



über experimentelle Lymphocytose
und Lymphocytosen im allgemeinen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

K. B. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen.

Vorgelegt

von

Adam Egerer

aus Schönbrunn.

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 1918.



Nürnberg

Buchdruckerei Erich Spandel
1918.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Referent: Herr Professor Dr. Gustav Jamin
Dekan: Herr Professor Dr. Friedrich Specht.

Meinen lieben Eltern.

Über experimentelle Lymphocytose und Lymphocytosen im allgemeinen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß eine künstlich erzeugte Lymphocytose bei gewissen Erkrankungen von Nutzen sein könnte, hat Waldstein 1895 als erster durch Pilocarpineinspritzungen am Menschen eine experimentelle Lymphocytose hervorgerufen. Seitdem sind mehrere Veröffentlichungen über Lymphocytosen nach Einverleibung gewisser toxischer Stoffe erschienen, doch gehören auch heute noch die Lymphocytosenvariationen, wie die Leucocytenvariationen überhaupt, zu den noch sehr der experimentellen Aufklärung bedürftigen, komplizierten Phänomenen der Hämatologie. (Pappenheim, Helly.)

Um die experimentell erzeugten Schwankungen des Lymphocytengehaltes des peripheren Blutes in ihrem Wesen und in ihrer Bedeutung beurteilen zu können, wird es gut sein, wenn wir uns zunächst über eine Reihe von Vorfragen Rechenschaft ablegen, über Herkunft und Funktion der Lymphocyten überhaupt, über physiologische und pathologische Lymphocytosen, vor allem über diejenigen physiologischen und pathologischen Faktoren, die zu einer flüchtigen Lymphocytose führen können.

*

a. Herkunft und Funktion der Lymphocyten.

Virchow leitete die farblosen Lymphzellen, denen er den Namen Lymphocyten gab, von den Lymphdrüsen ab, wo sie in den sessilen Lymphdrüsenkörperchen ihre Vorstufe hätten. Bei der funktionellen Tätigkeit der Lymphdrüsen würden sie durch den Lymphstrom passiv mitgerissen und im Ductus thoracicus als unreife Zellen dem Blute zugeführt (Passive Leucocytose). Im Blute würden sie sich zu polynukleären, reifen Leucocyten weiter entwickeln. Dieser monophyletischen Anschauung gegenüber erblickte Ehrlich auf Grund seiner farbenanalytischen Blutuntersuchungen in den Lymphocyten eine selbständige Zellart, ebenso wie in den anderen Leucocyten. Die niemals echte Granula aufweisenden Lymphocyten stammen auch nach ihm vom lymphatischen Apparat ab, die granulierten Leucocyten dagegen von Knochenmarkszellen.

Ehrlich nannte die Lymphocyten physiologisch inferior gegenüber den granulierten Leucocyten wegen ihrer einfachen Form,

dem Fehlen von Granula, von Fermenten, dem Mangel einer zur Auswanderung notwendigen Bewegungsfähigkeit und ihrer verhältnismäßig geringen Anzahl im Blute. Erst seitdem neuere Untersuchungen zeigten, daß auch die Lymphocyten aktive Beweglichkeit besitzen (Wolff, Baumgarten, Pappenheim, Schröder u. a.), daß sie ferner fettspaltende Fermente enthalten (Bergel, Resch), die in den granulierten Leucocyten nicht vorkommen, werden auch sie als „durchaus reife und funktionstüchtige Blutelemente“ mit spezifischen Eigenschaften angesehen (Pappenheim). Auch ihre einfache Form, die Kleinheit der Zellen, die Armut an Plasma, die Kugel- oder Ellipsoidform des Kerns, die dichten Chromatinknäuel des Kerns sprechen nach Cleland nicht für jugendliches Alter, sondern dürften eher ein Ausdruck für ihre besonderen Funktionen sein.

Welcher Art freilich diese besonderen Aufgaben der Lymphocyten im Körperhaushalt sind, unter physiologischen und pathologischen Bedingungen, darüber bestehen vorerst nur Vermutungen. Nach Stheemann und Pappenheim dürften sie bei dem intermediären Fettstoffwechsel eine Rolle spielen, nach Calcar und Grawitz auch bei dem gewisser Kohlehydrate (Resorption des Zuckers?). Bergels experimentelle Feststellung, daß intraperitoneal (Hund) eingeführte Fettstoffe von den lymphocytären Zellen aufgenommen und verdaut werden, spricht dafür, ebenso wie die Versuche von Erdély, Blumenthal, Grüneberg, Rosenthal und Keuthe über den Einfluß der Nahrung auf die Zellformen der Mesenterialdrüsen darzutun scheinen, daß die Lymphocyten auch zu den Kohlehydraten innigere Beziehungen haben. Nach Pröscher käme den Lymphocyten ferner eine entgiftende Tätigkeit zu, ähnlich derjenigen der Schilddrüsen-, Nebennieren- und Pankreaszellen, und zwar hätte nach Loele das Lymphocytenprotoplasma besonders die Fähigkeit, basische Verbindungen zu binden.

Nach Holmgren würden sie auch für die Blutviskosität ein bestimmender Faktor sein, insoferne als bei relativer Lymphocytenvermehrung die innere Reibung im Blut herabgesetzt ist. Weiter scheinen sie eine gerinnungshemmende Wirkung auszuüben, was nach der Beobachtung Zacks, daß Lipasen die Gerinnung hemmen, wohl auf diese Fermente zurückzuführen wäre.

Auf Grund seines experimentellen Nachweises, daß Lymph-

drüsenbrei, Milzbrei und tuberkulöser Eiter (der hauptsächlich aus lymphocytären Zellen besteht) gewisse Fette zu spalten vermögen, sieht Bergel in den Lymphocyten vor allem die Bekämpfer von mit Fetthüllen ausgestatteten oder fettähnlicher Krankheitserreger, insbesondere der Tuberkelbazillen, Leprabazillen und Spirochaeten. Daß die Lymphocyten den Tuberkelbazillen zu Leibe rücken, dafür spricht sowohl der Nachweis Bartels (und Neumanns), daß Lymphdrüsenbrei Tuberkelbazillen in ihrer Virulenz abschwächt, als auch der häufig gemachte Befund, daß sich im Sputum Tuberkelbazillen in lymphocytären Zellen eingeschlossen finden und zwar in vermehrter Weise nach Jodmedikation (Rothschild). In gleicher Weise sind wohl auch die Lymphocytenwälle um die tuberkulösen Erkrankungsherde ein Schutz für den erkrankten Organismus (Bergel).

Meiers (u. a.) klinische Beobachtung, daß anhaltende Lymphocytopenie bei tuberkulösen Erkrankungen ungünstige Prognose stellen läßt und Craigs Angabe, daß man bei Lungentuberkulose im ersten Stadium Lymphocytose, im 3. Stadium aber Lymphocytopenie finde, stützen weiter Bergels Annahme.

Erwähnt mag sein, daß nach Naegeli auch beim Typhus jäher Lymphocytensturz von übler prognostischer Bedeutung ist.

*

b. Physiologische und pathologische Lymphocytosen.

Nach dem Gesetz, daß die Proliferation eines Gewebes mit seiner die physiologischen Grenzen nicht überschreitenden funktionellen Beanspruchung zunimmt, das Gewebe also bei größerer Leistung hypertrophiert, darf man wohl auch in der Lymphocytose gesunder Individuen die Kompensation für eine funktionelle Mehrleistung der Lymphocyten erblicken (Türk). Wird andererseits ein Gewebe übermäßig beansprucht, so stellt sich seine Insuffizienz ein. Lymphocytopenie wird also dann eintreten, wenn das lymphatische System den Anforderungen an Lymphocytenersatz oder Neubildung nicht mehr gerecht werden kann.

Als eine funktionelle Lymphocytose haben wir die Lymphocytose des frühen Kindesalters anzusehen (Benjamin, Engel). (Nach Engel sind $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ aller Leucocyten Lymphocyten; Erich Benjamin, Blut der Säuglinge vom 2.—6. Monat 51% Lympho-

cyten 25% Mononucleäre.) Die Nahrung des Säuglings, die Milch, ist nach Czerny eine äußerst fettreiche; das größere Fettbedürfnis des Säuglings, sein größerer Fettumsatz wird also wohl ein ursächlicher Faktor sein für die hohe Zahl der lipolytischen Lymphocyten. Türk weist darauf hin, daß schrittweise mit dem Uebergange zur gemischten Kost die eiweißverdauenden, polynukleären Leucocyten beim Säugling zunehmen, während die fettspaltenden Lymphocyten an Zahl abnehmen.

Ebenso muß auch die Lymphocytose von Frauen in der Schwangerschafts- und Lactationsperiode (Bushnell) als funktionelle beurteilt werden.

Von einigen Autoren (Patella, Courmont) wurde ferner eine Lymphocytose des Greisenalters mitgeteilt.

Nocht fand nach kurzem Aufenthalt in den Tropen bei sich und seinen Begleitern eine recht erhebliche Steigerung der Lymphocytose, ohne daß irgendwelche gesundheitliche Störungen vorausgegangen wären. Chamberlain und Vedder stellten auf den Philippinen, ebenso wie Marshall und Meerwein auf Neu-guinea bei den Eingeborenen und den dort anwesenden Europäern relativ hohe Lymphocytose fest, bei den Eingeborenen mit Eosinophilie (Darmparasiten!), bei den Amerikanern ohne diese. Als ursächliche Faktoren kämen für diese tropische Lymphocytose andersartige Nahrung und Sonnenstrahlung in Betracht.

Eine Lymphocytose bei Gesunden fand Stäubli ferner in Höhenlagen. Baer und Engelmann geben an, daß dort relative Lymphocytose mit geringer Neutropenie vergesellschaftet ist. Nach Staines, James, Rosenberg sind die Lymphocyten um 20 bis 30 Prozent absolut vermehrt.

Unter pathologischen Verhältnissen, sei es bei Erkrankung des lymphatischen Apparates selbst, sei es bei allgemeiner Schädigung des Organismus durch Infektionen und Stoffwechselstörungen, wurde der Befund einer Lymphocytose recht häufig erhoben (Da Galambos). Die Lymphocytose, die auf primärer Schwäche und primärer Entartung des lymphatischen Gewebes selbst beruht, wie wir sie beim Lymphatismus und bei der lymphatischen Leukämie finden, kann man als primäre bezeichnen. Sekundär dagegen sind die Lymphocytosen, die im Gefolge von Infektionen, Stoffwechselanomalien, besonders bei Störung der inneren Sekretion der endocrinen Drüsen auftreten. Offenbar

8
sind die sekundären, postinfektiösen Lymphocytosen als zweckmäßige proliferative Reaktionen des lymphatischen Gewebes anzusehen, um dem größeren Lymphocytenverbrauch, der sich in der anfänglichen Lymphocytopenie kundgibt, zu steuern. Mit Naegeli (u. a.) könnte man die anfängliche Lymphocytopenie auch noch auf eine toxische Lähmung der bioplastischen Tätigkeit des lymphatischen Apparates zurückführen. und in der später auftretenden Lymphocytose (bei günstig verlaufenden Fällen) ein Zeichen für die Wiedererstarkung des lymphatischen Gewebes erblicken.

Eine Lymphocytopenie mit nachfolgender Lymphocytose wurde z. B. von zahlreichen Autoren bei günstigem Verlauf des Typhus abdominalis beobachtet. Nach Naegeli nehmen die Lymphocyten im ersten und zweiten Stadium gradatim ab; dann stellt sich eine Zunahme bis über die Norm ein, als prognostisch günstiges Zeichen.

Dunkler sind die Erklärungen für die Lymphocytosen, die gewisse Stoffwechselstörungen, z. B. bei Leber- und Pankreas-erkrankungen begleiten, ebenso diejenigen, die bei Erkrankung der endocrinen Drüsen auftreten.

Zahlreiche Untersuchungen über die Beeinflussung des lymphatischen Gewebes durch die Funktion der endocrinen Drüsen lassen eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen. Am besten erforscht sind die Korrelationen zwischen lymphatischem Gewebe und der Schilddrüse, wie auch den Keimdrüsen.

Mangelhafte Funktion der Keimdrüsen und der Schilddrüse, sei sie durch primäre Hypoplasie oder deren Erkrankung bedingt, wird im Blutbild von einer Lymphocytose begleitet. (Borhardt, Dirks, Guggenheimer, Heimann, Caro, Kocher, Klose-Lampé-Liesegang, Rosenbaum u. a.) Diese Lymphocytose soll durch den Wegfall einer normalerweise hemmenden Wirkung jener Drüsen auf die Proliferation des lymphatischen Gewebes zustande kommen. Man könnte in dieser Lymphocytose ferner ein vikariierendes Eintreten des lymphatischen Gewebes für die ungenügend oder krankhaft funktionierenden endocrinen Drüsen erblicken.

Ueben Schilddrüse und Keimdrüsen normalerweise eine hemmende Wirkung auf die Lymphocytenbildung aus, so geht an-

dererseits von der Thymusdrüse ein proliferativer Reiz auf das lymphatische Gewebe aus (Klose-Lampé-Liesegang u. a.).

Eine Lymphocytose wurde ferner noch bei chronischen exogenen Intoxikationen (z. B. Jod) festgestellt. Da auch die sogenannte experimentelle Lymphocytose durch toxische Reize erzeugt wird, sei hier die posttoxische Lymphocytose nur der Vollständigkeit wegen erwähnt.

Auch nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen an Versuchstieren wurde eine Lymphocytose beobachtet.

So amputierte Schaack Kaninchen und Hunden die Extremitäten und fand bei allgemeiner Leucocytose relative Lymphocytenvermehrung, einhergehend mit einer Hyperplasie der Lymphfollikel der Milz. Exstirpation der Milz hat nach Riegner langdauernde Lymphocytose zur Folge; Kurloff fand am Meer-schweinchen das Lymphocytenmaximum nach 2—3 Monaten nach dem Eingriff, dann wieder Abnahme. Klose, Lampé und Liesegang berichten über eine typische Lymphocytose bei Hündinnen nach Exstirpation der Ovarien; ihren Höhepunkt (Vermehrung um 45 Prozent) hatte die Lymphocytenvermehrung nach 2½ Monaten erreicht.

Eine längere Zeit nachweisbare Lymphocytose, also eine wirkliche Lymphocytenvermehrung kann somit durch mannigfaltige Reize ausgelöst werden. Noch ungenügend untersucht ist in diesem Zusammenhang bei den meisten der erwähnten physiologischen und pathologischen Lymphocytosen, ob sie von einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes begleitet sind, wie es nach Kocher z. B. die Lymphocytose des Kindesalters ist. Weiterhin wären auch biologische Untersuchungen über Qualität dieser vermehrten Lymphocyten, z. B. fermentatives Vermögen, über ihre Lebensdauer usw. anzustellen, um zu einem besseren Urteil über die biologische Bedeutung dieser wahren Lymphocytosen zu gelangen.

*

c. Physiologische und pathologische Faktoren, durch die eine zeitweilige Lymphocytose an gesunden Menschen bezw. an Versuchstieren hervorgerufen werden kann.

Das Kennzeichen der wahren Lymphocytosen ist, daß sie längere Zeit, Wochen, Monate, ja bisweilen Jahre lang nach-

weisbar sind. Ihnen gegenüber stehen die Lymphocytosen, die ebenso schnell auftreten, als sie wieder verschwinden: die scheinbaren Lymphocytosen, deren Merkmal eben ihre kurze Dauer ist.

1. **Muskelkontraktion.** Um eine scheinbare Lymphocytose, um eine Zunahme der Lymphocyten in dem untersuchten Blutstropfen, nicht aber um vermehrte Zellneubildung und beschleunigte Zellausfuhr in die Blutbahn, handelt es sich bei der Lymphocytenvermehrung, die durch Arbeit, Märsche, gymnastische Spiele erzeugt werden kann. Grawitz und sein Schüler Rosenthal untersuchten die Wirkung von 20—45 Minuten dauernder Muskelarbeit auf das Blutbild des Menschen (Rudern, Fußballspiel). Nach 10 Min. Arbeit konstatierten sie eine relative und absolute Lymphocytose. Nach kurzer Zeit der Ruhe, z. B. 30 Minuten, war diese aber schon wieder verschwunden. Die absoluten Blutzellenzahlen eines Versuchs zeigen, daß sich die Lymphocyten schon in 10 Minuten verdoppeln können.

	G. anuloeyten	Lymphocyten	Uebergangs- formen	Große Lymphocyten	Kleine Lymphocyten
Vor der Arbeit	3136	2464	242	389	1826
Nach 10 Min. Arbeit	3748	5552!	558	1349!	3646!!
Nach 30 Min. Arbeit	4888	4512	479	1231	2801

Diese rapid auftretende Lymphocytose erklärt Grawitz rein mechanisch: „Die Lymphgefäße werden bei jeder Muskelkontraktion komprimiert; ein Ausweichen ihres Inhaltes nach rückwärts wird durch die Gefäßklappen verhindert, so daß die Lymphflüssigkeit vorwärts gepreßt wird. Außerdem wird auf den Ductus thoracicus eine saugpumpenartige Wirkung ausgeübt, da die vertiefte Inspiration des Arbeitenden eine jeweilige Erhöhung des negativen Druckes im Thorax zur Folge hat. Die neu auftretenden Lymphocyten stammen somit aus dem lymphatischen Apparat“.

Heß und Seyderhelm berichten über eine starke Vermehrung der Lymphocyten (absolut) bei Säuglingen durch das Schreien, die innerhalb weniger Minuten entsteht und meist

nach 30 Minuten Ruhe wieder abgeklungen ist. Sie führen die Lymphocytose auf eine Ausschwemmung von Lymphocyten aus zentralen Depots durch den mechanischen Einfluß des Schreiens, als einer sehr starken Kraftäußerung zurück.

Als die Wirkung intensiver Muskelkontraktionen sieht Grawitz auch die von Krumbmiller und Rohde bei epileptischen Anfällen beobachtete Lymphocytose an. Diese Autoren untersuchten bei Epileptikern das Blut vor und nach einem Anfall und fanden enorme Leucocytenvermehrungen, z. B. von 7500 auf 19 000 Leucocyten. Die lymphocytären Zellformen waren dabei relativ auffallend vermehrt, z. B. von 24 Prozent vorher auf 51 Prozent nach dem Anfall, so daß also nach dem Anfall 4 mal so viel Lymphocyten im peripheren Blut gefunden wurden. (Gleicherweise dürften beim Tetanus, beim Keuchhusten, bei der Hysterie und den spasmophilen Erkrankungen Lymphocytosen erzeugt werden.)

Eine interessante Feststellung machte Hochstetter bei seinen Erstickungsversuchen an Kaninchen. Erstickung unter Wasser ruft rasches Ansteigen der Lymphocytenzahl hervor. In einem Versuche betrug die Lymphocytenvermehrung schon nach 3 Min. 68 Prozent. Er konnte nun nachweisen, daß bei Ausschaltung oder starker Einschränkung der Krämpfe durch Aufbinden oder allmähliches Betäuben der Tiere mittels Kohlensäure auch die Lymphocytose nicht eintritt.

Diese bisher erwähnten, durch willkürliche oder unwillkürliche Muskelkontraktionen hervorgerufenen Lymphocytosen sind schon kurze Zeit nach dem Aussetzen der Muskelkontraktionen nicht mehr nachweisbar. Oft genügen hierzu wenige Minuten Ruhe. Wie hat man sich nun diese plötzliche Lymphocytenabnahme, diesen Lymphocytensturz zu erklären?

a) Grawitz dachte an Weiterentwicklung eines Teils dieser anscheinend aus der Zirkulation verschwindenden Lymphocyten zu Uebergangsformen und diese wieder zu polynukleären Leucocyten, eine Vermutung, für die seine Versuchszahlen teilweise auch zu sprechen scheinen.

Da wir aber wissen, daß sich Lymphocyten und polynukleäre Leucocyten voneinander nicht nur durch ihren anatomischen Bau und durch ihre verschiedene Färbbarkeit (Granulierung) unterscheiden, sondern auch durch physiologische Eigenheiten (ver-

schiedenartiger Fermentgehalt, verschiedenartige biologische Reaktionen), ist eine solche Annahme von der rapiden Entwicklungsfähigkeit der Lymphocyten zu polynukleären Leucocyten wohl kaum zulässig. (Naegeli u. a.)

b) Untersuchungen über die Lebensdauer der einzelnen Leucocytenarten haben wiederholt die auffallend lange Lebensfähigkeit der Lymphocyten feststellen können. Deetjen nennt es ganz erstaunlich, wie lange bei ihnen die Lebensfähigkeit und das Vermögen, sich amöboid zu bewegen, andauert. Nach Fraenkel sind sie die widerstandsfähigsten von allen weißen Blutkörperchen. Loele sagt, daß sie fast Dauerformen darstellen.

Als ursächlicher Faktor der erstaunlich schnellen Lymphocytenabnahme darf nach diesen Feststellungen auch ein Zerfall der Lymphocyten, eine Lymphocytolyse (Löwit) nicht angenommen werden. Diese Annahme wäre auch gewagt im Hinblick auf den überaus sparsamen und ökonomischen Haushalt innerhalb eines Organismus. Rohde fand nämlich bei wiederholten epileptischen Anfällen immer die gleichen Lymphocytenschwankungen. Ebenso geben Heß und Seyderhelm an, daß die Lymphocytose des Säuglings durch Schreien an einem Tage mehrmals auftreten kann. Wäre die Rückkehr der Lymphocytenzahl zur Norm nach dem Anfall also wirklich auf Lymphocytenerfall zurückzuführen, so ergibt sich daraus ein enormer Zellverbrauch, dem auf die Dauer das lymphatische Gewebe kaum mehr gerecht werden könnte. Ein Zerfall einer solchen großen Menge von Lymphocyten wäre außerdem mit einem Freiwerden ihres fettspaltenden Fermentes verknüpft. Da das Ferment nicht an die lebende Zelle gebunden ist (Bergel), müßte sich dann auch eine Erhöhung der lipolytischen Fähigkeit des Blutserums nachweisen lassen.

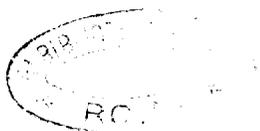
c) Schon früh hat man sich ferner die Frage vorgelegt, ob die flüchtigen Leucocytenschwankungen nicht auf eine ungleiche Verteilung innerhalb der Blutbahn zurückzuführen seien. So vertrat Schulz die Anschauung, daß diese Leucocytenvariationen nicht durch vermehrte Zellneubildung bzw. Zellzerfall zustande kämen, sondern durch ungleiche Verteilung, daß also periphere Leucocytose mit zentraler Leucopenie und periphere Leucopenie mit zentraler Leucocytose einhergehe. Von elementarer Bedeutung für alle experimentellen, hämatologischen Unter-

suchungen und klinischen Betrachtungen ist jedenfalls die durch Schulz aufgeworfene Frage, ob normalerweise in dem ungeheuer verzweigten Gefäßgebiet (Arterien — Kapillaren — Venen) das Blut überall den gleichen Leucocytengehalt aufweist.

Die bisherigen Untersuchungen geben über diese wichtige Frage noch ungenügend Auskunft, weil die Autoren nur die Leucocytengesamtzahl berücksichtigten. Für die uns interessierenden Lymphocytenvariationen müßte speziell das Verhalten des Lymphocytengehalts im ganzen Gefäßbaum geprüft werden, daneben dann das Verhalten der anderen Leucocytenarten und, wenn möglich, auch das der Erythrocyten.

Die Gesamtleucocytenverteilung im Kreislauf wurde besonders von Goldscheider und Jakob, von Becker und von Schwenkenbacher u. Siegel untersucht. Goldscheider und Jakob fanden in 11 Tierversuchen ein konstantes Verhalten, indem in allen Zuständen sowohl bei den normalen, wie bei den artefiziell geänderten (bei Leucopenie und Leucocytose), stets in den peripheren Gefäßen eine größere Anzahl von Leucocyten vorhanden ist als in den zentralen, großen Gefäßen. Auch Römer und Rieder sollen den peripheren Reichtum an Leucocyten schon konstatiert haben (zit. Goldscheider). Becker verglich den Leucocytengehalt des Kapillarbluts aus einer Fingerbeere mit dem Blut aus der vena mediana und fand eine annähernd gleich große Leucocytenzahl. Schwenkenbacher und Siegel folgerten aus systematischen Tierversuchen, daß normalerweise in allen Gefäßbezirken eine annähernd gleiche Anzahl von Leucocyten vorhanden ist, wenn man dabei in Rücksicht ziehe, wie außerordentlich labil und variabel diese Größe überhaupt sei. Erwähnt mag in diesem Zusammenhange auch sein, daß Ellermann und Erlandsen im ersten Blutstropfen immer einen höheren Leucocytengehalt fanden, was mehr dem Befunde von Goldscheider und Jakob entsprechen würde.

Nach diesen Untersuchungen darf die Schulzsche Theorie verworfen werden. Es handelt sich um keinen Gegensatz zwischen zentralem und peripherem Gefäßgebiet; dagegen scheint das Kapillarblut tatsächlich bisweilen einen anderen Leucocytengehalt zu haben als das Blut größerer Gefäße (Goldscheider und Jakob). Weitere Forschungen müßten auch das Kapillarblut der vor äußeren Einflüssen mehr geschützten inneren Organe zum Vergleich heranziehen. Um eine ungleichmäßige Lymphocytenverteilung im



Gefäßbaum als Ursache für die Lymphocytenvariationen ausschließen zu können, wäre vor allem das entsprechende Verhalten der Lymphocyten unter normalen und künstlich geänderten Bedingungen zu prüfen.

d) Daß die Kapillaren unter gewissen Bedingungen eine besondere Rolle spielen, wenn auch vielleicht nicht eine ausschlaggebende, geht aus den Untersuchungen Beckers über den Einfluß kalter Duschen und kalter Bäder auf den Leucocytengehalt des Kapillarbluts aus einer Fingerbeere und denjenigen von Blut aus der vena mediana hervor.

Er fand nämlich nach 4 Min. langer kalter Dusche auf die ganze Körperoberfläche in dem Kapillarblut die Leucocyten bedeutend vermehrt, im Venenblut im allgemeinen unverändert oder leicht vermindert. Becker bezieht die Leucocytenvermehrung in den peripheren Kapillaren auf eine Zurückhaltung von weißen Blutkörperchen; er erinnert an die Cohnheimsche Randschichtenbildung und sieht in dem Verhalten eine spezifische Kältewirkung.

Ohne auf die anderweitigen Untersuchungen über das Verhalten des Leucocytengehalts der Kapillaren bei thermischen Einflüssen näher einzugehen, seien hier nur diejenigen vasomotorischen (Grawitz) Faktoren genannt, denen ursächliche Bedeutung für die Leucocytenchwankungen nach thermischen Reizen beigemessen wurde: Plasmaaustritt und Plasmaeintritt (Grawitz), Kapillarweite (Cohnstein und Zuntz), Blutdruck und Strömungsgeschwindigkeit (Breitenstein, Winternitz, Decastello) und mechanische Retention (Becker). Wie groß die Rolle ist, die diese mechanischen Faktoren hierbei spielen, ist nach den bisherigen Untersuchungen noch nicht zu erkennen. Da alle diese Autoren versäumten, den prozentuellen Leucocytenanteil zu bestimmen, gibt über die spezielle Beeinflussung der Lymphocyten nur die Arbeit von Schnütgen Auskunft (Schnütgen beobachtete nach warmem Bad Lymphocytenabnahme, nach kaltem Bad Zunahme der Lymphocyten).

Würden nun weitere exakte Untersuchungen ergeben, daß normalerweise der Gehalt an Lymphocyten im Kapillarblut der gleiche ist wie im arteriellen und venösen Blut, und daß bei Schwankungen des Lymphocytengehalts diese im ganzen Gefäßbaum annähernd gleichmäßig verlaufen, so müßte auch eine un-

gleichmäßige Lymphocytenverteilung im Gefäßbaum als Ursache für die Lymphocytenchwankungen des peripheren Bluts ausgeschlossen werden.

e) Dann bliebe zur Erklärung der Lymphocytenvariationen nur die Annahme einer Mobilisation (Le Sourd und Pagnier) von (irgendwo) seßhaften Lymphocyten übrig (Lymphocytose) und einer Deposition von zirkulierenden Zellen an passenden Orten (Lymphocytensturz, Lymphocytopenie) andererseits.

Theoretisch bestehen zwei Möglichkeiten für die Art des Eintritts sessiler Lymphocyten in die Blutbahn: entweder passiv durch mechanische Einschwemmung oder aktiv durch ihre eigene Bewegungsfähigkeit. So lange man mit Virchow und Ehrlich ihnen die Fähigkeit der aktiven Bewegung absprach, konnte man nur an eine mechanische Einschwemmung denken. Seitdem neuere Untersuchungen aber zeigten, daß auch die Lymphocyten aktive Beweglichkeit besitzen, hat man auch mit einem aktiven Eindringen in die Zirkulation zu rechnen. In Wirklichkeit dürften beide Faktoren mitsprechen. Die Fähigkeit, sein Protoplasma willkürlich zu verschieben, muß es dem Lymphocyten auch ermöglichen, an geeigneten Orten sich festzuklammern, dort für eine gewisse Zeit seßhaft zu werden, mag dies nun an den Endothelien von gewissen Kapillaren (Knöpfelmacher, Le Sourd u. Pagnier), in den Lücken des lockeren Bindegewebes (Ribbert) oder in den Filtern des lymphatischen Gewebes oder des Knochenmarks (Fraenkel und Hochstetter) oder in Lymphspalten sein. Ändert sich der Zustand seiner Umgebung, sei es in statischer Hinsicht durch Änderung des Gewebsdrucks, Blutdrucks usw., sei es in chemischer durch die Passage ihn irritierender chemischer Stoffe, so verläßt er seine Stätte und überläßt sich als aktiver Schwimmer der Strömung (des Blutes oder der Lymphe), erscheint im zirkulierenden Blut und kann dort nun wahrgenommen werden.

Hat sich der frühere statische Zustand wieder hergestellt, oder sind die chemischen Stoffe eliminiert oder neutralisiert, sei es durch die Bindung durch die im Blutserum vorhandenen Eiweißkörper und Lipide, sei es durch Aufnahme durch die einzelnen Leucocytenarten, so wird der mobilisierte Lymphocyt wieder seßhaft. (Deposition — Biedl und Decastello.) Die normalerweise im Blut zirkulierende Lymphocytenmenge dürfte

somit nur einen Bruchteil der funktionstüchtigen und reifen Lymphocyten darstellen, ein anderer Teil der Lymphocyten wäre ansässig, würde „an Ort und Stelle wirken“, um erst gegebenenfalls im zirkulierenden Blut zu erscheinen und sich später wieder niederzulassen nach vollbrachter Arbeit (Askanazy). Knöpfelmacher verglich diese Leucocyten-deposition vom biologischen Gesichtspunkt aus mit einer Symbiose der weißen Blutkörperchen mit Zellen verschiedener Organe in den Kapillaren. Daß ein Teil der funktionstüchtigen Lymphocyten beständig im zirkulierenden Blute anwesend ist, ist damit zu erklären, daß sie dort, wie die anderen Leucocytenarten, immer gewisse Schutzdienste zu leisten haben, dort aber ferner ständig an der Regulierung des intravasculären Stoffwechsels (Zellabbauprodukte, zirkulierende Nährstoffe) Anteil haben (Türk).

2. Um Mobilisierung seßhafter Lymphocyten und um Deposition von zirkulierenden Lymphocyten handelt es sich wohl auch beim Zustandekommen der Verdauungslymphocytose und deren Verschwinden. Keuthe hat den Einfluß der Nahrung auf das Blutbild untersucht. Er fand am Hund bei Kohlehydrat-ernährung eine auffallende Zunahme der Lymphocyten, die längere Zeit nachzuweisen war; auch bei Menschen rief eine reine Kohlehydratnahrung eine absolute Vermehrung der Lymphocyten, z. B. von 1880 auf 3150 hervor. Rosenthal und Grüneberg fanden an Ratten eine Lymphocytenvermehrung bei Fett und Kohlehydratnahrung. Brasch stellte an hungernden Kaninchen eine Verdauungslymphocytose nach Darreichung von Fett und Kohlehydraten, auch nach Zufuhr von Nukleinsäure und Eiweißstoffen fest; dabei waren auch die anderen Leucocytenarten mehr oder weniger vermehrt.

Sind die Lymphocytosen im Anschluß an willkürliche und unwillkürliche Muskelkontraktionen mehr durch mechanische Faktoren zustande gekommen, so ist die Verdauungslymphocytose mehr auf chemische Reize zurückzuführen. Die nach Passage der Darmwand in großer Menge in den Blutkreislauf eingeführten Nahrungsstoffe verändern offenbar die mittlere Konzentration der Serumbestandteile und veranlassen sessile Lymphocyten zu ihrer intravasculären Regulierungsarbeit, vielleicht zu einer von einigen Autoren vermuteten Art Assimilations-tätigkeit (Grawitz). Nach den Untersuchungen von Brasch (Ka-

ninchen-Ohrvenenblut) ist die Verdauungslymphocytose besonders 2—5 Stunden nach der Mahlzeit am ausgeprägtesten, und zwar zeigt die Lymphocytenzahl mehrfache Werte gegenüber der Norm. Auch diese Lymphocytose muß als eine scheinbare angesehen werden, da sie weder durch vermehrte Zellneubildung und deren Ausfuhr zustande kommt, noch durch Lymphocytolyse schließlic wieder verschwindet. Daß durch die erwähnten Nahrungsstoffe auf die lymphocytenbildenden Gewebe auch ein Reiz zur Zellneubildung ausgeübt wird, braucht deshalb nicht in Abrede gestellt werden, um so weniger, als Hofmeister während der Verdauung tatsächlich zahlreiche Kernteilungsfiguren in den Lymphapparaten des Darms nachweisen konnte.

Im Anschluß an die Verdauungslymphocytose soll auch auf die zahlreiche Lymphocyten enthaltende *L y m p h e* des *D u c t u s t h o r a c i c u s* hingewiesen werden. Welche Bedeutung haben die in der Lymphe des Ductus thoracicus (bei Tieren experimentell gefundenen, bei Menschen mit Ductusfisteln zufällig zur Beobachtung gelangten) vorkommenden Lymphocyten? Sind es, wie Virchow annahm, junge Zellen, die aus sessilen Zellen der Lymphdrüsen hervorgegangen und auf dem Wege in die Zirkulation durch die vena subclavia sind, oder sind es reife Zellen, die bereits mobil waren, schon längere Zeit sich in der Zirkulation aufgehalten haben und nur zu besonderen Zwecken (Verdauung!) die Lymphapparate der inneren Organe, speziell des Darms und später den Ductus thoracicus passieren?

Die Zellen der Lymphe sind fast ausschließlich kleine Lymphocyten (Crescenti-Fistel des Ductus thoracicus); auch beim Hund und beim Kaninchen; außer diesen kommen nach den Autoren darin nur noch wenige große mononukleäre Leucocyten und eosinophile Leucocyten vor. Virchows Annahme scheint also wohl begründet zu sein, um so mehr, als Autoren (Davis und Carlson) durch ihre Untersuchungen zu dem Ergebnis gelangt sind, daß durch den Ductus thoracicus und die Halslymphkanäle genügend Lymphocyten ins Blut gebracht würden, um den Lymphocytenbestand des Blutes zu ermöglichen. Andererseits schlossen eine Anzahl Autoren aus ihren Experimenten, daß die Lymphgänge nicht die einzigen Wege für die Lymphocyten sein können, um in die Zirkulation zu gelangen; daß vielmehr auch ein direkter Uebertritt von Lymphocyten innerhalb der Lymphdrüsen

in die Blutbahn stattfindet. (Schuhmacher, Biedl, Pohl, Ribbert, Köppe, cit. nach Biedl und Decastello.)

Experimentell erhärtet wurde diese Auffassung durch Versuche von Biedl und Decastello. Sie konnten weder durch Anlegen einer Fistel des Ductus thoracicus, noch durch Unterbindung des Ductus (auch nicht nach vorheriger Milzexstirpation) die Lymphocyten zum Verschwinden aus dem Blut bringen, wenn sich auch im Blut eine deutliche Lymphocytopenie kundgab. Nach 2—3 Tagen war aber schon wieder die Lymphocytenausgangszahl erreicht, manchmal sogar übertroffen.

Biedl und Decastello legten sich ferner die Frage vor, ob denn die großen Mengen von Lymphocyten, die ins Blut durch die Lymphe eingeschwemmt werden (2—7000 Zellen in 1 cmm), dort auch bleiben; sie nahmen an, daß diese aus dem Blut wieder rasch entfernt würden, sei es durch Zufall, durch Umbildung in andere Zellformen oder durch „D e p o s i t i o n in Organen“.

a) Daß die Zellausfuhr aus dem Ductus thoracicus für das Zustandekommen einer flüchtigen Lymphocytose von einer gewissen Bedeutung ist, hat Rous experimentell gezeigt. Er untersuchte nach Anlegung einer Fistel des Ductus die ausfließende Lymphmenge und deren Zellgehalt beim ruhenden und beim arbeitenden Hund. Während 35 Min. dauernder, stetiger Muskel-tätigkeit strömten z. B. in einem Fall 48 ccm Lymphe mit einem durchschnittlichen Zellgehalt von 5100 pro cmm aus, während in den vorhergehenden 35 Min., in denen sich das Tier ruhig verhalten hatte, nur 21 cmm Lymphe mit einem Zellgehalt von 3100 pro cmm entleert wurden. Es wurden also während der anstrengenden Arbeit 2 mal so viel Lymphe und beinahe 4 mal so viele weiße Blutkörperchen (90% davon: kleine Lymphocyten) ausgeführt als in der Ruhe. Unmittelbar nach dem Aufhören der Muskelarbeit fiel die absolute Zellausfuhr sehr stark und war während der nächsten 50 Min. recht gering. Einfache rechnerische Ueberlegung ergibt aber, daß selbst diese bedeutende Steigerung der Zellausfuhr beim arbeitenden Hund keineswegs die von Grawitz und neuerdings von Heß und Seydewitz am Menschen bezw. am Säugling bei körperlicher Anstrengung schon nach 3 bezw. 10 Minuten! beobachtete Lymphocytenverdoppelung zu erklären imstande ist. In dem obigen Fall wurden in 35 Min. 48 ccm Lymphe mit einem Zellgehalt von

5100 cmm entleert; wird das zirkulierende Blut auf 3 l berechnet (großer Hund), so ergibt die Beimengung von 48 ccm Lymphe zu 5100 Lymphocyten pro cmm erst eine absolute Lymphocytensteigerung von:

$$\frac{30\ 600}{381} = \text{etwa } 80 \text{ Lymphocyten pro cmm Blut,}$$

nach 35 Min. Arbeit!

Als Quelle für die vermehrte Lymphocytenausfuhr sieht auch Rous die Lymphdrüsen und die anderen Zentren der Lymphocytenbildung an. Das Fallen der Zellausfuhr nach Aufhören der Arbeit läßt ihn vermuten, daß dann die Lymphdrüsen des Hauptteils der disponiblen Lymphocyten beraubt seien und der verlangsamte Lymphstrom ungenügend wäre, mit sich alle noch vorhandenen Zellen auszuschwemmen.

b) Da Starling gefunden hatte, daß intravenöse Injektion von Glukose den Lymphfluß aus allen Quellgebieten vergrößert, untersuchte Rous auch die Wirkung der Injektion von Glukose auf die Zellausfuhr aus dem Ductus. Er fand nach Injektion von 52 g Glukose in 80 ccm destilliertem Wasser in die linke vena subclavia eine ähnliche Zellausfuhr aus dem Ductus wie nach anstrengender Arbeit. In einem Experiment wurden $3\frac{1}{2}$ mal so viel Leucocyten und $5\frac{1}{2}$ mal so viel Lymphe entleert (nach der Einverleibung der Glukoselösung) in einer halben Stunde als in der vorhergehenden halben Stunde.

Die vergrößerte Zellausfuhr führt er in beiden Fällen auf einen erhöhten Blutdruck zurück. Der vergrößerte Lymphstrom setze diejenigen Zellen in Bewegung, die sich in Gefäßen niedergelassen haben und reinige die Drüsen von reifen Zellen.

3. Welch variable Größe der Blutgehalt an weißen Blutkörperchen ist, zeigt auch die Blutbildverschiebung zur Lymphocytose infolge länger dauernder Körperruhe.

Fulpius hat am Menschen den Einfluß des Schlafes auf das leucocytäre Blutbild untersucht. Er fand während des Schlafes und auch noch unmittelbar nach dem Erwachen eine vollständige Inversion der prozentuellen Beteiligung der verschiedenen Leucocytenarten am Leucocytengehalt des peripheren Bluts.

Ein 17jähriges Mädchen z. B. wies in der während des Schlafes um 5h 40 morgens entnommenen Blutprobe einen Leucocytengehalt von 6500 auf mit 30%! polynukleären neutrophilen, 6,5% großen Mononukleären und 61%! Lymphocyten. In einer 5

Stunden später entnommenen Blutprobe (das Mädchen war um 7h aufgestanden und hatte sich einige Stunden mit leichter Arbeit beschäftigt) war der prozentuelle Lymphocytenwert nur noch 25%! bei 6700 Gesamtleucocytengehalt. Die absolute Zahl der Lymphocyten betrug mithin in der Blutprobe während des Schlafes 3965, in der späteren Probe nur noch 1675, eine Zahl, die durchaus der Norm entspricht. Fulpius führt dieses merkwürdige Verhalten der Leucocyten, im speziellen der Lymphocyten, auf eine ungleichmäßige Verteilung im Gefäßbaum zurück. Ob diese zustande kommt durch Verlangsamung des Kreislaufs, durch eine Aenderung der Lymphströmung oder eine Aenderung der Weite der oberflächlichen Gefäße, besonders der Kapillaren, läßt er dahingestellt. Jedenfalls hält auch er weder Zellzerfall, noch Zellneubildung für ursächliche Faktoren für diese Leucocytenvariationen.

4. Eine Lymphocytose fanden ferner Solis — Cohn — Strickler nach Bierscher Stauung bei Tuberkulösen. Die gleiche Beobachtung machten am Kaninchen, wie an gesunden Menschen auch Webb, Williams und Basinger. Leider kann aus den kurzen Referaten in den Fol. haematolog. nicht deutlich ersehen werden, ob es sich dabei um eine lokale Erscheinung in dem gestauten Bezirk oder um eine allgemeine Lymphocytose im ganzen Kreislauf handelt.

5. Erwähnt sei schließlich noch, daß auch nach direkter Sonnenbestrahlung von durchschnittlich 1 Stunde eine starke prozentuelle und absolute Vermehrung der Lymphocyten von Aschenheim beobachtet wurde.

6. Um eine scheinbare Lymphocytose, um eine flüchtige, handelt es sich auch bei der, die nach Inhalation gewisser Stoffe auftritt. Nach Bertelli, Falta und Schweeger ruft Inhalation von Aether bei längerer Dauer Lymphocytose hervor. Nach Pohl erzeugt Einatmung von Riechstoffen der Früchte und Gewürze in kurzer Zeit Leucocytose (Lymphocytose?). Hotz untersuchte den Einfluß der Jodinhalaion aufs Blutbild. Er fand nach dreistündiger Inhalation beim Hund eine Leucocytenvermehrung von 24 000 vorher auf 53 000 nachher. Die Lymphocyten stiegen bis zum 6. Tage auf 79%, absolut von 2300 auf 18800! Am 12. Tage wieder normale Werte.

Die Lymphocytenzahl des peripheren Bluts ist nach obiger Zusammenstellung mithin als eine recht variable, schon durch physiologische Faktoren stark beeinflussbare Größe anzusehen. Biologische Erwägung zwingt zur Annahme, daß diese leicht erzeugbaren und wiederholbaren Lymphocytenchwankungen nicht durch Zellzerfall und Zellneubildung, sondern vielmehr teils durch vasomotorische Einflüsse wie Blutdruck, Kapillarweite, Strömungsgeschwindigkeit, Lymphbewegung, teils durch irritative Mobilisation sessiler Lymphocyten bezw. durch die Deposition mobiler Lymphocyten zustande kommen.

* * *

d. Die toxischen, experimentellen Lymphocytosen

Experimentelle Lymphocytosen werden durch Einverleibung giftig wirkender Substanzen erzeugt. Die injizierten Substanzen schädigen diejenigen Zellen des Organismus, mit denen sie in Beziehung treten; diese Alterationen rufen nun im Organismus eine Reihe von Aenderungen seines physiologischen Bedingungen angepaßten Gleichgewichtszustandes hervor, die Reaktion auf die erlittenen Schädigungen. So ändert sich gleich nach Injektion die Tätigkeit der Respirations- und Zirkulationsorgane, der Drüsen usw. Es liegt nahe, auch die auftretende Lymphocytose als eine solche zweckmäßige Reaktionserscheinung auf chemisch-toxische Irritation, als sekundäres, symptomatisches Phänomen (Askanaazy, Naegeli, Bergel) anzusehen, als eine Abwehrmaßregel des Organismus, die zur Zerstörung der Noxe dient (Pappenheim, Pröscher). Loele sieht in der Lymphocytose eine Ueberproduktion anionischer Colloide, zur Kompensation eines kationischen Toxins.

Der Befund einer Lymphocytose wurde nach Injektionen folgender Stoffe erhoben:

Pilocarpin, Jodkali, Muscarin, Bariumchlorid, Adrenalin, colloidales Silber (Etienne), zimmtsaurer Natron (Charteris F. h.), Jodoform (Sohlis-Cohn-Strickler), Quecksilber, Thiosinamin (Raspini F. h.), Kreosot, Ovolezithin (Ciconardi), Cholin (Lichtenberg), Schilddrüsenpreßsaft (Kocher), Basedowstrumapreßsaft, Thymuspreßsaft, Tuberculin, Pockenvakzine, Pituitrinum infundib.

Gründlich erforscht ist aber nur die Wirkung von Pilocarpin und Jod auf das Blutbild. Bei den anderen Stoffen ist der Rat Goldscheiders und Jakobs, erst auf Grund zahlreicher und nicht zu selten angestellter Zählungen Schlüsse zu ziehen und die Leucocytenveränderungen vorsichtig zu beurteilen, nicht genügend beachtet worden.

Im Folgenden seien die wesentlichsten Ergebnisse der bisher veröffentlichten Arbeiten über experimentelle Lymphocytose chronologisch kurz zusammengestellt.

1. Waldstein gab einer Patientin 8 g Jodkali pro die und fand, daß die Lymphocytenzahl ums Doppelte stieg.

Kaninchen spritzte er wochenlang jeden 3. Tag 2 mg Pilocarpin subkutan ein. Er erzielte damit eine Leucocytenformel von 900 polynukleären zu 4000 mononukleären Zellen.

Beim Menschen habe das Pilocarpin ebenfalls einen stimulierenden Einfluß auf das lymphatische Gewebe.

2. Harvey gab Kaninchen 0,001 g Pilocarpin pro Kilo Körpergewicht intravenös, Katzen 0,005 mg Pilocarpin.

Er untersuchte das Blut vor den Injektionen und 10 Minuten nach diesen; er stellte nach dieser Zeit eine absolute, „wirkliche“ Lymphocytose fest. Den gleichen Befund erhob er nach Injektion von Muscarin, Bariumchlorid und Adrenalin.

Diese Lymphocytosen sollen nach ihm durch Kontraktionen der glatten Muskeln der Milz und der Lymphdrüsen zustande kommen; er will auch deutliche Milzkontraktionen beobachtet haben. Kaninchen, die vorher 0,001 mg Atropin erhalten hatten, sollen auf Pilocarpininjektion keine Lymphocytose mehr gezeigt haben.

3. Gasis machte die ersten exakteren Untersuchungen über das Verhalten der Lymphocyten nach Pilocarpineinspritzung.

Als Versuchstiere benützte er Kaninchen.

Er fand nach Injektion von 2 mg Pilocarpin subkutan nach 2 Stunden den Höhepunkt der Lymphocytose; nach mehreren Injektionen kehre sich die Leucocytenrelation um, so daß die Lymphocyten etwa 80 Prozent ausmachten. 10 Min. nach intravenöser Injektion von 4 mg Pilocarpin konstatierte er ein rapides Absinken der Leucocytenzahl (Leucopenie), nach 20—30 Min.

ein Ansteigen, das fast nur durch Lymphocytenzunahme bedingt war.

In einem Falle fand er die Lymphocytenchwankungen folgendermaßen:

Zeit nach der Einspritzung von 4 mg Pilocarpin.

vor 5 Min.	nach 10 Min.	30 Min.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	6 Std.	am näch- sten Tag
2905	2145! x Lympho- cytopenie	3900	7770	8729! x maxim. Lymphocy- tose	7280	6930	6045	2775

4. Rous hält die Versuche Harveys für beweisend dafür, daß die Lymphocytose nach kleinen Pilocarpinmengen eine Folge von Kontraktionen der glatten Muskeln der Lymphdrüsen und der Milz sei, und glaubt mit Harvey nicht, daß chemotaktische Einflüsse bei diesen Lymphocytenzahlschwankungen eine Rolle spielen. Er stellte eine Reihe von Untersuchungen an großen Hunden an über den Einfluß von Pilocarpin auf die Ausfuhr von Zellen, insbesondere von Lymphocyten, aus dem Ductus thoracicus, indem er aus angelegten Fisteln des Ductus die Lymphe auffing und die Formelemente wiederholt zählte. Er gibt an, daß infolge von Pilocarpin viel mehr Lymphocyten aus dem Ductus thoracicus ausgeführt werden. Die Wirkung des Pilocarpins hänge wahrscheinlich von mehreren Faktoren ab:

- a) Vergrößerung des Lymphflusses,
- b) von der auftretenden Dyspnoe, deren pumpende Wirkung auf die großen Lymphgefäße deren Inhalt in Bewegung halte (Starling) und so Zellanhäufung verhindere,
- c) von Kontraktion glatter Muskeln.

Harveys Angabe, daß Atropin, vor der Injektion von Pilocarpin gegeben, die Lymphocytose nicht zustande kommen lasse, veranlaßte Rous, auch an der Zellausfuhr aus dem Ductus thoracicus die kombinierte Wirkung von Atropin und später Pilocarpin zu untersuchen. Er fand nun in diesem Falle immer herabgesetzte Lymphmenge und verminderte Zellausfuhr gegenüber der Norm, so daß das Ausbleiben der Lymphocytose erklärlich war. Eine Stimulation der Lymphdrüsen zu produktiver Tätigkeit könne

nicht verantwortlich sein, da ja die vergrößerte Zellausfuhr sofort beginnt nach der Injektion; dagegen gibt er zu, daß außer den von ihm angeführten Faktoren noch ein „unbestimmtes Element“ mitwirke.

5. Skorczewski und Wasserberg fanden am Menschen nach subkutaner Injektion von $\frac{1}{4}$ ccm 0,1 Prozent Adrenalins 2 Stunden nachher eine geringe Lymphocytenabnahme; nach Atropin (0,00025 und 0,0008) ebenfalls eine Abnahme der Lymphocyten;

nach Pilocarpininjektionen unverändertes Leucocytenverhältnis.

Beim Meerschweinchen beobachteten sie nach Pilocarpin-einverleibung regelmäßig eine Lymphocytose, bereits 20 Minuten nach der Injektion. Sie nehmen chemotaktische Reize auf die Blutbildungsorgane an.

6. Bertelli, Falta und Schweeger haben in einer größeren Arbeit über Chemotaxis einige schöne Versuche veröffentlicht.

Ein Pilocarpinversuch am Hund sei gekürzt wiedergegeben:

Injektion von 10 mg Pilocarpin subkutan.

	Neutrophile Leucocyten	Lymphocyten und mononukleäre L.
Vor der Injektion	13217	1721
Nach 1 Stunde	17577	26721
„ $2\frac{1}{2}$ Stunden	22179	2314
„ 7 „	26878!	2036
„ 30 „	12748	902

Die obigen Zahlen zeigen, daß das Pilocarpin nach 1 Stunde eine stärkere Lymphocytose, nach 7 Stunden eine neutrophile Leucocytose erzeugte; nach 30 Stunden waren die neutrophilen L. wieder zur Norm zurückgekehrt.

Nach Atropin fanden sie ungleiche Wirkung.

Nach Pituitrinum infundibulare stellten sie nach 1 Stunde das Bestehen einer Neutropenie mit starker Lymphocytose (von 2701 vor der Injektion auf 6550 gestiegen) fest; auch die Erythrocytenzahlen zeigten eine starke Vergrößerung.

Nach *Cholinum hydrochlor.* 0,5 g intravenös trat nach 10 Minuten bis $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion eine mäßige Lymphocytenvermehrung auf.

Auch diese posttoxischen Lymphocytosen dürften am einfachsten durch die Annahme einer Mobilisation gewisser, sessil gewordener Lymphocyten zu erklären sein; die Abnahme der Lymphocytenzahl dagegen müßte auf ein Wiedereßeßhaftwerden gewisser Zellen zurückgeführt werden. Jedenfalls sind nach Obigem eine ganze Reihe von Faktoren mitbeteiligt an dem Zustandekommen der Lymphocytenvariationen, deren Bedeutung erst weitere exakte Untersuchungen feststellen müssen.



Zusammenfassung.

Die Sichtung der bisherigen Veröffentlichungen über die Variationen der Lymphocyten ergibt, daß man die Lymphocytosen in physiologische, in chronische pathologische und in flüchtige scheinbare einteilen muß.

Zu den physiologischen Lymphocytosen gehört die Lymphocytose des Säuglings- und früheren Kindesalters, der Frauen in der Schwangerschaft- und Laktationsperiode, des Greisenalters, in den Tropen und in Höhenlagen.

Chronische Lymphocytosen treten im Gefolge von zahlreichen Infektionen und Stoffwechselstörungen, mangelhafter Funktion gewisser Drüsen mit innerer Sekretion, von chronischen exogenen Intoxikationen und nach gewissen chirurgischen Eingriffen auf.

Flüchtige Lymphocytosen wurden beobachtet nach Arbeit, Märschen, gymnastischen Spielen, bei epileptischen Anfällen, Erstickungskrämpfen, beim Schreien von Säuglingen, nach kaltem Bad, bei der Verdauung, während des Schlafes, nach Bierscher Stauung, nach Sonnenbestrahlung und Inhalation gewisser Stoffe.

Auch die sogenannten experimentellen Lymphocytosen durch Intoxikation sind zu den flüchtigen, scheinbaren Lymphocytosen zu rechnen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Goldscheider, Direktor der K. Universitäts-Poliklinik zu Berlin, für die Ueberlassung des interessanten Themas zu danken, Herrn Dr. Walterhöfer, Assistent der Poliklinik, für seine Ratschläge. Herrn Prof. Dr. Jamin, Direktor der Poliklinik zu Erlangen, danke ich für seine Bereitwilligkeit, das Referat zu übernehmen, auch an dieser Stelle.



Literatur.

- Aschenheim, Sonnenbestrahlung. Berl. klin. Wo. 1913.
- Aschenheim u. Tomono, Pilocarpineinwirkung auf das Blut. Monatsschr. f. Kinderheilk. 10, 1911.
- Askanazy, Der Ursprung und die Schicksale der weißen Blutkörperchen. Münch. med. Wo. 1904.
- Baer und Engelmann, Blut und Hochgebirge, D. Archiv f. klin. Med. 1913.
- Bartel, Lymphocyten u. Tuberkelbazillen, Wiener klin. Wo. 1905.
- Becker, Vasomotorische Beeinflussung der Blutzusammensetzung. D. Archiv f. klin. Med. 1901.
- Bergel, Fettsplattendes Ferment in den Lymphocyten, Münch. med. Wo. 1909.
- Bergel, Beziehung der Lymphocyten zur Fettsplaltung, Münch. med. Wo. 1910.
- Bergel, Die klinische Bedeutung der Lymphocytose, Berl. klin. Wo. 1913.
- Bertelli, Falta u. Schweeger, Chemotaxis, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.
- Biedl u. Decastello, Milzexstirpation an Hunden, Pflügers Archiv 1901.
- Borchard, Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 106.
- Brasch, Verdauungsleucocytose, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. X.
- Bushnell, The role of the lymphocyte. The Lancet. 1904.
- v. Calcar, Ueber die physiolog. u. patholog. Bedeutung der weißen Blutkörperchen. Pflügers Archiv 1912.
- Caro, Blutbefund nach Schilddrüsenfütterung, Berl. klin. Wo. 1905.
- Charteris u. Cathcart, Injektion zimmtsauen Natriums, Ref. Fol. haem. 1—5.
- Cicconardi, Sull azione dell ovo-lectine sugli elementi morfologici del sangue. Ref. Fol. haem. 1912.
- Cleland. The role of the lymphocyte. Tr. Path. Soc. London. 1905.
- Deetjen, Bewegungen der Lymphocyten. Archiv f. Physiol. u. Anatomie phys. Abteil. 1906.

- Dirks, Blutbild und Ovarialtätigkeit. Archiv f. Gynäkologie. 97. Bd.
- Downey und Weidenreich, Bildung der Lymphocyten in Lymphdrüsen und Milz. Arch. f. mikrosk. Anatomie 1912.
- Drysdale. The clinical significance of lymphocytosis. The Lancet 1904.
- Ehrlich, Die Anämie. 1907.
- Ehrlich, La leucocytose, C. r. XIIIe Congr. internat. d. méd. Sect. d'Anatom. patholog. Paris 1900.
- Ellermann-Erlandsen, Beitrag zu den physiolog. Schwankungen der Leucocytenzahl. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1910—11.
- Etienne, Leucocytose bei Pneumonie und kolloidales Silber. Arch. de méd. experim. 1911.
- Fraenkel und Hochstetter, Erstickungsleucocytose, Deutsch. med. Wo. XXXVI.
- Fraenkel, Die Resistenz der farblosen Blutkörperchen. Berl. klin. Wo. 1911. No. 42.
- Friedenthal, Die Funktionen der Leucocyten. Biolog. Zentralbl. 1897.
- Frey, Funktionelle Milzdiagnostik mittels Adrenalin. Zeitschr. f. ges. experim. Medizin 1914.
- Fulpius, Variations de la formule leucocytaire pendant le sommeil. Semaine médic. 1911.
- Do Galambos, Ueber das normale Blutbild, Fol. haematol. 1912.
- Gasis, Einwirkung von Röntgenstrahlen auf experim. Lymphocytose. Ther. d. Gegenwart 1907.
- Goldscheider u. Jakob, Leucocytenvariationen, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25. 1894.
- Grawitz, Ueber myogene Leucocytose. Deutsch. med. Wo. 1910.
- Grünberg, Ueber scheinbare Leucocytosen. Diss. Königsberg. 1914.
- Guggenheimer, Ueber Eunuchoiden. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107.
- Harvey, Experimental lymphocytosis. Journal of physiol. London 1906—07.
- Heimann, Innersekret. Funktion der Ovarien u. ihre Beziehungen zur Lymphocytose. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 73.

- Helly, Lympho- und Leucocytosen. *Ergebn. d. allgem. Pathologie.* Lubarsch-Ostertag. 1914.
- Herxheimer, Zur Biologie der Lymphocyten. *Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf.* Münster 1912.
- Heß u. Seyderhelm, Eine bisher unbekannte physiolog. Leucocytose des Säuglings. *Münch. med. Wo.* 1916.
- Hochstetter, Erstickungsleucocytose, *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.* 3. F. XL. 1910.
- Holmgren, Einfluß der weißen Blutkörperchen auf die Viskosität. *Deutsch. med. Wo.* 1913.
- Jagic-Schwarz-Siebenrock, Blutbefunde bei Röntgenologen. *Berl. klin. Wo.* 1911.
- Jolly, La leucocytose, C. r. XIIIe Congr. internat. d. méd. Sect. d'anat. patholog. Paris 1900.
- Keuthe, Funktion der Leucocyten bei verschiedener Ernährung. *Deutsch. med. Wo.* 1907.
- Loele, Zur Theorie der Oxydasefärbung. *Fol. haematol.* 1912.
- Loele, Versuch einer theoret. Deutung der Struktur der Milz. *Fol. haemat.* 1912.
- Moeves, Chron. Lymphocytose als Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1916.
- Pappenheim, Unsere Kenntnisse über die Leucocyten. *Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilkunde.* Bd. VIII.
- Pappenheim, Experimentelle Untersuch. zur Wirkung des Thorium. *Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie.* Bd. 12.
- Peters, Wirkung lokalisierter Röntgenbestrahlung auf das Blutbild. *Fortschr. auf d. Geb. der Röntgenstrahlen.* 1910. Bd. 95.
- Pröscher, Ueber experimentelle basophile Leucocytose. *Fol. haem.* 1909.
- Rabinowitsch, Leucocyten verschiedener Altersstufen. *Arch. d. Kinderheilkunde.* Bd. 59.
- Resch, Lipase und Lymphocyten. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1915.
- Rohde, Epilepsie u. Leucocytose. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 95.
- Rosenbaum, Ueber Lymphocytose im Klimakterium. *Inaug. Diss.* Berlin. 1915.
- Rosenthal, Die feineren Vorgänge beim Ablauf der myogenen Leucocytose. *Fol. haemat.* 1910.

- Rothschild, Einfluß der Jodmedikation auf die Sputumphagozytose. *Deutsch. med. Wo.* 1913.
- Rous, An inquiry into some mechanical factors in the production of lymphocytosis. *Journ. of experim. med. N. Y.* 1908.
- Rous, The effect of Pilocarpine on the output of lymphocytes through the thoracic duct. *Journ. of experim. Med. N. Y.* 1908.
- Schnütgen, Ueber das Verhalten der Blutleucocyten bei Kälteeinwirkung. *Zeitsch. f. klin. Med. Bd. LXIV.*
- Schwenkenbacher u. Siegel, Ueber die Verteilung der Leucocyten in der Blutbahn. *Deutsch. Arch. d. klin. Med.* 1908.
- Skorczewski u. Wasserberg, Vagus- u. Sympathicusreizungen und Blutbild. *Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. X.*
- Sternberg-Marchand, Herkunft und Funktion der Lymphocyten, *Verhandl. d. deutsch. patholog. Gesellschaft Marburg* 1913.
- Stheemann, Histolog. Untersuchungen über die Beziehungen des Fettes zu den Lymphdrüsen. *Zieglers Beiträge zu pathol. Anat. und allg. Pathol. Bd. 48.*
- Strauß, Ueber vorübergehende Lymphocytosen, *Charitéannalen* 23.
- Turin, Blutveränderungen unter dem Einflusse von Schilddrüsen. *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie* 1910.
- Türk, *Klinische Hämatologie. Bd. 2* 1912.
- Waldstein, Lymphocytose nach Jod und Pilocarpin. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1895. Nr. 12.
- Webb, Williams u. Basinger, Artificial lymphocytosis, *Ref. Fol. haem.* 1906.
- Weil, *Experim. Untersuchungen über den Einfluß des Jodoforms und Jods auf das Blutbild. Inaug. Diss. Würzburg* 1913.
- Werner-Lichtenberg, Leucocytose nach Cholininjektionen. *Deutsch. med. Wo.* 1906.
- Zack, *Studien zur Gerinnungslehre, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. 70* 1912/13.
- Bezüglich der übrigen Autoren sei auf die *Folia haematologica*,
- Naegeli, *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik* 1912 und
- Grawitz, *Klinische Pathologie des Blutes* 1911 verwiesen.



Lebenslauf.

Ich, Adam Egerer, bayer. Staatsangehöriger, bin am 14. Aug. 1889 zu Schönbrunn, Bez.-Amt Wunsiedel, als Sohn des Granitwerkbesitzers Erhard Egerer und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Schöffel, geboren.

Absolvierte die Realschule zu Wunsiedel 1906, die Oberrealschule zu Nürnberg 1909. Studierte an den Universitäten München 1 Semester, Erlangen 3 Semester, Berlin 7 Semester Medizin. Beim 1. bayer. Inf.-Regt. König zu München diente ich vom 1. Oktober 1909 bis 1. April 1910 mein Halbjahr mit der Waffe.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Mai 1912 an der Berliner Universität, wo ich auch meine fünf Klinischen Semester zubrachte.

Mit Kriegsausbruch wurde ich als Feldunterarzt dem Reserve-Lazarett zu Bayreuth zugeteilt, später dem Reserve-Lazarett Erlangen. Im Juli 1916 kam ich ins Feld und geriet am 15. September 1916 in englische Gefangenschaft, aus der ich Mitte Januar 1918 ausgetauscht wurde.

Am 7. Mai 1918 bestand ich an der Universität zu Erlangen die ärztliche Prüfung.

1248

