aq. dest.	100 »
Alcohol	50 »

und fügt hinzu:

Methylgrün-Lösung	65 ccm
Aq. dest.	50 »
Alcohol	12 »

Die Mischung muss vor dem Gebrauch c. 2 Wochen ruhig stehen.

Für die Fixirung der weissen Blutkörperchen in den Organen versuchte ich 4 Flüssigkeiten.

- 1) 5% Sublimat.
- 2) Alcohol abs.

3) Sublimat und Kalium bichromat aa.

4) Flemming'sches Gemisch.

Mit Ausnahme des letzteren erfüllen sie alle gut ihren Zweck. Sehr hübsch machen sich die in Sublimat und Bichromat gehärteten Präparate. Zur Einbettung habe ich Paraffin genommen. Die Färbung wurde auch hier mit obenbeschriebenem Gemisch ausgeführt.

Die Trockensubstanzbestimmung des Blutserums nahm ich in folgender Weise vor. Vor der Injection wurde einmal, nach der Injection 2 bis 4 mal je 5 ccm. Blut dem Thiere entnommen. Das Blut stand dann bis zum nächsten Tage, worauf dann das Serum in bestimmten dazu geeigneten Gläschen dem Centrifugirungsprocess unterworfen wurde. Dann kam das Serum in vorher getrocknete und gewogene Gläschen, die, nachdem deren Gewicht mit Inhalt wieder bestimmt war, 24 Stunden bei ca. 40° C., darauf bei 110° C. bis zur Gewichtscantanz vom Wassergehalt befreit wurden.

Die Bereitung der Lymphagoga führte ich nach dem Princip Heidenhains aus; ich verwendete grösstentheils Krebsmuskel¹⁾, aber auch die Leiber vom officinellen Blutegel dazu. Die Krebsmuskeln

1) Diese von Heidenhain zuerst geprüfte Substanz bewirkt bekanntlich urticariaähnlichen Ausschlag. Es schlägt daher Prof. Kober in seinem neuesten Werk (Nr. 66) vor, dieselbe sowie die im Körper von Anodonten enthaltene, noch unbenannte Substanz mit dem Ausdruck «Urticarin» zu bezeichnen.

werden aus Schwanz und Scheeren gesammelt, in Alcohol entwässert, getrocknet und gepulvert und dann gekocht und filtrirt. Ich kochte 5 Theile Krebepulver auf 100 Theile Wasser, liess es auf ungefähr die Hälfte beim Kochen eindampfen und injicirte vom Filtrat 4 ccm. pro klg. Thier. Die Injection machte ich fast immer in die Art. fem. und zwar in centripetaler Richtung, die Reaction tritt dann sofort nach einigen Secunden ein; bei subcutaner Einverleibung dauert dieselbe viel länger.

Ein Extract aus den Köpfen und Leibern der Blutegel kann ebenso zubereitet werden, doch empfiehlt sich auch hier die sparsamere Methode von Heidenhain, nach welcher die entwässerten und zerriebenen Blutegel mit Wasser ausgezogen und auf dem Wasserbade eingedampft werden. Vom Rückstand genügen dann schon wenige Decigramme, um die typischen Wirkungen zu erzielen.

Zu meinen Versuchen verwendete ich fast ausschliesslich mittelgrosse Hunde.

Die Blutdruckversuche stellte ich mit dem gewöhnlichen zweischenkeligen Quecksilbermanometer an, von dem ein Schenkel durch eine 25% Magnesiumsulfatlösung mit der Art. fem. in Verbindung stand. Es mussten daher bei diesen Versuchen beide Art. fem. freipräparirt werden. Während die eine ausschliesslich der Blutdruckbestimmung diente, wurde die andere zur Injection und zur Blut-

entnahme für Zählproben und Trockensubstanzbestimmung verwendet. Mit Ausnahme der ersten Versuche, operirte ich in fast allen Fällen ohne jede Narcose, da ich mich überzeugt hatte, dass durch die starken Druckschwankungen der Chloroformnarcose (s. Vers. II), als auch durch das Blutdrucksinken bei morphinisirten Hunden (s. Vers. I) nur undeutliche Resultate in Bezug auf die Blutkörperchenzählung erzielt werden können.

Als weitere Vorsichtsmassregel muss ich anführen, sich einer strengen Regelmässigkeit in der Zeit der Fütterung der Versuchsthiere zu befleissigen. Das verschiedene Verhalten der Blutkörperchenzahl an verschiedenen Tageszeiten findet seinen Grund in den Concentrationsverhältnissen des Blutes, die wieder grösstentheils von der Wasseraufnahme und Abgabe des Körpers abhängen. Die Arbeiten der Dorpater Schule haben ja diese Abhängigkeitsverhältnisse von den verschiedensten Ursachen genügend betont. So prüfte Andreesen (Nr. 1) den Einfluss der Inanition auf die Zahl der Blutkörperchen und fand, dass die Zahl der rothen Blutkörperchen stark dabei gesteigert sei, da dieselben während der Inanition langsamer zu Grunde gehen, als das Plasma, welches auf Ernährungsstörungen rascher reagirt; doch wird bei wieder erfolgter Nahrungsaufnahme die Menge des Plasmas viel schneller restituirt, als die Menge der Blutkörperchen. Während Andree-

sen diese Veränderungen in der Blutkörperchenzahl auf ungleiche Vertheilung von Plasma und Zellen in der Gefässbahn bezieht und es durch seine Resultate nach Verabreichung von solchen Mitteln, die auf das Gefässsystem dilatatorisch wirken, bewies, kamen andere Beobachter der Dorpater Schule, wie Maissurianz (Nr. 41) und Hofmann (Nr. 25) zu einer wesentlich abweichenden Erklärungsweise, indem sie der Aenderung in der Menge der Blutflüssigkeit nur geringe Bedeutung zuschreiben, dagegen eine Neubildung und ein Zugrundegehen der geformten Bestandtheile des Blutes für das Wesentlichste hielten. Sie folgerten dann daraus, dass die Fähigkeit des Organismus Blutkörperchen zu bilden ganz ausserordentlich gross sei. Wenn auch nicht bestritten werden kann, dass nach grossen Blutverlusten ein maximaler Antrieb zur Regeneration der Blutkörperchen vorhanden ist, so dauert es aber doch mehrere Wochen, wie ich das aus eigener Erfahrung bestätigen kann, ehe die verlorenen Blutkörperchen ersetzt sind, d. h. die Regeneration erweist sich hier vielleicht 100 mal schwächer, als Maissurianz sie bei fiebernden Thieren schätzt. In einer kleinen noch nicht veröffentlichten Arbeit, die ich vor 2 Jahren unter Prof. K o b e r t ausführte, habe ich die Abhängigkeitsverhältnisse der Blutkörperzahl von Flüssigkeitsgehalt und Blutdruck festzustellen gesucht. So fand ich z. B. nach Muscarininjection, welche einen colossalen

Wasserverlust der Organe zu Folge hat, ein Ansteigen der rothen Blutkörperchen von 7 bis auf 14,5 Millionen im cmm. Aehnliche Wirkungen habe ich durch Helleborin und andere Mittel erhalten.

Zum Schluss will ich hier noch eine Frage berühren, die in engem Zusammenhang mit dem eben Besprochenen steht und über die recht auseinandergehende Meinungen herrschen. Wo soll man den Blutstropfen zur Zählprobe entnehmen? Die Frage gipfelt natürlich in dem Umstande, ob die einzelnen Gefässgebiete verschiedene Concentrationsverhältnisse, mithin eine ungleiche Zahl der Blutkörperchen haben.

Die älteste hierher gehörige Arbeit ist wohl die aus dem Jahre 1753 stammende Göttinger Dissertation v. H a m m e r s c h m i d t. (Notabile discrimen inter sanguinem arteriosum et venosum. Diss. Gött. 1753). Seitdem ist diese Frage in einer Anzahl von Abhandlungen erörtert worden, die eine hübsche Zusammenstellung in einer grösseren Arbeit von F. Krüger (Nr. 31) gefunden haben. Von den neueren Untersuchungen seien folgende hier genannt. Jac. G. Otto (Nr. 45) fand im arteriellen Blut durchschnittlich $\frac{1}{7}$ — $\frac{1}{10}$ weniger rothe Blutkörperchen, als im gleichzeitig aufgefangenen venösen und betrachtet diesen Unterschied, der durch Transsudation von Lymphe im Capillargebiete entstehen soll, als einen normalen. Wenn auch nicht zu leugnen ist, dass auf Grund theoretischer Ueberlegung Unterschiede

in der Zusammensetzung des Blutes angenommen werden können, so sind die von Otto oben angeführten als durchaus nicht normal aufzufassen. So vertheidigte auch später v. Lesser (Nr. 39) den Satz, dass das Blut in seiner Zusammensetzung, besonders in seinem Hämoglobingehalt sowohl in den Zufluss- als in den Abflusswegen des Herzens, also in der Aorta und deren Zweigen, wie in den Venen in gleichen Zeiten und unter gleichen Verhältnissen nicht differire. — Volle Klarheit in diese Frage hat aber erst die ausführliche Arbeit von Zuntz und Cohnstein (Nr. 11) gebracht, durch deren Bemühungen es als festgestellt zu betrachten ist, dass Arterien- und Venenblut keine nachweisbaren Unterschiede in ihrer Zusammensetzung enthalten, Resultate, die später von den meisten Forschern (G. L. Kiefer Nr. 29 u. A.) bestätigt wurden. In diesem Sinne hat dann auch Otto selbst später zugegeben, dass er die von ihm gefundenen Unterschiede als Folge pathologischer Stauung auffasse. — Nichts destoweniger suchte ich auch Gegenansichten insofern gerecht zu werden, als ich mich bemühte, die Blutproben für die Zählung stets aus demselben Gefäss, gewöhnlich aus einer grossen Arterie, zu entnehmen; nur in einzelnen Fällen entnahm ich dieselben theils dem Ohr des Thieres, theils der Arterie, überzeugte mich aber auch davon, dass dabei keine merklichen Unterschiede, auch nicht im

Stadium des Verschwindens (Leukolyse-Löwit) und der Leukocytose existirten, ein Punct, der besondere Aufmerksamkeit verdient, weil mehrfach behauptet wurde, dass bei diesen Veränderungen die weissen Blutkörperchen sich in den kleinen und kleinsten Gefässen ansammeln und bei der Blutentnahme aus grossen Gefässen dem Auge entgehen, eine Behauptung, die ich keinesfalls unterschreiben kann.

Versuchsprotocolle.

Versuch I. Mittelgrosser Hund von 4,5 klg. hatte durch mehrtägige vorhergegangene Zählungen eine Durchschnittszahl von

		rothe Blutkörperchen	weisse Blutkörperchen
		6,500 ¹⁾	6,800
11./X.	2 h	6,615	7,120
	2 h 5'	Injection von 5 ctg. Morphium.	
	2 h 20'	5,680	8,698
	3 h 20'	6,100	8,015

Dieser Versuch hatte den Zweck die Morphiumeinwirkung auf's Blut zu illustriren und soll später noch besprochen werden.

1) im cmm., die Zahlen, die sich auf die rothen Blutkörperchen beziehen, sind um 3 Stellen abgekürzt.

Versuch II. Hund von 5 klg. Körpergewicht hat am

	rothe Blutkörperchen	weisse Blutkörperchen	
15./X.			
12 h	6,750	11,086	
12 h 5'	Der Hund wird aufgebunden und chloroformirt.		
12 h 15'	7,425	12,220	I. St. d. Narc.
12 h 30'	6,450	13,015	tiefe Narc.
1 h	7,025	10,185	d. Hund wird munter.

Durch die starken Blutdruckschwankungen während der Chloroformnarcose erhält man, wie Versuch II zeigt, auch recht starke Schwankungen in der Blutkörperchenzahl. Es war also nöthig, diese störenden Momente bei den Versuchen auszuschalten, und daher entschloss ich mich von der Chloroformnarcose bei meinen Versuchen ganz abzusehen. Doch sammelte ich auch ähnliche Erfahrungen bei der Morphiumbetäubung. Versuch I zeigt, dass dabei ein Sinken der rothen Blutkörperchen um ca. 1 Mill. zu Stande kommt. Es blieb mir daher nur übrig, meine Versuche ganz ohne Narcose vorzunehmen, ein nicht zu schwerer Entschluss, da die kleine Operation nicht sehr schmerzhaft ist und die Thiere, warm eingedeckt, ziemlich ruhig liegen bleiben.

Versuch III. Mittelgrosser Hund von 4,5 klg.

	rothe Blutkörperchen	weisse Blutkörperchen	Trockensubstanz des Blutserums.
15./X.-17./X.	6,525	9,120	
18./X.			
11 h 0'	6,750	8,590	9,27%
11 h 5'	Injection v. 5 ccm. Krebsextract, welches, abweichend von der gewöhnlichen, oben beschriebenen Darstellung, aus den Muskeln eines grossen Krebses gewonnen wird.		
11 h 15'	7,500	2,086	Es fehlen 75,7% 8,86%
11 h 45'	7,400	2,568	9,06%
12 h 45'	7,060	6,420	

Am nächsten Tage befindet sich der Hund wohl, keine Temperatursteigerung.

	rothe Blutkörperchen	weisse Blutkörperchen	
19./X.	6,455	14,025	Es kamen hinzu (Leukocytose) 63,1%
20./X.	6,500	8,194	

Der Versuch ergibt also, dass nach Injection des Lymphagogum die Zahl der rothen Blutkörperchen bedeutend zunimmt (relative Vermehrung), während ein besonders auffälliges Sinken der Leukocytenzahl sofort nach der Injection wahrgenommen wird. Der Procentgehalt des Blutserumrückstandes sinkt und erhebt sich dann erst allmähig zu normalen Verhältnissen.

Versuch IV. Derselbe Hund bekommt (irrtümlicherweise) 4 ctg. Morphium.

	rothe Blutkörperchen	weisse Blutkörperchen	Trockensub- stanzbestim- mung.
26./X.			
11 h 0'	6,480	12,568	
11 h 50'	Injection v. 4 ctg. Morphium		
12 h 28'	Blutentnahme zur Trockensub- stanzbestimmung		7,16 %
12 h 30'	Inject. v. 15 ccm. Krebsextract (Zu- bereitungs-Versuchsverfahren)		6,96 %.
12 h 35'	6,312	3,375	
1 h 15'	6,495	4,061	
2 h 15'	6,570	10,604	
3 h 15'	6,671	12,893	
4 h 45'	6,850	17,533	
27./X.			
11 h 0'	6,600	14,808	
1 h 0'	6,800	12,893	

Dieser Versuch zeigt nicht so deutlich die typischen Wirkungen des injicirten Lymphmittels; an den rothen Blutkörperchen nimmt man die im vorigen Versuch schon sichtbare auffallende Vermehrung derselben hier nicht wahr, weil die Morphiumwirkung, die fast immer ein Sinken ihrer Zahl um c. 1 Mill. pr. cmm. veranlasst, dieselbe verdeckt. Auch die weissen Blutkörperchen lassen nicht ein so rasches Verschwinden bemerken, wie es in den nächsten Versuchen hervortritt. Ebenso zeigt der Serumrück-

stand in seiner Differenz von der Norm keine so grosse Abweichung. Sollte das Krebsextract von nicht so starker Wirkung gewesen sein, oder ist vielleicht eine allmähig eintretende Immunität bei mehrfacher Verwendung desselben Thieres Veranlassung, dass bei gleicher Dosis des Lymphagogum die typische Wirkung nicht so sehr hervortritt? Obgleich Löwit (Nr. 32) sich strict gegen letztere Annahme ausspricht und sogar findet, dass beim selben Versuchsthier (er hat aber nur mit Kaninchen gearbeitet, die zweifellos nicht so günstig für diese Versuche sind, wie Hunde) immer kleinere Dosen schon genügen, um dieselben Wirkungen zu erzielen, so muss ich doch für eine allmähig eintretende Immunität bei gleicher Verabreichung mich hier aussprechen. Ein weiterer Anhaltspunct für diese Annahme ist aus einem späteren Versuch (V b) zu ersehen.

Versuch V a. Schwarzer Pudel von 8,5 klg. Körpergewicht.

	rothe Blutkörperchen.	weisse Blutkörperchen.	Blutdruck in mm.
2—6./XI.	7,150	7,540	
7./XI.			
10 h 0'	7,040	8,154	140
10 h 20'	Injection von 40 ccm Krebsextract		126
			118
10 h 25'	8,120	1,165	Es fehlen 85,7 % 120
			122
			130

Der Versuch muss aus äussern Gründen unterbrochen werden.

Versuch V b. Derselbe Hund.

	rothe Blutkörperchen	weisse Blutkörperchen	Trockensubst.
14./XI.			
11 h 0'	7,480	7,625	8,62 %
11 h 30'	Injection v. 40 ccm. Krebsextract in die Art. fem.		
11 h 35'	7,880	2,977	Es fehlen 60,9% 8,29 %
11 h 55'	8,120	3,615	8,50 %
12 h 45'	7,320	5,203	
2 h 0'	7,420	6,245	8,36 %
4 h 0'	7,485	8,150	

Schon bald nach der Injection zeigte der Hund eine Abnahme der Reflexe, starke Peristaltik, Abgang von Faeces, starke Speichelabsonderung und gesteigerte Athemfrequenz — Symptome, die bei den andern Versuchen nicht vorkamen und die hier durch längeres Stehen des Krebsextractes an der Luft zu Stande kamen. Es hatte sich infolge dessen eine Zersetzung desselben gebildet, welche schon am unangenehmen Geruch zu erkennen war. An dem in der Nacht verstorbenen Hunde ergab die Section stark blutig verfärbte Darmschleimhaut, Blutaustritte und Schwellung derselben. Die Temperatur war bald nach dem Versuch um 2° C. gestiegen, während in den andern Fällen eine bedeutende Temperaturerhöhung nicht wahrnehmbar wurde. Ich empfehle

daher die Bereitung des Krebsextractes erst am Tage des Versuches vorzunehmen, das aus den Muskeln getrocknete Krebspulver kann ja lange vorrätzig gehalten werden, ohne an seiner Wirksamkeit Einbusse zu erleiden.

Versuch VI. Hund 7,5 klg. schwer.

	rothe Blutkörp.	weisse Blutkörp.	Blutdruck in der Art. fem. mm.	Trockensub- stanzbestim. %
16.—20./XII.	5,995	6,865		
21./XII.				
9 h 45'	5,840	6,995	(127—146) 135	8,77
10 h 45'	Inject. von 30 ccm Krebsextr. 120			
10 h 50'	6,530	1,060	(80—140) 115	7,79
11 h 17'	6,850	2,169	(118—138) 128	8,28
12 h 0'	6,386	4,048	(110—143) 127	
12 h 30'	6,440		(106—122) 112	8,12
1 h 0'		4,338	(103—107) 105	
1 h 30'		5,302	110	
2 h 30'		6,748	120	
3 h 30'	6,340	9,640	bleibt normal.	
7 h		16,870		
22./XII.				
10 h 0'	6,200	20,762	Es kamen hinzu 197 %	
23./XII.				
10 h 0'	5,200	7,712		
24./XII.				
10 h 0'	4,897	6,266		

Die procentische Abnahme der weissen Blutkörperchen betrug hier im Stadium der Leukolyse 84,8 %.

Dieser Versuch zeigt in deutlich instructiver Weise die Wirkung der Lymphagoga. Durch den Wasserverlust des Blutes steigt die relative Zahl der rothen Blutkörperchen bis auf ca. 1 Mill. über die Norm. Die Zahl der weissen Blutkörperchen sinkt bis zum Verschwinden aus den Zählpräparaten. Das Blut hat durch die Abgabe fester Stoffe mit der Lymphe (Heidenhain) um ca. 1% an Trockensubstanz abgenommen. Neben diesen typischen Wirkungen, die in allen Versuchen wiederkehren, findet auch ein deutlich hervortretendes Sinken des Blutdruckes statt, welches wohl durch geringgradige Lähmung der vasomotorischen Nerven zu erklären ist.

An dieser Stelle sei auch die Aufmerksamkeit auf folgende Erscheinung gelenkt: das abweichende Verhalten der verschiedenen Formen der weissen Blutkörperchen nach Eintritt der Leukolyse gegenüber den normalen Verhältnissen. Ueber die Procentverhältnisse der einzelnen Formen der weissen Blutkörperchen sind im normalen Blut:

nach Ehrlich	25 %	Lymphocyten (mononucleäre).
	65—70	» polynucleäre.
	5—10	» Uebergangsform. u. eosinoph. Zellen.
nach Löwit	20,3	» Lymphoc. (mononuel).
	79,7	» polynuel.
nach Uskow	75	» polynuel.
	18	» mononuel.
	6	» eosinoph.

Nachdem ich mich den Ehrlich'schen Zählungsergebnissen angeschlossen hatte, wurde es bei den Versuchen höchst auffallend, dass im Stadium der Leukolyse¹⁾ dieses Procentverhältniss zwischen ein-kernigen und mehrkernigen (Lymphocyten und Leukocyten) ein gerade umgekehrtes wird, dass also die Lymphocyten bei weitem überwiegen und nur selten ein mehrkerniges weisses Blutkörperchen zu sehen ist. Erst allmählig treten dann wieder die Leukocyten in den Präparaten auf und, untersucht man im Stadium der Leukocytose, so findet man fast gar keine Lymphocyten, sondern nur Leukocyten. Das normale Verhältniss ist erst am 2. oder 3. Tage wiederhergestellt. Viel genauer und deutlicher, als bei diesen Zählversuchen, konnte ich diese Erscheinung bei den Bluttrockenpräparaten beobachten, deren ich denn später nochmals erwähnen will.

Versuch VII. Hund von 7 klg. Körpergewicht enthält Blutegeextract.

1) Es sei hier bemerkt, dass ich das von Löwit (Nr. 32.) gebildete Wort «Leukolyse» der Einfachheit wegen für das Verschwinden der weissen Blutkörperchen in meine Arbeit aufgenommen habe, obgleich ich die Berechtigung für diese Wortbildung (λύνω - auflösen) nicht ganz anerkennen kann, da ich trotz grosser Mühe für eine Auflösung oder Zerstörung der Leukocyten nichts Positives finden konnte. Das vom selben Forscher gebrauchte Wort Leukopenie (πενία, der Mangel) würde meinem Geschmack mehr entsprechen, wenn nicht Löwit mit demselben einen andern Begriff verbunden hätte. Einige weitere Bemerkungen über diesen Punkt behalte ich mir noch vor.

	rothe Blutkörp.	weisse Blutkörp.		Trockensub- stanzbestim. %
25./XI.—1./XII.	7,229	7,334		
2./XII.				
10 h 0'	7,088	7,784		9,19
10 h 40'	Injection von 10 ccm (5 degr. des Rückstandes. Versuchsverf.)			
10 h 50'	8,013	1,428	Es fehlen 81,6 %	9,02
11 h 30'	7,692	3,274		
12 h 40'	7,250	5,784		9,16
3 h 10'	6,830	12,460		
5 h 10'	6,736	18,194		

Das Bluteglextract hat also, wie Heidenhain schon in Bezug auf den verstärkten Lymphstrom angegeben hat, auch auf die von mir studirten Blutverhältnisse dieselbe Wirkung, wie das Krebsextract. Ueber Blutegelsubstanz mögen hier noch folgende Bemerkungen Platz finden. Es ist seit längerer Zeit schon bekannt, dass das Blutegelsecret eine gerinnungshemmende Einwirkung auf das Blut ausübe. Dieselbe ist besonders von Haycraft (Nr. 20) hervorgehoben worden, der sich mit dieser gerinnungshemmenden Substanz ausführlicher beschäftigt hat. Er fand auch, dass diese kein Ferment sein könne, weil sie auch nach dem Kochen noch wirksam blieb.

Die Angabe Haycrafts, dass der Blutdruck nicht wesentlich durch die Substanz beeinflusst werde, kann ich bestätigen, ganz und garnicht jedoch, wie das mein Versuch mit diesem Mittel gelehrt hat,

den zweiten Theil der hier wörtlich angeführten Angabe dieses Forschers: «Der Blutegel secernirt in seinem Munde eine Flüssigkeit, welche das Blutferment zerstört, ohne sonst irgend wahrnehmbare Veränderungen des Blutes zu veranlassen.» Wenn das Blut durch Eindickung um c. 1 Mill. rothe Blutkörperchen pro cmm. zunimmt, die Zahl der weissen auf $\frac{1}{6}$ der Norm sinkt, so ist das «Veränderung» genug, um wahrgenommen zu werden. Was nun die gerinnungshemmende Wirkung dieser Substanz betrifft, so theilt sie diese Eigenschaft auch mit dem Krebsextract, wahrscheinlich auch mit den andern Mitteln dieser Gruppe. Ich habe das so schwierige Problem der Gerinnung, obgleich es in nahem Zusammenhang mit meinen Versuchen zu bringen ist, nicht näher behandelt, weil es den Umfang der Arbeit bedeutend erweitert hätte, wohl aber auch deshalb, weil mir die chemischen Eigenschaften des Blutplasmas zu wenig bekannt waren. Nur wenige positive Angaben mögen mir hier und da gestattet sein, während ich mich jeder weiter gehenden Reflexionen enthalten muss.

Ein fester Blutkuchen konnte weder nach Blutegel- noch nach Krebsinjection erhalten werden; es bildete sich immer nach 24—48-stündigem Stehen ein mehr-weniger fester Blutkörperchenbrei als Sediment, der nur ganz unwägbare kleine Fibrinflocken ergab, während ich vor der Injection die annähernd

normale Zahl von 0,2% Fibrin erhalten hatte. In den Blutproben, die **längere** Zeit nach der Injection entnommen wurden, liess sich wohl das Serum von einem ziemlich festen Blutkuchen abgiessen. In allen Fällen wurde jedoch das Serum noch centrifugirt, um es ganz klar zu erhalten.

Versuch VIII. Derselbe Hund zeigte durch die grösseren, nicht gut geheilten Wunden nach der letzten Operation eine mehrere Tage anhaltende Vermehrung der Leukocyten (entzündliche Leukocytose).

	rothe Blutkörp.	weisse Blutkörp.	Blutdruck mm.	Trockensub- stanzbestim. %
2.—8./I.	5,600	12,450		
9./I.				
10 h 45'	5,650	7,566	130	8,49
11 h 15'	Inject. v. 35 cem. Krebsextr. in die Vena jug.		62	
11 h 25'	6,570	1,091	67	8,19
12 h 10'	6,680	1,928	46	8,13
			40	
			37	
			24	
			17	
			12	
			18	
			12	
12 h 45'	Hund stirbt.		0	

Die Injection wurde in diesem Falle in die Vena jug. gemacht. Wohl diesem Umstande, dass die Substanz zu nahe dem Herzen injicirt wurde, ist die

so grosse Blutdruckerniedrigung zuzuschreiben. Trotz dieser Erscheinung stieg wiederum die Zahl der Erythrocyten um 1 Mill. pro cmm. Der Hund lag, obgleich keine Narcose angewendet war, durch den reducirten Stoffwechsel und veränderten Blutumlauf im tiefen Coma da. Die Athmung war gleichmässig, keine Dyspnoë. In den später mikroskopisch untersuchten Präparaten der Milz, Lymphdrüsen und Leber, zeigten sich ziemlich grosse amorphe gelbe Schollen zerstreut in den Organen. Ich muss also auch zugeben, dass ein zufällig schlecht filtrirtes Extract, worauf wohl dieses Aussehen der Organe zurückzuführen ist, auch Schuld an dem Tode des Thieres sein kann.

Das so plötzliche, geradezu explosionsartige Verschwinden der Leukocyten lässt die Frage nach dem Schicksal derselben immer eindringlicher herantreten. Für eine vollständige augenblickliche Zerstörung derselben, wie sie von vielen Forschern angenommen wird, wollte ich mich nicht vorläufig entscheiden, weil ich keine Anhaltspunkte für diese Hypothese finden konnte; weder habe ich jemals intravasale Thrombosen bei einem Versuche bemerkt, noch irgend eine andere Erscheinung, die absolut sicher dafür sprechen würde, wie z. B. Zerfallsproducte im Blute oder eine stärkere Neigung zur Gerinnung, die dem Blute nach Zerfall der weissen Blutkörperchen apodictisch zugesprochen worden ist. Ich suchte

daher für eine andere Annahme, dass die weissen Blutkörperchen sich an besondern Stellen des Körpers ansammeln (negative Chemotaxis), oder dass vielleicht eine besonders stark ausgeprägte Wandstellung in den Gefässen eintrete, Anhaltspunkte zu gewinnen. Zu diesem Zwecke schnitt ich aus Leber, Milz und Lymphdrüsen des im Stadium der Leukolyse verstorbenen Thieres Stücke aus, die ich nach der im Versuchsverfahren angegebenen Methode behandelte. Die Resultate dieser Untersuchung haben jedoch für diese Annahme nichts sicher Beweisendes gebracht. Man kann gewiss behaupten, dass sich in den kleinsten Gefässen der untersuchten Organe mehr weisse Blutkörperchen, als einer Leukolyse entsprechen würde, vorfinden, vielleicht auch ein geringes Plus über die Norm sich constatiren lässt, doch würde dasselbe lange nicht dem Minus der Leukocyten im strömenden Blute entsprechen. Ich hatte erwartet und gehofft in den Lebercapillaren eine Anhäufung von den in den Zählpräparaten fehlenden Blutkörpern zu finden und suchte nach ähnlichen Bildern, wie man sie z. B. bei starker Leukämie in den Organen findet. Bestärkt wurde ich noch in dieser Hoffnung durch eine Arbeit von Werigo (Nr. 62) «les globules blanc. comme protecteurs du sang». Verfasser fand bei wenige Minuten nach der Injection von Bacterien-culturen ins Blut, — die die gleiche Wirkung, wie die Lymphagoga haben, — getödteten Thieren, dass die

Capillaren der Leber mit Leukocyten geradezu ausgestopft waren; gleiche Befunde machte er in den Lungen. Es ist mir leider nicht gelungen, trotz grösster Mühe, dieses bestätigen zu können. Dennoch setzte ich diese Untersuchungen fort, namentlich, da mir erwidert werden könnte, diese Organstücke vielleicht zu spät nach Eintritt der Leukolyse herausgeschnitten zu haben; ich excidirte daher bei dem folgenden Versuche an einem Kaninchen die Theile sofort nach dem Verschwinden der Leukocyten.

Versuch IX. Einem Kaninchen wird subcutan Krebsextract einverleibt. Die Wirkung auf die weissen Blutkörperchen tritt hier viel später, ca. 20 Minuten nach der Injection ein.

	weisse Blutkörperchen	
Vor der Injection	13,000	
10 Min. nach d. Inj.	8,000	
20 « « «	2,000	Es fehlen 84,7 %

Das Thier wird jetzt getödtet, Stücke der Leber, Milz und Lunge untersucht. Nebenbei wird zur Controlle ein normales Kaninchen auf diese Organe hin untersucht. Die Resultate waren jedoch auch bei dieser Untersuchung nicht viel anders, als beim vorigen Versuch. Die Organe zeigten kein abweichendes Verhalten von der Norm, so dass ich für eine Ansammlung der weissen Blutkörperchen an einzelnen Theilen des Körpers, für sogenannte «Fliehbewegung»

aus dem strömenden Blute keine Anhaltspunkte gewinnen konnte. Es blieb mir nun noch übrig, eine grössere Vene im Stadium der Leukolyse zu untersuchen, da dieselbe als eventueller Schlupfwinkel für die weissen Blutkörperchen den Verdacht auf sich lenken konnte.

Versuch X. Hund von 8,5 kg. Gewicht.

	rothe Blutkörp.	weisse Blutkörp.	Blutdruck mm.	Trockensub- stanzbestim. %
18.—23./I.	6,601	12,935		
24./I.				
11 h 0'	6,570	12,850		
Der Hund wird aufgebunden, Art. fem. präparirt und ein Manometer eingelegt.				
12 h 7'	6,598	13,423	122	9,33
12 h 8'	Inject. v. 35 ccm	Krebsextr.	114—100	
12 h 12'	7,360	1,088	80—55	8,64
		{ Es fehlen 91,9 %.		
12 h 30'	7,420	1,205	40	8,64
1 h 15'	7,284	1,928	49	8,58
1 h 30'	7,116	3,193	58	
3 h 0'	7,208	5,302	98	
4 h 0'		7,712	100	
5 h 45'		12,533	112	
6 h 45'		15,906	114	
25./I.			Blutdr. bleibt normal.	
11 h 0'	6,750	28,510	Es kamen hinzu 112,4 %.	
3 h 0'		21,208		
26./I.				
11 h 0'	6,420	11,158		

Dieser Versuch zeigte wiederum in ausserordentlich deutlicher Weise die typischen Wirkungen der

Lymphagoga aufs Blut. Das Sinken des Blutdruckes, das in allen daraufhin geprüften Versuchen, eingetreten ist, kann wohl nur durch eine Beeinflussung der vasomotorischen Nerven durch diese Mittel erklärt werden. Es wundert mich nur, dass weder von Heidenhain, noch von einem Andern diese Wirkung auf den Blutdruck zugegeben wird.

Die beiden nächsten Versuche, von denen jeder in seiner Art interessant ist und einer als Pendant des andern angesehen werden kann, werden zwecks Untersuchung der Venenwand auf eine eventuell verstärkte Wandstellung und zwecks des Gefässinhalts während der Leukolyse, vorgenommen.

Versuch XI. Ein Hund wird aufgebunden, die Vena jugularis in der Ausdehnung von ca. 10 cm freipräparirt, dann doppelt an beiden Wundwinkeln unterbunden. Nachdem auch die kleinen Aeste dieser Vene bis auf einen abgebunden sind, wird durch den auf diese Weise nicht versorgten Ast Krebsextract in die Vene injicirt. Nach einigen Minuten wird dann die Vene herausgeschnitten und in Sublimat und Alcohol gehärtet. Die Untersuchung ergab das auffallende Ergebniss, dass eine vollständig normale Zahl von Leukocyten vorhanden war, **dass also in der abgebundenen Vene kein Untergang von Leukocyten vorkommt.**

Versuch XII. Bei diesem Versuch wird das Krebsextract nicht in die unterbundene Vene injicirt. Die Vene wird erst unterbunden und excidirt, nachdem die Leukolyse im ganzen Gefässsystem eingetreten war.

Vor der Injection 10,500 weisse Blutkörperchen.

12 h 8' Injection in die Art. fem.

12 h 10' 768 weisse Blutkörperchen in der Art. fem. Es fehlen 92,7 %

12 h 15' Excision der Vena jug. beiderseits.

Behandlung mit einer Mischung von Sublimat und Kal. bichromat aa. Darauf werden, nachdem die Präparate 24 Stunden in dieser Mischung lagen, 4—5 Tage dieselben ausgewaschen und in 70°, 96° und absol. Alcohol gehärtet. Dann müssen sie 24 Stunden in Xylol, und ebensolang in Xylol-Paraffin liegen und werden dann in Paraffin eingebettet. Das Resultat dieses Versuches war ein vom vorigen ganz abweichendes. Der ganze Gefässinhalt, der sich bei dieser Behandlungsmethode ausgezeichnet gut erhalten hatte, zeigte, nach Aronson-Philip (Nr. 2) gefärbt, fast keinen Leukocyten, nur wenige Lymphocyten waren auf dem ganzen Gefässdurchschnitt zu sehen. Es macht also durchaus den Eindruck, dass die Lymphocyten einer eventuellen Zerstörung der weissen Blutkörperchen einen grössern Widerstand entgegensetzen, als die mehrkernigen. Mehrere Beobachtungen aus der neueren Literatur lassen sogar

diese Annahme sehr wahrscheinlich werden, übrigens haben die Arbeiten der Dorpater Schule (Rauschenbach) diese Ansicht vor mehreren Jahren schon deutlich ausgesprochen. In neuerer Zeit hat Gürber (Nr. 17) diese Resistenzfähigkeit der mononucleären Blutkörperchen besonders betont; so fand er, dass im defibrinirten Blute nur die polynucleären untergehen, während die mononucleären bestehen bleiben, sodass nach der Difibrination oft ein Verhältniss von 2 polynucleären auf 30 mononucleäre zu constatiren war. Einige weitere Bemerkungen über diese Frage seien später noch gestattet.

Versuch XIII Hund von 8,5 klg. Gewicht.

16./II. weisse Blutkörp.

11 h 0' 12,050

11 h 30' Injection v. 35 ccm. Krebsextr. in d. Art. femoralis.

11 h 31' 1,928 } Es fehlen 87,1 %.

11 h 40' 1,562

12 h 0' 6,266 } aus der Art.

12 h 45' 7,712

1 h 15' 7,540

2 h 15' 8,676 aus dem Ohr.

2 h 45' 12,532 »

3 h 15' 13,220 »

4 h 15' 25,546 »

Es kamen hinzu 112 %

17./II.

11 h 0' 15,942 »

Dann normale Zahlen.

Dieser Versuch wird mit der Untersuchung von Bluttrockenpräparaten verbunden. Die von Aronson und Philip verbesserte Ehrlich'sche Färbeflüssigkeit eignet sich sehr für diesen Zweck und ist auch in letzter Zeit von Rieder (Nr. 67) u. A. bevorzugt worden. Nebenbei wurden die Präparate auch in Methylenblau-Eosin gefärbt. Im Ganzen wurden bei diesem Versuch über 15 Blutproben zu verschiedenen Zeiten derselben Stelle und zwar hier immer der Arterie entnommen, beginnend beim normalen Thier und durch alle Stadien der veränderten Blutzusammensetzung nach der Injection bis zum nächsten Tage fortgesetzt. In Uebereinstimmung mit meinen früheren Resultaten, hat auch diese Methode das sofortige Eintreten der Leukolyse, dann das allmähliche Auftreten der normalen Leukocytenzahl und das starke Anwachsen derselben bis zum Höhestadium der Leukocytose und endlich das Wiedereintreten der normalen Verhältnisse erwiesen. Doch noch viel Interessanteres verdanke ich dieser Vervollkommnung meiner Versuchsmethoden, nämlich genaueren Aufschluss über das ungleiche Verhalten der verschiedenen Formen der weissen Blutkörperchen zu einander in den einzelnen Phasen des Versuches. Zwar waren mir diese Differenzen schon früher aufgefallen, doch sind eben nur gefärbte Präparate zur genauen Uebersicht dieser Verhältnisse geeignet und haben ausserdem den grossen Vortheil, dass man

sie «schwarz auf weiss getrost nach Hause tragen kann».

Einige Secunden nach Injection der Lymphogoga in die Blutbahn verschwinden die mehrkernigen weissen Blutkörperchen fast vollständig aus den Zählpräparaten, nur hin und wieder sieht man ein einkerniges. Erst allmählig treten dann erstere wieder auf, nehmen an Zahl immer mehr und mehr zu, bis sie im Stadium der Leukocytose die Präparate füllen, während die relative Lymphocytenzahl ganz bedeutend abnimmt. Ungefähr 20 Stunden nach Injection des Mittels ist die höchste Leukocytenzahl erreicht. Es beginnt dann dieselbe zu sinken und, untersucht man etwa 48 Stunden nach Beginn des Versuches, so findet man wohl immer normale Verhältnisse wieder eingetreten, d. h. wenn das Thier nicht durch starke Wundeiterung eine andauernde Vermehrung der weissen Blutkörperchen (entzündliche Leukocytose) behält.

Ob nun aus dieser Erscheinung auf eine vollständige augenblickliche Zerstörung aller weissen Blutkörperchen und auf den Wachsthumsmodus derselben, wonach die mehrkernigen aus den einkernigen sich entwickeln, da nur letztere aus den Blutbildungsstätten in den Kreislauf gebracht werden sollen, zu schliessen ist, halte ich für vorläufig nicht begründet, weil nur permanente Beobachtungen dieser Vorgänge auf dem heizbaren Objecttisch eine sichere

Bestätigung dieser Annahme bringen können. Bisher ist jedoch eine directe Entwicklung der einkernigen weissen Blutkörperchen in mehrkernige, die eben nur oben beschriebene Annahme beweisen könnte, nicht gesehen worden, trotz der apodictischen Sicherheit, mit der Löwit für diese Theorie eingetreten ist. Wiewohl ich die Wahrscheinlichkeit der obigen Annahme einsehe, sogar selbst in erster Zeit daran festgehalten habe, dass nämlich die oben beschriebenen Blutveränderungen: die im ersten Stadium nach der Injection nur vorkommenden Lymphocyten, und die dann später bei weitem überwiegende Leukocytenmenge durch ein directes Hervorgehen der letzteren aus den ersteren erklärt werden können, so scheint es mir doch auch möglich, auch einen anderen Standpunct in dieser Frage aufrecht zu halten. — Nimmt man nämlich an, dass die einzelnen Formen der weissen Blutkörperchen eine verschiedene Resistenzfähigkeit gegenüber äusseren Reizen besitzen und dass dieselbe den einkernigen in grösserem Maasse als den andern Formen zukommt, so liesse sich ja nach Einwirkung der Lymphagoga bei eventueller Zerstörung der mehrkernigen doch ein Erhaltenbleiben der Lymphocyten gut erklären. Es gingen also danach nicht, wie Löwit annimmt, alle weissen Blutkörperchen zu Grunde, sondern ein guter Theil, die resistenzfähigeren mononucleären würden den

«Kampf ums Dasein» bestehen und blieben dem Blute erhalten. Nach und nach träten dann die polynucleären in die Blutbahn ein. Nun findet diese Annahme, sowohl durch einige Dorpater Arbeiten, als auch durch neuere, zum Theil schon erwähnte Forscher gute Stütze. In der «Phys. med. Gesellschaft zu Würzburg» sprach sich Gürber (Nr. 17) in einem Vortrag über «weisse Blutkörperchen und Blutgerinnung» auch für diese Theorie aus und sichert dieselbe dadurch, dass er in defibrinirtem Blute nur ein Zugrundegehen der polynucleären Zellen gefunden hat, während alle mononucleären dem Untergang widerstanden hatten. Meine Annahme wird aber auch schon dadurch gestützt, dass, wie schnell nach der Injection man auch das Blut untersuchen mag, ein vollständiges Fehlen der weissen Blutkörperchen nie zu bemerken ist, stets findet sich eine mehr-weniger kleine Anzahl von Lymphocyten, die annähernd auch der normalen Zahl im Hundeblut entspricht. Gerade der letzte Punct scheint mir daher sehr gegen die Löwit'sche Ansicht von einem vollständigen Zugrundegehen aller weissen Blutkörperchen zu sprechen.

Versuch XIV. Hund von 3,5 klg. Körpergewicht.

		weisse Blutkörp.
24./II.	9 h 40'	7,427
	10 h 0'	8,712 im aufgebund. Zustand.
	10 h 16'	Injection von 15 cem. Blutegeextract.

	weisse Blutkörp.	
10 h 17'	696	Es fehlen 90,7 %
10 h 32'	1,012	
10 h 50'	2,410	
11 h 20'	2,410	
12 h 0'	2,420	
1 h 0'	3,181	
2 h 0'	3,374	
4 h 30'	3,952	
5 h 30'	7,230	
6 h 30'	8,917	
25./II. 10 h 0'	19,929	Es kamen hinzu 128,7 %
2 h 0'	16,870	
4 h 0'	13,978	

Auch bei diesem Versuche wurden mit jeder Zählprobe Bluttrockenpräparate angefertigt. Es zeigten sich wieder in deutlichster Weise dieselben Unterschiedsverhältnisse zwischen den einzelnen Leukocytenformen: das Bestehenbleiben der mononucleären, das allmälige Auftreten der mehrkernigen und dann das Ueberwiegen derselben in Stadium der Leukocytose auf Kosten der ersteren. Auch fanden wir in diesem, wie im vorigen Versuch, bei der Zunahme der Leukocyten auch ein Auftreten von kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die im Stadium der Leukocytose in allen Präparaten zu sehen sind. Da wir nun wissen, dass beim normalen Individuum diese Gebilde im Blute nicht vorkommen und bei der Hervorbringung derselben das

Knochenmark eine wesentliche Rolle spielt, so muss auf eine gesteigerte Thätigkeit dieses Organs bei Herbeischaffung der verschwundenen Leukocyten geschlossen werden. Leider bin ich nicht dazu gekommen das Knochenmark bei meinen Versuchen, namentlich im Stadium der Leukolyse, zu untersuchen, obgleich ich mir für die Aufklärung dieser Veränderungen daraus wichtige Resultate verspreche. -- Ohne Zusammenhang mit dem Früheren sei hier bemerkt, dass wir niemals beim Hunde neutrophile Granula bemerken konnten.

Versuch XV. Zur Injection wird von Herrn Dr. Aronson eine Diphtheriecultur hergestellt. Die lymphtreibende Wirkung der Bakterienextracte ist von Heidenhain und in letzter Zeit von vielen andern Autoren (Grawitz Nr. 68) beschrieben worden. So arbeitete Limbeck (Nr. 35) mit Bakterienculturen von Staphylococcus pyog. aureus, albus und citreus, Streptococcus pyogenes, Pneumoniebacillus (Friedländer), Diplococcus pneumoniae und vielen andern. Auch die leukolytischen und leukocytotischen Veränderungen des Blutes nach diesen Mitteln haben ihre Beachtung schon gefunden, obgleich die erstere Wirkung, die Leukolyse, von vielen Forschern übersehen worden ist, weil sie zu spät die Untersuchung begannen und dann das Blut schon in Stadium der Leukolyse antrafen. Von andern Forschern (Rieder)

wird der Unterschied zwischen Bakterienextracten und Bakterienproteinen (Alkalialbuminaten) besonders hervorgehoben. Während das Verschwinden der weissen Blutkörperchen mit darauf eintretender Vermehrung derselben nach Einverleibung dieser Mittel zugegeben wird, behaupten andere, dass den Bakterienproteinen diese Wirkung nicht zukomme, sondern der wohl immer eintretenden Leukocytose keine Verminderung der weissen Blutkörperzahl vorhergehe. Römer (Nr. 50) hat sehr viele Proteine auf diese Wirkung hin geprüft und sah stets 6—8 Stunden nach der Injection derselben als erste Veränderung eine starke Vermehrung der Leukocyten auftreten und erklärt diesselbe so, dass durch die Bakterien-culturen und Alkalialbuminate ein formativer Reiz auf die Leukocyten ausgeübt wird und dieselben zur Theilung angeregt werden. Diese Leukocytose sah Römer rascher im Venenblut auftreten, und dieselbe fand er um so beträchtlicher, je weiter peripher das venöse Blut untersucht wurde, — Angaben, die ich aus meiner Erfahrung nicht bestätigen kann, was jedoch oben seine Besprechung schon gefunden hat. Einen andern Standpunkt nimmt Löwit in Bezug auf die Proteine ein, bei denen er auch eine vorhergehende Leukolyse bemerken konnte, wie er überhaupt die Leukocytose als directe Folge der Zerstörung von weissen Blutkörperchen annimmt, indem die blutbildenden Organe sich hierbei ge-

wissermassen einer Uebercompensation schuldig machen.

Was nun die Wirkung der Diphtheriecultur betrifft, so lehrte mich der folgende Versuch, obgleich er nicht ganz rein war, da es sich schon um einen immunisirten Hund handelte, dass mit den Bakterienculturen gleiche Wirkungen aufs Blut, wie mit Krebs- und Blutgeleextract zu erhalten seien. Es mussten nur bei diesem Hunde recht grosse Quantitäten der Cultur (1000 ccm.) injicirt werden, ehe die Veränderung ihren Höhepunkt erreicht hatte, was ca. 1 Stunde dauerte. Nach 5—6 Stunden trat dann in gewöhnlicher Weise die Leukocytose ein. Die Bakterienculturen wirken also ebenso, wie die anderen Lymphagoga und kann man mit Recht sie auch in diese Gruppe einreihen.

Vor der Injection 10,122 weisser Blutkörperchen.

11 h 57' Injection von 200 ccm.

11 h 58' 4,338 Inject v. 200 ccm.

12 h 5' 3,856 } aus d. Art. Inject v. 200 ccm.

12 h 10' 2,892 } Inject v. 400 ccm.

12 h 15' 1,928 Es fehlen 81,0 ‰.

12 h 37' 4,338 aus d. Ohr.

12 h 50' 5,061 »

5 h 0' 19,762 » Es kamen hinzu 91,4 ‰.

Versuch XVI. Der Gedanke, dass zwischen der lymphagogen Wirkung vieler Substanzen und dem Verschwinden der weissen Blutkörperchen ein enges

Dr. Aronson aus Blutserum eines hochimmunisirten Hundes (derartig immunisirt, dass 1 gr. Blutserum genügt, um 20 klg. Meerschweinchen gegen eine tödtliche Diphtherieinfection zu schützen) dargestellter Eiweisskörper, der das wirksame Princip des Blutserums, wenn auch nicht in reiner, so doch in ausserordentlich concentrirter Form darstellt, indem 1 gr. dieses Pulvers genügt, um 2 Million gr. Meerschweinchen zu immunisiren, wird zur Injection benutzt, und zwar 0,1 in 30 ccm. Wasser gelöst.

Hund von 5 klg. Körpergewicht

	weisse Blutkörp. aus dem Ohr.
15./III. vor der Injection	6366
2 Minuten nach der Injection	6144
8 » » » »	5400
15 » » » »	6450
25 » » » »	5600
16./III.	7250

Es ist also, was diesen Versuch betrifft, keine Wirkung aufs Blut zu sehen.

S c h l u s s .

Nach der ziemlich ausführlichen Beschreibung der einzelnen Versuche bleibt eigentlich auch in Bezug auf die Deutung derselben nicht viel zu sagen mehr übrig. Es möge jedoch eine kurze Besprechung hier noch gestattet sein, da eine solche, auch bei Zeitmangel lesbare, meine Arbeit vor dem Schicksal der meisten Dissertationen, ungelesen bei Seite gelegt zu werden, vielleicht bewahren könnte.

Im Vordergrund des Interesses stehen die weissen Blutkörperchen. — Unzählige Schriften haben diese hochinteressanten Gebilde behandelt, und noch immer ist eine Einigkeit in dieser Frage nicht erzielt worden. Die gangbare Vorstellung, dass die Leukocyten sehr vergängliche, unbeständige und labile Gebilde sind, die sogar schon bei Eröffnung der Gefässbahn zum grössten Theil ($\frac{9}{10}$) untergehen, war das Fundament, welches von A. Schmidt gelegt worden ist. Es ist dann dieser Vorgang in engsten Zusammenhang mit der Gerinnung gebracht worden, die stets eine Function der Leukocyten sein soll, — Sätze, die in allen Lehrbüchern ihren Platz gefunden haben. Doch auch

diese fundamentalen Ansichten, deren Aufbau noch viel Licht und Klarheit verlangt, haben Gegner gefunden. Rieder und Halla bestreiten, dass ein Beweiss für den Zerfall der weissen Blutkörperchen unmittelbar nach der Extravasation je erbracht worden ist. Ebenso Bizzozero, Laker u. A. Gürber meint, die Leukocyten hätte noch Niemand schneller zerfallen sehen, als die rothen Blutkörperchen. Johannes Müller fand sogar, dass die Leukocyten vielmehr sehr resistente Gebilde darstellten. Nimmt man jedoch Stellung auf dem von A. Schmidt geschaffenen Boden über die leichtere Vergänglichkeit der weissen Blutkörperchen, die doch von den meisten Forschern angenommen wird, so stehen wir immer noch vor einem tiefen Dunkel, vor einem biologischen Räthsel.

Ist es nicht merkwürdig, dass ein so ausserordentlich wichtiges Organelement, wie die weissen Blutkörperchen, die Schutztruppen unseres Körpers, denen so mannigfache Functionen, die wichtigste Rolle bei der Ernährung, ja bei der Erhaltung des Organismus, wenn Gefahren (Vergiftung) ihn drohen, zugeschrieben wurden, in wenigen Secunden durch die verschiedensten leichten Anstösse zerstört und aufgelöst werden sollen?

Ich muss gestehen, dass ich mich stets nur schwer in diese Vorstellung hineindenken konnte, dass sich in mir etwas gesträubt hat, diese Ansicht

meines verehrten Lehrers mir ganz anzueignen. So suchte ich denn auch, um auf meine Versuche zurückzukommen, mir einige Klarheit in dieser Frage zu verschaffen. Das Verschwinden der Leukocyten aus den Präparaten nach Injection von Krebs- und Blutegelextrat hatte ich schon in den ersten Versuchen, auch ohne Kenntniss der dahin einschlagenden Literatur, sicher festgestellt.

Wo bleiben nun die weissen Blutkörperchen? Das erste war, die directe Einwirkung dieser Substanzen aufs Blut ausserhalb des Körpers zu prüfen. Ich verdünnte zu diesem Zwecke den gewöhnlichen zur Zählprobe entnommenen Blutstropfen mit einer bestimmten Menge Krebsextract und Essigsäure, letztere zur Auflösung der rothen Blutkörperchen. Die Zahl der weissen Blutkörperchen blieb unverändert. Diese Untersuchungen nahm ich mehrmals zu verschiedenen Zeiten nach Einwirkung des Mittels aufs Blut vor, doch bekam ich nie eine Abnahme der Leukocytenzahl, wiewohl das Aussehen derselben durch nicht mehr ganz deutliche Conturen und geringe Trübung des Zellinhaltes gelitten hatte. Ich ging dann daran, in der Ansicht, dass die Leukocyten nach Einwirkung der Lymphagoga sich vielleicht in das adenoide Gewebe der Milz und Lymphdrüsen oder in die kleinsten Gefässe der Lunge, vornehmlich der Leber zurückziehen, die Organe genau zu untersuchen. Die Resultate sind in Versuch VIII

und IX besprochen worden. Für eine Ansammlung oder Anfüllung dieser Organe mit den aus der Blutbahn entschwundenen Leukocyten habe ich, wie oben beschrieben, nichts Positives erbringen können, wiewohl eine solche Annahme durch die moderne, viel besprochene Lehre von der chemotropischen oder chemotactischen Wirkung bedeutend gestützt worden wäre. Diese geistreiche Lehre ist von den Botanikern Stahl (Nr. 55) und Pfeffer (Nr. 46) ausgearbeitet worden; indem Letzterer die Attractionswirkung gewisser chemischer Substanzen auf verschiedene niedere, mit Locomotion begabte, pflanzliche Organismen (Schwärmesporen von Farnen, Bakterien) als chemotactische Wirkung bezeichnete und dann von einer positiven und negativen Chemotaxis sprach.

Darauf wurde dieselbe von Metschnikoff, Ribbert und Gabritschewsky auch für die Leukocyten der höheren Thiere bestätigt und hat dann einen besondern Vertheidiger in Buchner (Nr. 6) gefunden, der freilich nur die Leukocytose (also nur positive Chemotaxis) durch diese Wirkung erklärt. Wie bemerkt, habe ich nur Lymphdrüsen, Leber, Milz und Lunge daraufhin untersucht, entscheidend hätte ja noch für diese Frage die Untersuchung des Knochenmarks sein können, die ich leider nicht vorgenommen habe. Ich darf mich also daher auch nicht direct für eine Zerstörung und Auflösung der Leukocyten aussprechen, wiewohl diese An-

nahme im Laufe meiner Arbeitszeit an Wahrscheinlichkeit zugenommen hat. Interessant und mehr positiv beweisend ist der Versuch XI. Es war in eine an beiden Seiten abgebundene Vene Krebsextract injicirt worden und bei der Untersuchung des darauf herausgeschnittenen Stückes kein Fehlen der Leukocyten zu bemerken. Man muss zugeben, dass dieser Versuch vor Allem gegen eine Auflösung der Leukocyten im strömenden Blute deutlich spricht.

Was nun den Zusammenhang dieser Vorgänge mit der Gerinnung anbetrifft, so sei darüber hier Folgendes erwähnt. Schon Sachsendal (Nr. 53), Maissurianz (Nr. 41), Hofmann (Nr. 25), und Himmelstjerna (Nr. 24) haben die abnehmende Gerinnungsfähigkeit des Blutes trotz der Auflösung der weissen Blutkörperchen nach Injection von Hämoglobin, Jaucheflüssigkeit u. a. bemerkt. Es wurde diese anfangs sonderbare Erscheinung durch weitere Dopater Arbeiten von Jakowicki (Nr. 28), Birk (Nr. 10) so erklärt, dass der Organismus die Kraft besitzt, selbst grosse Mengen von Fibrinferment, mögen sie von aussen in das circulirende Blut gebracht worden, oder mögen sie innerhalb desselben entstanden sein, fast augenblicklich zu zerstören, resp. irgend wie unwirksam zu machen. Erst Heyl (Nr. 22) und Groth (Nr. 15) haben dann weiter betont, dass dieses Unwirksamwerden des Fibrinfermentes nicht die ganze Erklärung für diesen Umstand sei,

und dass etwas bei diesen Versuchen übersehen worden ist, dass nämlich ganz zu Anfang der Einwirkung (Jaucheflüssigkeit), d. h. zur Zeit des erhöhten Zerfalls der farblosen Blutkörperchen, die Gerinnungstendenz des Blutes sogar beträchtlich erhöht ist, dass dieser Zustand aber sehr rasch aufhört, um der verminderten oder selbst ganz aufgehobenen Gerinnungsfähigkeit Platz zu machen. Groth beschreibt diesen Vorgang: »... aber die zur intravasculären Gerinnung strebende Veränderung des Blutes währt nur einen Augenblick; die Wage schwankt einen Moment zwischen Leben und Tod, kommt es zu keiner Gerinnung, so schlägt die Blutveränderung, nicht weniger plötzlich als sie auftrat, in ihr Gegenheil um, und mehr oder weniger lange anhaltende Gerinnungsunfähigkeit des Blutes ist die schliessliche Folge. — Anders erklärt Peckelharig diesen veränderten Zustand des Blutes. Nach ihm ist der Zerfall der Leukocyten allein nicht Veranlassung zur Gerinnung; dieselbe kann und muss erst dann zu Stande kommen, wenn nach diesem Zerfall eine ausreichende Quantität von Kalksalzen die Bildung des Gerinnungsfermentes ermöglicht. Er bewies dieses, indem er das Blut mit Substanzen mischte, welche die Kalksalze binden und sah darauf keine Gerinnung eintreten. Löwit, welcher sonst auf dem Boden der von Schmidt geschaffenen Ansichten steht, schliesst sich dieser Erklärung an

und bekräftigt sie durch mehrere anschauliche Versuche. Er injicirte nämlich gleich nach der Einverleibung der Leukolyse erzeugenden Substanz Kalksalze ins Blut und erhielt stets intensive intravasculäre Gerinnung, die sich in den meisten Fällen von der Injectionsstelle an der Vena jugularis ext. dextra ausgehend in die Vena subcl und Vena cava sup. bis in den rechten Vorhof und Ventrikel, in die Lungengefässe, oft auch in den linken Vorhof und Ventrikel und die Aorta ascendens, sogar in die Vena cava infer. bis in die Höhe der Portalvene verfolgen liessen.

Ich muss mich begnügen, diese Frage kurz gestreift zu haben; ein näheres Eingehen auf das Problem der Gerinnung muss ich unterlassen. Ich glaube jedoch entschieden, dass diese Versuche mit den lymphagogen Substanzen sehr zur Klärung dieses Problems beitragen werden, sowie, dass weitere Arbeiten auf diesem Gebiete über das Schicksal der weissen Blutkörperchen entscheidend wirken werden. Eine Fortsetzung dieser Arbeit nach anderer Richtung behalte ich mir vor. Ebenso gedenke ich Versuche, die ich mit giftigen Eiweisskörpern, wie Abirin, Ricin und Curcin in letzter Zeit angestellt und die viel Gemeinschaftliches mit der Wirkung der oben beschriebenen Stoffe haben an anderer Stelle zu veröffentlichen.

Schlusssätze.

1. Die Lymphagoga haben nach Injection ins Blut eine Eindickung desselben durch Austritt von Lymphflüssigkeit zur Folge.
2. Es steigt daher die Zahl der rothen Blutkörperchen in der Raumeinheit.
3. Da die Lymphe bei ihrem Auströmen mehr feste Substanzen mitnimmt, so sinkt der Procentgehalt des Blutes an denselben.
4. Die Zahl der Leukocyten fällt ausserordentlich rasch nach der Injection auf ein Minimum.
5. An diesem Schwinden der weissen Blutkörperchen betheiligen sich nur die polynucleären, während der grösste Theil der mononucleären (Lymphocyten) erhalten bleibt.
6. Im Laufe von 5—7 Stunden ist dann die normale Leukocytenzahl wieder erreicht, worauf dieselbe jedoch weiter ansteigt (Leukocytose) und ca. 20 Stunden nach Beginn des Versuches ihren Höhepunkt erreicht.
7. Nach ca. 48 Stunden sind die Blutveränderungen nicht mehr wahrnehmbar, wenn grosse Blutverluste und Wundeiterung sich vermeiden liessen.
8. Beim Beginn der Leukocytose treten kernhaltige rothe Blutkörperchen in den Kreislauf.

9. Die Lymphagoga veranlassen ein Sinken des Blutdruckes.
10. Die directe Einwirkung dieser Substanzen auf's Blut im Reagenzglaschen lässt keine Abnahme der Leukocyten erkennen.
11. Im strömenden Blute liess sich eine Auflösung der Leukocyten nicht nachweisen.
12. Die Untersuchung der Leber, Lunge, Milz und Lymphdrüsen haben keine sicheren Anhaltspunkte für eine Ansammlung der Leukocyten in diesen Organen (negative Chemotaxis) ergeben.
13. Die von mir untersuchten Lymphagoga, besonders das Blutegelextract haben eine mehrweniger lange anhaltende Gerinnungsunfähigkeit des Blutes zur Folge.
14. Es ist wahrscheinlich, dass die Lymphagoga eine therapeutische Verwendung finden werden.

Verzeichniss der zur Arbeit benutzten Literatur.

1. Andreesen. Ueber die Ursachen der Schwankungen im Verhältniss der rothen Blutkörperchen zum Plasma. Diss. Dorpat 1884.
2. Aronson und Philip. Ueber die Anfertigung von Sputumschnitten und die Darstellung der eosinophilen Zellen in denselben. Deutsche med. Wochenschrift, 1892, Nr. 3.
3. Binz. Ueber einige Wirkungen aether. Oele. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. V. S. 109.
4. Boeckmann. Ueber die quantitativen Veränderungen der Blutkörp. im Eiter. Deutsch. Archiv für klin. Med. Bd. 29, S. 841.
5. Botkin. Hämatol. Unters. bei Tuberculininj. Deutsche med. Wochenschrift, 1892, Nr. 15.
6. Buchner. Die chem. Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 47.
7. Braunschweig, v. Exper. Untersuch. über das Verhalten der Thymus bei der Regeneration der Blutkörp. Dissert. Dorpat, 1891.
8. Bojanus. Exper. Beiträge zur Phys. und Path. des Blutes der Säugethiere. Diss. Dorpat, 1881.
9. Beale. Observations upon the nature of the red blood-corpuscles Quart. Journ. of the micr. sc. 1864.
10. Birk. Das Fibrinferment im lebend. Organ. Dissert. Dorpat, 1880.
11. Cohnstein und Zuntz. Untersuch. über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschied. phys. und path. Beding. Pflüg. Arch. Bd. 42.

12. Cohnstein und Zuntz. Untersuch. über das Blut und den Kreislauf und die Athmung beim Säugethierfoetus. Pflügers Arch., Bd. 34 S. 173.
13. Eberth. Ueber die Vermehrung der rothen Blutkörp. Fortsch. d. Med. Bd. III. 1885.
14. Emminghaus. Ueber die Abhängigkeit der Lymphabsonderung vom Blutstrom. Berichte der math.-phys. Classe der Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss. zu Lpz. 1873.
15. Groth. Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreis. Blute. Diss. Dorpat, 1884.
16. Gramatschikoff. Arbeiten auf dem Gebiete der path. Anat. und Bakter. Bd I, Heft 2. 1892.
17. Gürber. Weisse Blutkörp. u. Blutgerinnung. Sitzungsbericht der phys.-med. Ges. zu Würzburg, 1892, Nr. 7.
18. Gärtner und Roemer. Ueber die Einwirk. von Bakterienkulturen auf den Lymphstrom. Wien. med. Blätter, 1891, Nr. 42.
19. Grünberg. Exper. Unters. über die Regeneration d. Blutkörp. in d. Lymphknoten. Diss. Dorpat, 1891.
20. Haykraft. Ueber die Einwirk. eines Secrets des officin. Blutegels auf d. Gerinnbarkeit des Blutes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1884. 18.
21. Hayem. Concrétions sanguines par précipitation. Compt. rend. T. CVII 16, pag. 632.
22. Heyl. Zählungsresult., betreffend die farblosen und rothen Blutkörp. Diss. Dorpat, 1882.
23. Heidenhain. Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflügers Arch., Bd. 49.
24. Himmelstjerna, Samson. Exper. Stud. über das Blut in phys. und. path. Beziehung. Dissertation Dorpat, 1882.
25. Hofmann. Ein Beitrag zur Phys. und Path. der farbl. Blutkörp. Diss. Dorpat, 1882.
26. Howell. The life history of the formed elements of blood, especially the red blood corpuscles. The Journal of Morph. Vol. IV. 1890.
27. Joas. Ueber entzündliche Leukocytose. Zieglers Beiträge, 1891. 10.

28. Jakowicki. Zur phys. Wirkung der Bluttransfusion. Diss. Dorpat, 1875.
29. Kiefer. A study of the blood after hemorrhage and a comparative study of arterial and ven. blood with reference to the number of corpuscles and the amount of hemoglobin. Centralbl. f. klin. Med. Oct. 1892.
31. Krüger. Beiträge zur Kenntniss des art. u. venös. Blutes versch. Gefässbezirke. Zeitsch. für Biologie 1890.
32. Löwit. Studien zur Phys. u. Path. des Blutes u. der Lymphe. Jena, Fischer 1892.
33. Löwit. Ueber Neubildung u. Beschaffenheit d. weiss. Blutkörp. Ziegler's Beiträge Bd. X, S. 213.
34. Löwit. Ueber Neubildung u. Zerfall weiss. Blutkörp. Sitzungsberichte der K. Akademie der Wissensch. zu Wien 1885.
35. Limbeck, v. Klinisches u. Experimentelles über die entzündliche Leukocytose. Zeitschrift für Heilkunde 10. 1890.
36. Limbeck v. Grundriss einer klin. Path. des Blutes. Jena, Fischer 1892.
37. Limbeck, v. Ueber Leukämie und Leukocytose. Centralbl. für allg. Path. und pathol. Anatomie Bd. II 1891. Nr. 22.
38. Lilienfeld. Hämatol. Untersuch. Archiv für Anat. u. Phys. 1892.
39. Lesser. Eine Methode, um grössere Lymphmengen zu gewinnen. Arbeiten aus der phys. Anst. zu Leipz. 1872 S. 94.
40. Lyon u. Thoma. Ueber d. Methode der Blutkörperzählung. Virch. Arch. 84.
41. Maissurianz. Exp. Studien über d. quant. Veränder. d. rothen Blutkörp. im Fieber. Diss. Dorp. 1882.
42. Malassez. Nouvelle méthode de la numeration des globules rouges et des globules blanc. Arch. de phys. norm. et path. 1874 p. 32.
43. Meyer. Ueber d. Einfluss einiger flüchtiger Stoffe auf d. Zahl der farbl. Zellen. Schmidts Jahrbücher 1878 Bd. 180.

44. Merunowiz. Die Strömung der Bauchlymphe nach der Vergiftung mit Muscarin, Nicotin u. Veratrin. Arbeit aus. d. phys. zu Leipzig. Bd. 11. 1876 p. 117.
45. Otto. Untersuchung über d. Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes. Pflüg. Arch. Bd. 36.
46. Pfeffer. Ueber d. chemotaktische Wirkung von Bakterien, Flagellaten u. Volvocineen. Unters. aus dem bot. Inst. zu Tübingen.
47. Pick. Klin. Beobacht. über d. entzündl. Leukocytose. Prager med. Wochenschrift. 1890. Nr. 24.
48. Peckelharig. La semaine medic. 1889. p. 184.
49. Paschutin. Ueber die Absonderung d. Lymphe. Berichte der math.-phys. Classe der Kgl.-Sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 1873.
50. Roemer. Ueber den formativ. Reiz der Proteine Buchners auf die Leukocyten. Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 36. — 1890 Nr. 51.
51. Roemer. Die chem. Reizbarkeit thier. Zellen. Virch. Arch. 128.
52. Rogowicz. Beiträge zur Kenntniss der Lymphbildung. Pflügers Arch. Bd. 36.
53. Sachssendahl. Ueber gelöstes Hämoglobin im circ. Blute. Diss. Dorpat, 1880.
54. Spronk. Over regeneratie en hyperplasie von leukocyten in het circuleerend bloed. Centralbl. für Phys. 1889, Nr. 10.
55. Stahl. Zur Biologie d. Myxomyceten. Bot. Zeit. 1884.
56. Thoma. Die Zählung der weissen Zellen des Blutes. Virch. Arch. Bd. 87.
57. Tonissen. Ueber Blutkörperchenzählung bei gesunden und kranken Menschen. Dissert. Erlangen, 1881.
58. Tarchanoff. De l'influence du curare sur la quantité de la lymphe et l'emigration de globules blancs du sang. Archiv de Phys. 1875. 2 Ser.
59. Tschistowitsch. Die morphologischen Veränderungen des Blutes bei den Injectionen der Koch'schen Flüssigkeit. Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 34.

60. Tomsa. Beiträge zur Lymphbildung. Sitzungsberichte der Wiener Akad., math.-phys. Abth., Bd. 46.
61. Virchow. Cellularpath. Berl. 1871, S. 230 ff.
62. Werigo. Les globules blancs comme protecteurs du sang. Ann. de l'inst. Past. 1892 pag. 478.
63. Winternitz. Gesellschaft der Aerzte in Wien. 3. Febr. 1893.
64. Zuntz und Cohnstein. s. Nr. 12.
65. Zawilsky. Arbeiten aus der phys. Anst. zu Leipz. 1876.
66. Kobert. Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart, Enke, 1893.
67. Ehrlich. Farbenanalytische Untersuch. zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.
68. Grawitz. Ueber klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Prager med. Wochenschrift, 1893, Nr. 10.
69. Rieder. Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig, Vogel, 1892.

Thesen.

1. Bei kurzdauernden Operationen ist die Bromäthyl-narcose empfehlenswerth.
2. Die Beckenhochlagerung bietet bei gynäkologischen Operationen bedeutende Vortheile.
3. Die Filtrationstheorie allein genügt nicht, um das Wesen der Lymphabsonderung ganz zu erklären.
4. Der Kolpeurynter sollte in keiner geburtshülflichen Tasche fehlen.
5. Neben der wässerigen Ausscheidung aus dem Darm spielt als Aetiologie der Bluteindickung bei der Cholera auch die lymphagoge Wirkung der Cholera-bacillen eine Rolle.
6. Die Einwirkung der Kälte auf den Organismus wirkt vermehrend auf die Zahl der weissen Blutkörperchen. Es ist daher der günstige Einfluss kalter Bäder bei Infectionskrankheiten auf diesen Umstand zurückzuführen.
7. Es werden mit der Zeit die meisten ästhetischen Begriffe sich durch mathematische Formeln ausdrücken lassen.