(Aus dem physiologischen Laboratorium der Universität Odessa.)

Das Knochenmark als Bildungsort der weissen Blutkörperchen.

Von

Prof. **Br. Werigo** und Cand. **L. Jegunow.**

Mit einer Einleitung von Prof. **Br. Werigo.**

(Mit 12 Textfiguren.)

Einleitung.

Die vorliegende Arbeit ist aus einer Reihe meiner früheren Untersuchungen hervorgegangen. Da die Resultate dieser Untersuchungen bis jetzt nur in französischer resp. russischer Sprache veröffentlicht sind, so halte ich es für nöthig, hier einige der von mir früher gefundenen Thatsachen, sofern dieselben eine unmittelbare Beziehung zu dem Gegenstande der vorliegenden Abhandlung haben, kurz zu besprechen.

Im Jahre 1892 habe ich bei den an Kaninchen angestellten Versuchen gefunden, dass die intravenöse Einspritzung verschiedenartigster bakterieller Culturen, sowohl lebendiger als abgetödteter, eine unmittelbar und sehr rasch darauf folgende Verminderung der Leukocytenzahl im Blute bedingt (Les globules blancs comme protecteurs du sang. Annales de l'Institut Pasteur, 1892). Diese Erscheinung ist so scharf ausgeprägt, dass die Leukocyten nach Verlauf einiger Minuten nach der Einspritzung auf einen kleinen Bruchtheil ($\frac{1}{5}$, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$ und sogar weniger) ihrer ursprünglichen, unmittelbar vor der Einspritzung beobachteten Zahl reducirt werden. Es ist dabei zu bemerken, dass die Verminderung der Leukocytenzahl im Blute sich vorzugsweise auf die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten bezieht, welche aus dem Blute fast vollständig verschwinden können; etwas weniger wird die Zahl der grossen ein-

kernigen Leukocyten durch die Einspritzung beeinflusst, während die Zahl der Lymphocyten entweder unverändert bleibt oder nur eine verhältnissmässig kleine Verminderung erleidet. Dasselbe habe ich auch bei der intra. enösen Einspritzung verschiedener im Wasser aufgeschwemmter unlöslicher Pulver (Carmin, chinesische Tusche) beobachtet. Da es mir damals nicht gelungen war, etwas Derartiges bei der in einem Versuche ausgeführten intravenösen Einspritzung der von Bakterien (*Bacillus pyocyaneus*) abfiltrirten Culturflüssigkeit zu erzielen, so habe ich den Satz aufgestellt, dass das Verschwinden der weissen Blutkörperchen aus dem Blute im Allgemeinen nur bei der Einführung in die Blutbahn feiner fester Theilchen, gleichviel welchen Ursprungs, stattfindet. Ich habe nämlich gesagt: „Pour provoquer la disparition des globules blancs il est nécessaire et suffisant que le liquide injecté contienne en suspension des particules insolubles quelconques.“ Die fast zu derselben Zeit erschienene Arbeit von Löwit¹⁾, sowie die von Medwedeff²⁾ ausgeführte Untersuchung haben diesen Satz erweitert. Die erwähnten Autoren haben nämlich gezeigt, dass die intravenöse Einspritzung vieler (aber nicht aller, wie es speciell Medwedeff gezeigt hat) gelöster Stoffe dieselbe Wirkung auf die Zahl der Leukocyten im Blute ausübt.

Ich habe weiter durch mikroskopische Untersuchung der Organe getödteter Thiere gezeigt, dass die aus dem Blute verschwundenen Leukocyten in den von mir untersuchten Fällen (bei der Einspritzung von Anthraxculturen und der unlöslichen Pulver) in den Organen, und zwar in den Lungen, in der Leber und in der Milz, zu finden sind. In denselben Organen finden wir auch die eingespritzten Bakterien, welche, wie schon längst bekannt war, ebenso rasch aus dem Blute verschwinden. Die weissen Blutkörperchen, welche die capillaren Gefässe der erwähnten Organe mehr oder weniger stark ausfüllen, stehen hier in den nächsten Beziehungen zu den Bakterien, indem sie dieselben von allen Seiten umschliessen und eine stark ausgeprägte Phagocytose zeigen (hier und überhaupt überall in dieser Arbeit, wo von Leukocyten in den Organen die Rede ist, werden unter dem Namen der Leukocyten und weissen Blutkörperchen nur

1) Löwit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892.

2) Medwedeff, Ueber die Beziehung der Leukocyten zu der Einführung in's Blut einiger Substanzen. Dissert. 1893. Nur russisch gedruckt.

die polymorphkernigen Leukocyten verstanden, da die mikroskopische Untersuchung nur diese Leukocytenform ganz bestimmt erkennen lässt). Auf Grund dieser Thatsachen bin ich ganz natürlich zu dem Schlusse gelangt, dass die Leukocyten nur deshalb aus dem Blute verschwinden, weil sie sich in diejenigen Gebiete des Körpers (capillare Gefässe der inneren Organe) begeben, wo der Kampf gegen eingedrungene Bakterien, der Verlangsamung der Blutströmung wegen, von ihnen am leichtesten und am erfolgreichsten geführt werden kann.

Das Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute ist meistens nur die erste Phase der durch die Bakterieneinspritzung wachgerufenen Erscheinungen, worauf gewöhnlich (nämlich in den Fällen, wo das Thier die Einspritzung mehr oder weniger lange Zeit überlebt) eine zweite Phase folgt, welche sich durch die oft enorme Vermehrung der Leukocytenzahl im Blute kennzeichnet.

Wir sehen also, dass die intravenöse Einspritzung der bakteriellen Culturen als ein solcher Eingriff betrachtet werden muss, der die Zahl der Leukocyten in einem hohen Grade nach beiden Richtungen hin beeinflusst. Es wäre deshalb zu erwarten, dass wir bei den in solcher Richtung fortgesetzten Untersuchungen im Stande sein werden, die physiologisch sehr wichtige und bis jetzt fast ganz offene gebliebene Frage über den Bildungsort und über die Bildungsweise der weissen Blutkörperchen zu fördern.

Dass diese Erwartung vollkommen berechtigt ist, davon habe ich mich schon längst bei der Untersuchung der verschiedenen Entwicklungsstadien des Milzbrandes bei Kaninchen überzeugt. Bei dieser Untersuchung (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1894. *Développement du charbon chez le lapin d'après les tableaux microscopiques du foie et de la rate*; und *Archives de médecine expérimentale*, 1898, *L'immunité du lapin contre la maladie charbonneuse*) habe ich einer grossen Zahl der Thiere Milzbrandculturen in's Blut eingespritzt, die Thiere nach verschiedenen Zeitintervallen getödtet und ihre Organe mikroskopisch untersucht. Auf solche Weise habe ich die Möglichkeit erhalten, die ganze Krankheitsentwicklung auf Grund der mikroskopisch sichtbaren Erscheinungen zu studiren. Ich lasse hier die Thatsachen bei Seite, die eine mehr pathologische Bedeutung haben und nur zur Aufklärung des Krankheitsbildes beitragen. Aber ich muss mich etwas ausführlicher bei den Erscheinungen aufhalten, welche die uns jetzt speciell interessirende Leukocytenfrage betreffen.

Nach der Einspritzung der Milzbrandculturen, ebenso wie nach der Einspritzung verschiedener anderer Bakterien, bemerken wir sogleich, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen, und zwar vorzugsweise der polymorphkernigen Leukocyten, im Blute stark vermindert ist. Dementsprechend finden wir bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe der bald nach der Einspritzung getödteten Thiere, dass die weissen Blutkörperchen sich überall (in den von mir untersuchten Organen, d. h. in den Lungen, in der Leber und in der Milz) in den capillaren Gefässen angesammelt haben und die stark ausgeprägten Erscheinungen der Phagocytose zeigen. In den weiteren Stadien bemerken wir, dass die Zahl der Leukocyten in den Organen immer grösser und grösser wird, so dass dieselbe zur Zeit des durch Krankheit verursachten Todes des betreffenden Thieres (ungefähr 24 Stunden nach der Einspritzung) die ursprüngliche Zahl mehrfach übertrifft. Um dem Leser über die hier beobachteten Vorgänge eine klare Vorstellung zu geben, will ich hier aus meiner früheren Arbeit zwei Tabellen anführen, welche die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten in der Leber und in der Milz während des ganzen Krankheitsverlaufes darstellen¹⁾. Die Zahlen sind durch Zählung der polymorphkernigen Leukocyten in den mikroskopischen Präparaten gewonnen.

Zahl der Leukocyten in der Leber.

Zeit nach der Einspritzung	Zahl d. Leukocyten in 10 Gesichtsfeldern	Zeit nach der Einspritzung	Zahl d. Leukocyten in 10 Gesichtsfeldern
2 $\frac{1}{2}$ Minuten	37	13 Stunden	88
7 $\frac{1}{2}$ "	57	14 "	32
10 "	36	15 "	26
15 "	14	16 "	110
20 "	15	17 "	126
40 "	23	18 "	105
1 Stunde	41	19 "	150
2 Stunden	115	19 $\frac{1}{2}$ "	153
3 "	74	(Agonie)	
4 "	33	20 Stunden	57
6 "	23	21 "	101
7 "	85	25 $\frac{1}{2}$ "	86
8 "	39	26 $\frac{1}{2}$ "	50
9 "	113	27 $\frac{1}{2}$ "	163
10 "	104	28 $\frac{1}{2}$ "	113
11 "	69	(Tod)	
12 "	55		

1) Diese Tabellen sind aus meiner in russischer Sprache veröffentlichten Arbeit entnommen, da dieselben in der denselben Gegenstand betreffenden französ. Arbeit (l. c. „Le Développement du charbon“ etc.) aus Versehen nicht veröffentlicht wurden.

Zahl der Leukocyten in der Milz.

Zeit nach der Einspritzung	Zahl d. Leukocyten in 10 Gesichtsfeldern	Zeit nach der Einspritzung	Zahl d. Leukocyten in 10 Gesichtsfeldern
2 $\frac{1}{2}$ Minuten	94	13 Stunden	120
7 $\frac{1}{2}$ "	105	14 "	212
10 "	126	15 "	227
15 "	191	16 "	403
20 "	217	17 "	317
1 Stunde	111	18 "	309
2 Stunden	185	19 "	247
3 "	194	19 $\frac{1}{2}$ "	455
4 "	77	(Agonie)	
6 "	81	20 Stunden	319
7 "	70	21 "	860
8 "	268	25 $\frac{1}{2}$ "	230
9 "	245	26 $\frac{1}{2}$ "	278
10 "	331	27 $\frac{1}{2}$ "	420
11 "	180	28 $\frac{1}{2}$ "	317
12 "	183	(Tod)	

Aus diesen Tabellen können wir leicht sehen, dass die Vermehrung der Leukocytenzahl in den Organen ganz klar ausgeprägt ist. Man muss also annehmen, dass hier eine Vermehrung der gesamten Zahl der Leukocyten im Thierkörper stattgefunden hat. Diese Vermehrung muss thatsächlich noch bedeutend grösser sein, als es unsere Tabellen anzeigen, und zwar aus den folgenden Gründen:

1. Viele Leukocyten gehen während des ganzen Krankheitsverlaufes zu Grunde (in der Milz und in der Leber), und diese zerstörten Leukocyten konnten selbstverständlich in unseren Tabellen nicht mitgerechnet werden.

2. Die Organe sind in den letzten Krankheitsstadien stark hyperämisch und vergrössert. Desshalb muss die gesammte Leukocytenzahl, welche sich darin befindet, viel mehr vergrössert sein, als es aus unseren Tabellen gefolgert werden kann.

3. Gleichzeitig mit dieser Vermehrung der Leukocytenzahl in den Organen finden wir eine grosse Vermehrung derselben auch im circulirenden Blute, wie man es wenigstens aus den mikroskopischen Bildern des die grossen Gefässe der Organe ausfüllenden Blutes schliessen kann.

Auf Grund des Gesagten kann man kaum daran zweifeln, dass die Leukocyten während der Krankheitsentwicklung aus irgend einer Quelle in grossen Massen in's Blut und dann in die Organe eindringen. Dabei kann man an zwei Möglichkeiten denken: Die

Leukocyten können entweder neu gebildet oder aus einem in irgend einem Organe befindlichen und von der Bakterieneinspritzung gebildeten Vorrath in's Blut hinausbefördert werden. In beiden Fällen gilt es nur, das Organ zu finden, welches die Quelle der Leukocyten darstellt.

Es ist mir bei der Untersuchung der Milzbrandentwicklung nicht gelungen, irgendwelche Hinweise auf den Bildungsort der weissen Blutkörperchen zu bekommen. Das ist aber augenscheinlich dadurch zu erklären, dass ich damals nur wenige Organe, nämlich Lunge, Leber und Milz, der Untersuchung unterzogen habe. Auf Grund meiner Versuche konnte ich also nur zu der Ueberzeugung gelangen, dass dieser Bildungsort irgendwo anders gesucht werden muss.

Deshalb habe ich in der Arbeit, welche von mir gemeinschaftlich mit Herrn Cand. Jegunow neuerdings nach derselben Richtung hin ausgeführt wurde (Werigo u. Jegunow, Entwicklungsgang der Hühnercholera bei Kaninchen auf Grund mikroskopischer Untersuchung der Organe. Nur russisch gedruckt im Archiv für Pathologie, klinische Medicin und Bakteriologie, herausgegeben von Prof. Podwyssotzky), nicht unterlassen, eine möglichst grosse Anzahl von Organen einer Untersuchung zu unterziehen, und dabei ist es mir gelungen, einige Thatsachen aufzufinden, welche, dem Anschein nach, für die uns hier interessirende Frage verwerthet werden können.

In dieser Arbeit, deren Hauptzweck war, eine mehr pathologische Studie zu liefern, haben wir den Entwicklungsgang der Hühnercholera bei Kaninchen verfolgt, und zwar nach derselben Methode, welche ich früher für die Untersuchung des Milzbrandes benutzt habe. Wir haben, mit anderen Worten, die Hühnercholera-Culturen einer grossen Reihe von Thieren intravenös eingespritzt, die Thiere nach Verlauf von verschiedener Zeit getödtet und ihre Organe mikroskopisch untersucht.

Wir haben bei unseren Versuchen sehr virulente Culturen benutzt, durch welche die Kaninchen meistens im Verlaufe von zwei Stunden getödtet wurden. Desshalb war es uns möglich, den Krankheitsverlauf sehr genau zu studiren: die zwischen den einzelnen von uns untersuchten Krankheitsstadien verflossene Zeit war niemals grösser als zehn Minuten. Hier will ich, ebenso, wie ich es schon oben in Bezug auf die Entwicklung des Milzbrandes gemacht habe, alle Thatsachen, die mehr oder weniger pathologische Bedeutung haben, bei Seite lassen und mich nur darauf beschränken,

was speciell für die uns interessirende Frage von Wichtigkeit sein kann.

Erstens haben wir gefunden, dass durch die Einspritzung von Hühnercholera-Bakterien die Zahl der Leukocyten im Blute dauernd vermindert wird. Diese Zahl bleibt nämlich bis zum Tode des Thieres sehr niedrig, so dass hier keine Leukocytose zu beobachten ist. Im Gegentheil, man kann sogar sagen, dass die polymorph-kernigen Leukocyten während der ganzen Krankheitsdauer meistens nahezu vollständig aus dem Blute verschwinden.

Zweitens haben wir in Uebereinstimmung mit meinen früheren Beobachtungen in Bezug auf Milzbrand gefunden, dass die aus dem Blute verschwundenen weissen Blutzellen sich in den Organen, und zwar vorzugsweise in den Lungen, in kleinerer Quantität in der Leber und Milz, wiederfinden, wo sie in den Capillargefässen angesammelt sind und eine stark ausgeprägte Phagocytose zeigen. Was die verschiedenen Krankheitsstufen betrifft, so hat es sich ganz klar herausgestellt, dass die Leukocytenzahl in den Organen in beständiger Steigerung begriffen ist. Je weiter die Krankheit vorgeht, desto leukocytenreicher sind die Organe, so dass dieselben in den letzten Krankheitsstadien (unmittelbar vor dem Tode) ganz und gar mit Leukocyten infiltrirt sind. Es kann also kein Zweifel bestehen, dass die Leukocyten auch bei dieser sich so acut entwickelnden Krankheit aus irgendwelcher Quelle in's Blut und dann in die Organe gelangen.

Was diese Quelle betrifft, so haben wir die Thatsachen beobachtet, welche wir leicht als eine Neubildung von Leukocyten im Knochenmarke interpretiren konnten. Wir haben nämlich bei der Untersuchung von Knochenmarkpräparaten gefunden, dass die Riesenzellen zu einer ganz bestimmten Zeit (ungefähr 10—15 Minuten nach der Einspritzung der Culturen) auf eine merkwürdige Weise verändert erscheinen. Diese Zellen, welche bekanntlich aus einem grossen protoplasmatischen Körper mit grossem, lappigem Kern bestehen, haben jetzt ein ganz verändertes Aussehen bekommen. Wir finden nämlich Zellen, deren Kern einen ganz klar ausgesprochenen Knospungsprocess zeigt. In anderen Orten finden wir Zellen, wo diese Knospen schon von dem Kernkörper abgetrennt sind, so dass wir neben dem Reste des Hauptkerns noch eine mehr oder weniger grosse Zahl von kleineren Nebenkernen im Protoplasma der Zelle zerstreut finden. In noch anderen Zellen endlich finden wir eine

mehr oder weniger grosse Zahl schön ausgebildeter polymorphkerniger Leukocyten (zuweilen zehn und sogar mehr Leukocyten in einer Riesenzelle), welche im Protoplasma der Zelle eingeschlossen sind. Es ist augenscheinlich, dass diese Bilder sehr leicht als eine Neubildung der polymorphkernigen Leukocyten im Inneren der Riesenzellen aufzufassen sind.

Um diese Vermuthung zu prüfen, können wir zwei Wege einschlagen. Wir können einerseits die Erscheinung ausführlich von ihrer histologischen Seite untersuchen. Diese Untersuchung ist schon im Gange, und ich hoffe, bald die dabei erhaltenen Resultate mittheilen zu können. Wir können aber andererseits die Antwort auf unsere Frage auch auf Grund rein physiologischer Experimente zu erhalten suchen. In der vorliegenden Arbeit habe ich diesen letzteren Weg eingeschlagen und gemeinschaftlich mit Herrn Cand. Jegunow eine Reihe von Versuchen angestellt, über welche wir im Folgenden berichten werden.

Br. Werigo.

Unsere Untersuchung kann in folgende acht Theile zerlegt werden:

1. Vergleichende Untersuchung des Blutes (Zahl der weissen Blutkörperchen) in der Arterie (Arteria carotis) und in der Knochenvene bei der bakteriellen Einspritzung.

2. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei der bakteriellen Einspritzung.

3. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei der Einspritzung von Toxinen.

4. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark ohne irgendwelche Einspritzungen.

5. Vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei der einmaligen Durchschneidung des letzteren. Einspritzung von Bakterien.

6. Vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei der einmaligen Durchschneidung des letzteren. Einspritzung von Toxinen.

7. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie (Arteria carotis) und in der Vene (Vena femoralis) bei der Einspritzung von Bakterien.

8. Zusammenstellung der Resultate und Schlussfolgerungen.

Der Grundgedanke unserer Versuche bestand im Folgenden.

Wenn wir voraussetzen, dass das Knochenmark die Quelle der in's Blut gelangenden weissen Blutkörperchen darstellt, und dass die Einspritzung von Bakterien diese Thätigkeit des Knochenmarkes in hohem Maasse anregt, so muss es möglich sein, diese Voraussetzung durch rein physiologische Versuche sicher zu prüfen. Dazu ist es nur nöthig, die Leukocytenzahl des in's Knochenmark hineinströmenden und des aus demselben herausfliessenden Blutes zu ermitteln und die erhaltenen Zahlen unter einander zu vergleichen.

Alle unsere Versuche haben den Zweck gehabt, die Erscheinungen möglichst gründlich nach dieser Methode zu untersuchen.

I. Vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie (*Arteria carotis*) und in der Knochenvene bei der Einspritzung von Bakterien.

Unsere Voraussetzung könnte selbstverständlich am besten durch die Vergleichung der Leukocytenzahl in der Knochenarterie und in der Knochenvene geprüft werden.

Da aber das Blut, welches in der Bahn der Knochenarterie in's Knochenmark gelangt, keine Unterschiede im Vergleiche mit dem Blute der übrigen Arterien aufweisen kann (es ist dasselbe arterielle Blut, welches aus dem linken Ventrikel herausströmt und sich in allen Körpergebieten vertheilt), so haben wir unsere ersten Versuche so angestellt, dass wir die Zahl der weissen Blutkörperchen in der *Arteria carotis* einerseits, und andererseits in der Knochenvene, und zwar in derjenigen, welche aus dem *os femoris* des Kaninchens im oberen Drittel des Knochens heraustritt, zu bestimmen suchten.

Der zweite Theil unserer Aufgabe d. h. die Zählung der weissen Blutkörperchen in der Vene, hat sich als sehr schwierig erwiesen, da es fast unmöglich ist, in die kleine Knochenvene die Canüle so einzuführen, dass man eine dauernde Ausströmung des Blutes aus derselben bekommen könnte. Das Blut gerinnt nämlich bald in der Canüle, und der Versuch muss dann zu früh unterbrochen werden. Desshalb haben wir die meisten Versuche so angestellt, dass wir die Canüle in die *Vena femoralis* einführten, und zwar nachdem alle anderen Venen, welche in dieselbe einmünden, vorläufig unterbunden wurden. Um diese Unterbindung möglichst vollständig ausführen zu können, haben wir einige Kaninchen geopfert, Injectionspräparate

der Oberschenkelvenen hergestellt und diese Präparate als Leitfaden für die Unterbindung der Venen benutzt. In den gelungenen Versuchen musste selbstverständlich nur das Blut der Knochenvene aus der Canüle herausfliessen.

Die Versuche sind aber auch bei solcher Ausführung sehr schwierig, einerseits, weil es nicht immer gelingt, wegen der verschiedenen Anomalien, alle Venen (die Knochenvene ausgenommen) zu unterbinden, und andererseits, weil die Gerinnung des Blutes in der Canüle oft auch hier den Versuch zu früh unterbrechen lässt. Dennoch haben wir neben einer sehr grossen Zahl (mehr als 20) misslungener Versuche einige erzielt, die als gelungen betrachtet werden können. Wir führen die bei solchen gelungenen Versuchen erhaltenen Resultate in der nachfolgenden Tabelle an.

Was die Methode der Blutkörperchenzählung betrifft, so haben wir dazu die bekannten Thoma-Zeiss'schen Apparate benutzt. Das Blut wurde mit 0,3 %iger Essigsäure 20 Mal verdünnt und dann die weissen Blutkörperchen in 20 nach einander folgenden Gesichtsfeldern gezählt. Damit der Leser sich eine Vorstellung über den Grad der Genauigkeit unserer Zählung machen kann, fügen wir hinzu, dass die in der Tabelle angeführten Zahlen (auf 1 cmm Blut bezogen) durch Multipliciren der unmittelbar beobachteten Zahlen mit dem Factor 79,5 erhalten wurden. Die polymorphkernigen und die einkernigen Leukocyten wurden immer gesondert gezählt.

Nr. 1.

Leukocytenzahl in der Ohrvene 56 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 2240, einkernige = 1680.

Intravenöse Einspritzung von 15 ccm einer Bouilloncultur von Hühnercholera-Bacillen.

Eröffnung der Arteria carotis und Einbindung der Canüle in die Vene.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenvene	Carotis	Knochenvene
75	—	3816	—	1511
82	239	—	1590	—
93	—	1988	—	1829
105	159	—	2465	—
120	—	1829	—	3578

Nr. 2.

Leukocytenzahl in der Ohrvene 95 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 2147, einkernige = 3180.

Einspritzung von 5 ccm Hühnercholera-Cultur (intravenös).

Eröffnung der Arteria carotis und Einbindung der Canüle in die Vene.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenvene	Carotis	Knochenvene
60	—	7632	—	2544
65	—	6837	—	2226
82	159	—	1511	—
92	—	5088	—	2306
108	—	5088	—	2226
120	—	3737	—	2226
146	—	2862	—	1113
154	159	—	239	—

Nr. 3.

Leukocytenzahl in der Ohrvene 46 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3419, einkernige = 3816.

Eröffnung der Arteria carotis.

Leukocytenzahl in der Arteria carotis 5 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3260, einkernige = 2942.

Einspritzung von 12 ccm Hühnercholera-Cultur in die Ohrvene.

Einbindung der Canüle in die Vene.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenvene	Carotis	Knochenvene
61	—	954	—	716
84	—	5963	—	1272
91	557	—	1670	—
103	—	7076	—	1511
108	—	4034	—	795
130	318	—	1113	—
134	—	2465	—	1511
143	—	2147	—	1431
167	—	2227	—	1272
183	477	—	954	—

Nr. 4.

Eröffnung der Arteria carotis.

Zahl der Leukocyten in der Arteria carotis 12 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 4034, einkernige = 3339.

Intravenöse Einspritzung von 10 ccm Hühnercholera-Cultur.

Einbindung der Canüle.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenvene	Carotis	Knochenvene
31	—	557	—	1829
40	0	—	2226	—
43	—	1113	—	1511
70	—	2306	—	2306
83	80	—	1113	—
89	—	4452	—	1988
103	—	2783	—	1511
131	557	—	1431	—

Wir haben oben bemerkt, dass diese vier gelungenen Versuche aus einer grossen Zahl misslungener Experimente heraus gewählt sind. Wenn wir annehmen, dass das Misslingen aller anderen Versuche durch die schon früher erwähnten störenden Umstände bedingt ist, so ist es möglich, aus diesen Versuchen einige Schlüsse zu ziehen. Da diese Schlüsse, wie wir später sehen werden, durch andere Versuche vollkommen bestätigt wurden, so halten wir es für angemessen, auf dieselben schon jetzt aufmerksam zu machen.

1. Wir können zuerst schliessen, dass die Voraussetzung, welche uns als Ausgangspunkt für die ganze Untersuchung diene, sich als ganz richtig erwiesen hat, mit anderen Worten, dass das Knochenmark ein Organ darstellt, welches bei der intravenösen Einspritzung der Bakterien das Blut mit Leukocyten versorgt: die Zahl der Leukocyten ist bei allen angeführten Versuchen in dem Knochenvenenblute bedeutend grösser als im Blute der Arterie.

2. Bei dieser Vermehrung der Leukocytenzahl im Knochenvenenblute sind die polymorphkernigen Leukocyten besonders bevorzugt. Wir können in der That aus der Tabelle leicht ersehen, dass der Unterschied in der Leukocytenzahl zwischen dem venösen und dem arteriellen Blute sich meistens fast ausschliesslich auf die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten beschränkt. Das sehen wir nämlich in den Versuchen Nr. 1, 3 und 4. Nur in dem Versuche Nr. 2 konnten wir, neben einem grossen Uebergewicht der polymorphkernigen Leukocyten, auch eine deutliche Vergrösserung der Zahl der einkernigen weissen Blutzellen in dem Knochenvenenblute constatiren.

3. Es scheint endlich, als ob die durch Einspritzung der Bakterien angeregte Thätigkeit des Knochenmarkes eine besondere Gesetzmässigkeit aufweist, indem diese Thätigkeit sich nur nach Verlauf einer bestimmten Zeit nach der Einspritzung ganz deutlich ent-

wickelt. In der That haben sämmtliche Versuche, wo wir die Zählung der Leukocyten sogleich nach der Einspritzung der bakteriellen Culturen begonnen haben, und wo die fast immer bald nach dem Beginne des Versuches eintretende Gerinnung des Blutes in der Vene die weitere Fortsetzung der Versuche unmöglich machte, negative oder nahezu negative Resultate ergeben. Positive Resultate haben wir nur dann erzielt, wenn die Leukocytenzählung, wie es bei allen in der Tabelle angeführten Versuchen geschah, verhältnissmässig spät (eine Stunde und mehr) nach der Einspritzung vorgenommen wurde.

II. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei der Einspritzung von Bakterien.

Wir können die in der vorangehenden Abtheilung beschriebenen Versuche, ebenso auch die daraus gezogenen Schlüsse nicht als ganz befriedigend betrachten. Dazu ist die Zahl der gelungenen Versuche zu klein. Die Schwierigkeit der Versuche hat es ausserdem unmöglich gemacht, die Erscheinungen in allen ihren Stadien zu verfolgen.

Es war desshalb wünschenswerth, nach einer solchen Methode zu suchen, welche uns gestattete, die Versuche ganz glatt und leicht ausführen zu können. Eine solche Methode haben wir in der Zählung der weissen Blutkörperchen in dem aus dem durchschnittenen Knochenmark unmittelbar herausströmenden Blute gefunden. In der That, wenn wir uns gewöhnlich bei der Blutkörperchenzählung damit begnügen, das Blut aus einer kleinen Hautwunde am Finger zu nehmen, so könnte man glauben, dass dieselbe Methode auch für die Blutkörperchenzählung in dem Knochenmarkblute genügend sein wird.

Bei unseren Versuchen verfahren wir folgendermaassen.

Das Kaninchen wurde an das Brett festgebunden und in die herauspräparirte und mittelst einer Klemmpincette zugeklemmte Arterie (meistentheils Arteria carotis, in einigen Versuchen Arteria cruralis) eine Canüle eingeführt, um die Entnahme von arteriellem Blut zur Zählung der weissen Blutkörperchen zu jeder Zeit zu ermöglichen. Nach der Einspritzung der Bakteriencultur (Hühnercholera) in die Ohrvene wurde dann der Oberschenkelknochen bloss-

gelegt, im unteren Theile seiner Diaphyse von Sehnen und Muskeln befreit, der Knochen durchgesägt, das aus dem Querschnitte des Knochenmarks herausströmende Blut (nach Abtupfen der ersten Tropfen mit Watte, in eine Mischpipette des Thoma-Zeiss'schen Zählapparates in der üblichen Weise eingeführt und die Zahl der weissen Blutkörperchen in demselben ermittelt. Bald nach der Entnahme des Knochenmarkblutes und nach der Stillung der eventuellen Blutung wurde eine zweite Mischpipette mit arteriellem Blute angefüllt und dann dieselbe Procedur von Zeit zu Zeit mehrmals wiederholt. Bei jeder weiteren Anfüllung der Mischpipette mit dem Knochenmarkblute wurde ein kleines Stück des Knochens abgesägt, so dass das Blut jedes Mal aus dem frischen Knochenmarkquerschnitte entnommen wurde. Der Versuch wurde fortgesetzt, bis wir beim oberen Drittel des Os femoris angelangt waren, wo die nutritive Arterie und die entsprechende Vene in den Knochen einmünden. Dann wurde dasselbe Verfahren auf den Oberschenkelknochen der anderen Seite übertragen.

Bei unseren Versuchen haben wir meistentheils noch vor dem Beginn des eigentlichen Versuches, d. h. vor der Einspritzung der Bakterienkultur, das Blut aus der Ohrvene oder aus der Arterie (zuweilen auch aus dem Knochenmark) entnommen, um uns eine Vorstellung über die normale Leukocytenzahl im Blute des betreffenden Thieres zu machen.

Folgende zwei Einwände können gegen das geschilderte Versuchungsverfahren erhoben werden.

Erstens liegt hier die Gefahr vor, dass zugleich mit dem aus dem Knochenmark herausströmenden Blute auch die Elemente des Knochenmarkes in die Mischpipette mit eingesogen werden. Diese Fehlerquelle ist für uns besonders unangenehm, da dieselbe die Vermehrung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute vortäuschen kann. Um die daraus möglicher Weise entstandenen Fehler möglichst klein zu machen, haben wir immer die ersten aus dem Knochenmark herausquellenden Blutstropfen mit Watte entfernt und in unsere Mischpipette nur das Blut hineingesaugt, welches ganz frei aus dem Knochenmarkquerschnitte herausströmte.

Zweitens ist es möglich, dass das aus dem Knochenmarkquerschnitte entnommene Blut, wenigstens in einigen Versuchen, zum grössten Theil aus den kleinen Arterien des Knochenmarkes stammte und desshalb nach seiner Zusammensetzung dem arteriellen und

nicht dem venösen Blute entsprach. Diese Fehlerquelle hat keine grosse Bedeutung, da dieselbe uns keineswegs zu falschen Schlüssen führen und nur die Schärfe der Versuchsergebnisse mehr oder weniger verringern kann.

Da es für uns sehr wichtig war, den Betrag der durch unsere Methode bedingten Fehler wenigstens annähernd kennen zu lernen, so haben wir zuerst Controlversuche angestellt, welche darin bestanden, dass wir die Leukocytenzahl in dem aus dem Knochenmark unmittelbar herausströmenden Blute mit der Zahl der Leukocyten im Blute der Knochenvene verglichen haben.

Zu einer solchen Controle haben wir die Versuche benutzt, welche schon in der vorigen Abtheilung beschrieben worden sind (Nr. 3 und Nr. 4). Wir haben nämlich bei diesen Versuchen das Blut an dem einen Beine des Thieres aus der Knochenvene und an dem anderen unmittelbar aus dem Knochenmarke entnommen.

Die Versuche haben uns folgende Resultate geliefert.

Nr. 3 (b).

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Vene	Knochenmark	Vene	Knochenmark
84	5963	—	1272	—
89	—	7076	—	1908
103	7076	—	1511	—
106	—	5963	—	2306
108	4034	—	795	—
110	—	5565	—	1670
134	2465	—	1511	—
136	—	3419	—	1590
143	2147	—	1431	—
145	—	2544	—	1511
167	2227	—	1272	—
168	—	2703	—	1272
Mittel	3985	4545	1219	1709

Diese Controlversuche sind, wie man sieht, mehr oder weniger günstig für unsere Versuchsmethode ausgefallen. Wir können deshalb glauben, dass die Blutkörperchenzählung in dem Knochenmarkblute für unsere Zwecke vollkommen genügend ist, wenigstens in den Fällen, wo wir es nicht mit zu kleinen Unterschieden in der Leukocytenzahl zu thun haben. Wir werden später noch weitere Beweise für die Zulässigkeit unserer Methode finden.

Nr. 4 (b).

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Vene	Knochenmark	Vene	Knochenmark
31	557	—	1829	—
35	—	1193	—	2465
43	1113	—	1511	—
47	—	1193	—	1352
70	2306	—	2306	—
73	—	3737	—	2465
89	4452	—	1988	—
94	—	2147	—	1431
103	2783	—	1511	—
105	—	1749	—	1670
Mittel	2242	2004	1829	1877

Eine Reihe von in dieser Weise angestellten Versuchen hat die Resultate geliefert, welche wir in den nachfolgenden Tabellen niederlegen.

Nr. 5.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 9 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 1829, einkernige = 6519.

Intravenöse Einspritzung von 15 ccm Bouilloncultur von Hühnercholera-Bacillen.

Blosslegung der Arteria femoralis und des Oberschenkelknochens.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten.		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Arteria	Knochenmark	Arteria	Knochenmark
7	—	159	—	2147
20	—	318	—	2862
33	—	477	—	2147
47	—	2067	—	3101
59	—	3498	—	1988
67	—	4612	—	3419
77	80	—	1670	—
95	—	12641	—	3657
		(Blut aus dem anderen Beine)		
112	—	11448	—	2386
114	159	—	1034	—
142	—	4055	—	2306
155	477	—	1431	—

Nr. 6.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 13 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 2703, einkernige = 5088.

Einspritzung von 15 ccm Bakteriencultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
17	—	557	—	3260
42	—	875	—	2942
52	0	—	3260	—
62	—	1988	—	1034
70	—	2226	—	1908
72	—	2544	—	4214
77	80	—	1431	—
91	—	3975	—	2624
98	—	10971 (Blut aus dem anderen Beine)	—	3657
104	—	5645	—	2147
116	—	3975	—	2226
118	80	—	1511	—
140	—	2544	—	2067

Nr. 7.

Einspritzung von 15 ccm Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
9	0	—	2067	—
21	—	1113	—	2862
37	—	716	—	1590
61	—	2067	—	2306
76	—	10733	—	2226
87	—	5168	—	1670
100	636	—	875	—
112	—	5406	—	2067

Nr. 8.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 21 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3896, einkernige = 1193.

Leukocytenzahl in dem Knochenmarkblute 20 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 4214, einkernige = 1352.

Einspritzung von 15 ccm Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
15	—	80	—	1034
34	—	398	—	795
61	—	398	—	636
82	—	9620 (Blut aus dem anderen Beine)	—	1670
87	80	—	239	—
90	—	9620	—	795
99	—	3180	—	716
108	—	2942	—	1113
110	318	—	159	—

Nr. 9.

Leukocytenzahl in dem Carotisblute 16 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3498, einkernige = 1352.

Einspritzung von 15 c n Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
30	—	2226	—	1670
38	—	1988	—	3816
39	80	—	318	—
50	—	5486	—	1829
73	—	4850	—	1511
		(Blut aus dem anderen Beine)		
82	—	8030	—	3021
97	—	12323	—	3180
99	80	—	557	—
111	—	18206	—	4850
141		Tod des Thieres		

Die Resultate dieser Versuche werden viel anschaulicher, wenn wir dieselben graphisch darstellen, wie es in den nachfolgenden Curven gethan ist. Diese Curven sind nur für die Versuche Nr. 5, 6, 7 und 8 construiert; die Curve für den Versuch Nr. 9 haben wir desshalb weggelassen, weil dieselbe, der grossen Zahl der Leukocyten wegen, bei dem von uns angenommenen Maassstabe zu hoch ausfallen würde.

In allen Curven ist die Zeit als Abscisse und die Leukocytenzahl als Ordinaten eingetragen. Die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten wird durch die ununterbrochenen, die der einkernigen weissen Blutkörperchen durch punctirte Linien dargestellt. Dabei entsprechen die dünnen Linien der Leukocytenzahl in der Arterie, während die Leukocytenzahl in dem Knochenmarkblute durch dicke Linien abgebildet ist. Die einzelnen Curven sind ausserdem auf folgende Weise bezeichnet: *P. K.* = polymorphkernige Leukocyten im Knochenmark, *P. A.* = polymorphkernige Leukocyten in der Arterie, *E. K.* = einkernige Leukocyten im Knochenmark, *E. A.* = einkernige Leukocyten in der Arterie.

Aus der Betrachtung der angeführten Tabellen und Curven können wir leicht eine Reihe von interessanten Schlüssen ziehen.

a) Die Zahl der Leukocyten in der Arterie ist nach der Einspritzung immer ausserordentlich niedrig (s. die Tabellen), besonders niedrig aber ist die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten. Das

ist die Erscheinung, welche schon in der Einleitung geschildert war, wo wir gesehen haben, dass die intravenöse Einspritzung verschieden-

artigster Bakterienkulturen die Zahl der Leukocyten und besonders der polymorphkernigen stark herabsetzt. Hier sehen wir also, dass dieselbe Erscheinung auch bei der Einspritzung der Bakterien von Hühnercholera beobachtet wird.

b) Während die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten in dem arteriellen Blute, folglich auch im Blute, das in's Knochenmark hineinfließt, verschwindend klein bleibt, ist dieselbe im Knochenmarkblute immer höher und wird dabei mit der Zeit ganz regel-

mässig verändert. Wir sehen nämlich, dass diese Zahl, welche unmittelbar nach der Einspritzung fast ebenso niedrig wie in der Arterie erscheint, dann allmähig in die Höhe steigt, um zu einer bestimmten Zeit (etwas mehr als eine Stunde nach der Einspritzung) eine sehr steile Schwankung nach oben zu zeigen. Eine solche

stark vergrösserte Zahl der polymorphkernigen Leukocyten in dem Knochenmarkblute wird überhaupt nur während einer verhältnissmässig kurzen Zeit beobachtet, worauf diese Zahl wiederum rasch sinkt. Die ganze Erscheinung macht den Eindruck, als ob das

Herausbefördern der polymorphkernigen Leukocyten aus dem Knochenmark in Gestalt eines Anfalles vor sich geht, welcher während einiger Zeit vorbereitet wird und dann noch eine mehr oder weniger lange Nachwirkung zeigt.

Die Erscheinung ist, wie schon oben bemerkt, ganz regel-

mässig; es werden nur kleine individuelle Schwankungen beobachtet, welche sich auf die Zeit des Auftretens, auf die Dauer und auf die Schärfe derselben beziehen. So sehen wir, dass die maximale Zahl der polymorphkernigen Leukocyten in verschiedenen angeführten Versuchen auf die folgende Zeit nach der Einspritzung fällt:

95 Minuten in Nr. 5, 98 Minuten in Nr. 6, 76 Minuten in Nr. 7, 90 Minuten in Nr. 8 und 111 Minuten in Nr. 9. Die Schwankungen in dieser Beziehung sind jedenfalls nicht gross. Was die Dauer der Erscheinung betrifft, so finden wir hier verhältnissmässig viel grössere Unterschiede. In einigen Fällen (Nrn. 5 und 9) wird die stark vermehrte Zahl der polymorphkernigen Leukocyten lange Zeit hindurch (eine Stunde und mehr), in anderen dagegen nur während

weniger Minuten beobachtet. Mit der Dauer der Erscheinung scheint auch die Schärfe derselben zusammenzuhängen: je länger die Vermehrung der Leukocyten im Knochenmarkblute beobachtet wird, desto höher fällt das Maximum der Leukocytenzahl in demselben aus.

c) Was die Zahl der einkernigen Leukocyten betrifft, so ist dieselbe im Knochenmarkblute meistentheils grösser als in der Arterie. Der Unterschied ist aber hier verhältnissmässig gering, besonders wenn wir denselben mit dem entsprechenden Unterschiede in der Zahl der polymorphkernigen Leukocyten vergleichen. Ausserdem ist dieser Unterschied nicht so regelmässig, so dass wir oft gleiche Zahlen im Knochenmark- und in dem Arterienblute finden. Zuweilen ist die Zahl der einkernigen Leukocyten in der Arterie sogar etwas grösser als im Knochenmark.

d) Die von uns erhaltenen Thatsachen sprechen auch entschieden für die Zuverlässigkeit unserer Versuchsmethode. Die vollkommene Regelmässigkeit liefert uns in der That weitere Beweise dafür, dass die bei unseren Versuchen begangenen Fehler nur klein sein können.

Wenn wir jetzt die wichtigsten unserer Schlüsse kurz formuliren wollen, so können wir sagen, dass die intravenöse Bakterieneinspritzung unter den Bedingungen unserer Versuche zu einem anfallsweise vor sich gehenden Herausbefördern der Leukocyten (vorzugsweise der polymorphkernigen) aus dem Knochenmark führt.

III. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei der Einspritzung von Toxinen.

Wir können uns jetzt die Frage vorlegen, auf welche Weise die Bakterien auf die oben besprochene Thätigkeit des Knochenmarkes wirken. Ist diese Wirkung unmittelbar durch die Bakterien selbst hervorgerufen, oder wird dieselbe durch die in der Cultur enthaltenen chemischen Substanzen bedingt?

Um diese Frage zu entscheiden, haben wir eine neue Versuchsreihe angestellt, wo wir anstatt der ganzen Culturen nur die von den Bakterien abfiltrirten (mit Hülfe des Thonfilters von Chamberland) Culturflüssigkeit (20 tägige Culturen der Hühnercholera bacillen) den Thieren in's Blut einspritzten.

Solche Versuche haben uns die in den nachfolgenden Tabellen angeführten Resultate geliefert.

Nr. 10.

Zahl der Leukocyten in der Arteria Carotis 10 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3339, einkernige = 1988.

Einspritzung von 22 ccm Culturflüssigkeit.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
3	1034	—	1272	—
14	—	2386	—	2624
19	1352	—	1829	—
27	—	1829	—	1431
30	1352	—	1352	—
44	—	6996	—	1113
46	636	—	1431	—
57	—	8586	—	1113
59	1113	—	1272	—
71	—	12084 (Blut aus dem anderen Beine)	—	1511
78	2783	—	1193	—
92	—	9461	—	875
94	1749	—	1431	—
108	—	6281	—	875
110	954	—	477	—
136	—	1034	—	1034
137	1113	—	716	—

Nr. 11.

Zahl der Leukocyten in der Arteria Carotis 7 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 2067, einkernige = 3101.

Einspritzung von 13 ccm der Culturflüssigkeit.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
3	239	—	2942	—
8	—	557	—	3339
17	—	159	—	2544
25	239	—	2862	—
28	—	239	—	2942
40	0	—	2226	—
42	—	1272	—	1670
50	159	—	2703	—
52	—	159	—	1352
71	—	954 (Blut aus dem anderen Beine)	—	2386
81	80	—	2147	—
84	—	1511	—	1829
105	239	—	1749	—
106	—	3101	—	1590
126	—	477	—	477
147	80	—	477	—
150	—	557	—	1272

Nr. 12.

Zahl der Leukocyten in der Arteria carotis 16 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 1749, einkernige = 4452.

Einspritzung von 22 ccm 1er Culturflüssigkeit.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
11	—	1352	—	4850
19	80	—	2386	—
22	—	2067	—	7235
31	0	—	2306	—
33	—	3498	—	4691
48	—	6122	—	5883
67	—	7950 (Blut aus dem anderen Beine)	—	2386
72	398	—	3339	—
87	—	4294	—	2862
103	—	1431	—	1590
111	318	—	1590	—
127	—	636	—	1511
139	—	795	—	795
158	—	398	—	1034
163	239	—	954	—

Die angeführten Tabellen zeigen uns, dass die Einspritzung der filtrirten Culturen ähnliche Erscheinungen hervorruft wie auch die Einspritzung der nicht filtrirten Culturen. Wir können die Resultate dieser Versuche am besten übersehen, wenn wir dieselben, wie früher, graphisch darstellen.

- Die angeführten Curven lassen uns leicht folgende Thatsachen constatiren:

a) Die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten zeigt hier eine ebensolche Regelmässigkeit in ihrer zeitlichen Veränderung, wie wir es bei den früher beschriebenen Versuchen gefunden haben: diese Zahl bleibt nämlich in der Arterie immer sehr niedrig, während sie im Knochenmarkblute eine anfallweise vor sich gehende starke Vergrösserung erleidet. In dieser Beziehung stellen die Curven Nr. 10 und 12 eine genaue Wiederholung der in der vorigen Abtheilung angeführten Curven dar. Wir finden eine Abweichung nur in der Curve Nr. 11. Auch hier behält die Erscheinung im Allgemeinen denselben Charakter bei; nur ist dieselbe ihrer Schärfe nach bedeutend schwächer. Das kann aber ganz ungezwungen dadurch erklärt werden, dass die Quantität der eingespritzten Cultur-

flüssigkeit gerade in diesem Versuche bedeutend kleiner (13 ccm) war als in den beiden anderen (22 ccm).

b) Was die Zahl der einkernigen Leukocyten betrifft, so finden

wir, ebenso wie bei den früher beschriebenen Versuchen, überhaupt nur kleine Unterschiede zwischen dem Arterien- und Knochenmarkblute (Curven Nr. 10, 11 und zweite Hälfte der Curve Nr. 12). Eine Ausnahme macht nur die erste Hälfte der Curve Nr. 12, wo wir die

Zahl der einkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute verhältnissmässig sehr gross gefunden haben.

Diese Ausnahme ist für uns in folgender Beziehung sehr interessant.

Bei allen bis jetzt beschriebenen Versuchen haben wir gefunden, dass durch unsere Einspritzungen fast ausschliesslich die Zahl der

polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute stark vergrössert wird, während die Zahl der einkernigen Leukocyten entweder sehr wenig vergrössert wird oder nahezu dieselbe bleibt wie in der Arterie. Wir könnten schon auf Grund dieser Thatsache schliessen, dass diese beiden Leukocytenarten mehr oder weniger unabhängig von einander aus dem Knochenmark herausbefördert werden. Aus der ersten Hälfte der Curve Nr. 12 können wir jetzt ersehen, dass diese Unabhängigkeit aller Wahrscheinlichkeit nach eine vollständige ist. Wir sehen hier nämlich, dass die Zahlen der polymorphkernigen und der einkernigen Leukocyten gleichzeitig nach ganz entgegengesetzten Richtungen hin verändert werden. Im Beginne des Versuches, wo die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute noch verhältnissmässig gering ist, erreicht die Zahl der einkernigen Leukocyten ihre maximale Höhe. Von diesem Zeitpunkte ab wird diese Zahl immer kleiner und kleiner, während die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten gerade jetzt steil in die Höhe steigt. Wir können auf solche Weise zu den schon früher gemachten Schlüssen noch den folgenden hinzufügen.

c) Die Veränderung der Zahl der polymorphkernigen Leukocyten und die Veränderung der Zahl der einkernigen weissen Blutkörperchen im Knochenmarkblute können ganz unabhängig von einander vor sich gehen.

Das sind die Resultate, welche die Versuche mit Einspritzung von Toxinen uns ergeben haben. Sie sprechen entschieden zu Gunsten der Vermuthung, dass das Herausbefördern der Leukocyten aus dem Knochenmark durch chemische Einwirkungen bedingt ist.

Um die Erscheinung etwas weiter zu verfolgen, haben wir noch einen Versuch mit einer Einspritzung von Pepton angestellt. Diese Einspritzung ruft, wie bekannt, nach dem ersten Stadium, wo die Zahl der Leukocyten im Blute herabgesetzt wird, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Leukocytose hervor. Es war deshalb zu erwarten, dass das Pepton im Stande sein wird, die leukocytenbildende resp. leukocytenherausbefördernde Thätigkeit des Knochenmarkes in hohem Grade zu steigern. Dieser Versuch hat uns die in der nachfolgenden Tabelle angeführten Zahlen ergeben.

Nr. 13.

Zahl der Leukocyten im Ohrvenenblute 14 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 4929, einkernige = 4691.

Einspritzung von 14 ccm 1. 5%igen Peptonlösung.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
24	1193	—	1670	—
29	—	2147	—	2226
41	—	2942	—	1511
43	477	—	2067	—
55	—	6678	—	1829
64	—	5486	—	1988
65	1113	—	1272	—
79	—	3260	—	1193
85	—	4691 (Blut aus dem anderen Beine)	—	1590
87	636	—	1431	—
104	—	2306	—	954
118	—	1193	—	1034
131	557	—	1590	—
373	—	6678	—	1352
377	4214	—	795	—
610	4134	—	1431	—
617	—	5088	—	2067

Dieser einzelne Versuch zeigt uns, dass unsere Erwartung in Bezug auf die Wirkung der Peptoneinspritzung sich als vollkommen berechtigt erwiesen hat: die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten ist auch hier im Knochenmarkblute bedeutend grösser gefunden worden als in der Arterie. Der Versuch zeigt uns zu gleicher Zeit, dass das Heraustreten der Knochenmarkleukocyten in die Blutbahn sich nicht auf einen einzelnen Anfall beschränkt. Wir sehen nämlich, dass die im Knochenmarkblute gefundene Leukocytenzahl nach Verlauf einiger Stunden wiederum vergrössert erscheint. Ob diese neue Herausbeförderung der Leukocyten aus dem Knochenmark auch anfallweise vor sich geht, und welche Zeit in diesem Falle zwischen den einzelnen Anfällen vergeht, das sind Fragen, welche wir einer weiteren Untersuchung überlassen müssen.

IV. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark ohne irgend welche Einspritzungen.

Wenn wir die bis jetzt erhaltenen Resultate zusammenfassen, so können wir sagen, dass die intravenöse Einspritzung

der Hühnercholera-Culturen, der von Bakterien abfiltrirten Culturflüssigkeit ebenso wie der Peptonlösung eine anfallsweise vor sich gehende Vergrößerung der Leukocytenzahl (hauptsächlich der polymorphkernigen Leukocyten) im Knochenmarkblute bei den Bedingungen unserer Versuche nach sich führt.

Wir legen einen besonderen Nachdruck auf die Worte: bei den Bedingungen unserer Versuche, weil diese Bedingungen keinesfalls als normale betrachtet werden können.

Man könnte nämlich glauben, dass die bei unseren Versuchen constatirte Vergrößerung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute nicht durch unsere Einspritzungen, sondern nur durch die im Grunde der von uns benutzten Versuchsmethode liegende mechanische Verletzung des Knochenmarkes hervorgerufen wurde. Um diese Frage zu entscheiden, war es nothwendig, eine Reihe von Controlversuchen ohne irgend welche Einspritzungen anzustellen. Solche Versuche haben uns folgende Resultate geliefert.

Nr. 14.

Zeit nach dem Beginne des Versuches in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Art. femoralis	Knochenmark	Art. femoralis	Knochenmark
	2067		3101	—
8	—	3180	—	5009
15	1829	—	3339	—
21	—	1829	—	3975
40	1829	—	2783	—
44	—	4214	—	4134
55	1511	—	2306	—
59	—	3180	—	4850
		(Blut aus dem anderen Beine)		
72	1352	—	2067	—
74	—	3975	—	6122
87	2465	—	2386	—
90	—	3975	—	4452
109	2067	—	1908	—
110	—	5406	—	3737
133	1829	—	1034	—
136	—	6917	—	3737
164	1500	—	1988	—
167	—	6678	—	4612

Nr. 15.

Zeit nach dem Beginne des Versuches in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
—	2544	—	636	—
5	—	2544	—	875
25	3021	—	1113	—
28	—	3498	—	557
55	2942	—	875	—
59	—	4770	—	795
77	4452	—	954	—
82	—	4532	—	1590
112	3339	—	1272	—
116	—	4532	—	795
140	3657	—	1670	—
143	—	3737	—	1352

Nr. 16.

Zeit nach dem Beginne des Versuches in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
—	3339	—	1829	—
3	—	3572	—	2067
27	2942	—	2624	—
28	—	2306	—	1908
48	2386	—	1352	—
50	—	2147	—	1272
69	2306	—	1670	—
71	—	1352	—	1193
90	2306	—	1670	—
92	—	1908	—	1670
103	1988	—	1431	—
105	—	4452	—	2226
129	875	—	1988	—
131	—	6360	—	2147
160	1988	—	1352	—
165	—	3101	—	795
185	3339	—	1670	—
188	—	6122	—	1590
210	—	6122	—	1590

Die angeführten Tabellen zeigen uns, dass die Leukocytenzahl im Knochenmarkblute auch ohne jede Einspritzung unter den Bedingungen unserer Versuche oft viel höher gefunden wird als im Arterienblute.

Wodurch wird diese Erhöhung bedingt?

Es ist möglich, dass dieselbe durch den operativen Eingriff am Knochenmarke hervorgerufen wird; es ist aber auch möglich, dass

die bei solchen Versuchen unerlässliche Fesselung des Thieres dabei nicht ohne Einfluss bleibt. Um das zu entscheiden, haben wir weitere Versuche angestellt, wo wir die mit der Zählung der Leukocyten verbundenen operativen Eingriffe (Durchsägen des Knochens) nur verschiedene Zeit nach der Fesselung des Thieres vorgenommen haben. Diese Versuche haben uns folgende Resultate ergeben.

Nr. 17.

Der Versuch 38 Minuten nach der Fesselung des Thieres begonnen.

Zeit nach dem Beginne des Versuches in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
—	1511	—	1113	—
2	—	1749	—	3021
25	1352	—	875	—
30	—	1590	—	1352
57	716	—	716	—
62	—	636	—	636
83	1908	—	1670	—
85	—	1511	—	2386
110	1590	—	1113	—
112	—	5960	—	3180
138	1749	—	1749	—
141	—	3816	—	3021
		(Blut aus dem anderen Beine)		
172	—	3419	—	2624

Nr. 18.

Der Versuch 100 Minuten nach der Fesselung des Thieres begonnen.

Die Zahl der Leukocyten im Ohrvenenblute sogleich nach der Fesselung:
polymorphkernige = 1829, einkernige = 2386.

Zeit nach dem Beginne des Versuches in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
—	1670	—	2067	—
3	—	2703	—	1749
35	1431	—	1988	—
37	—	1749	—	1829
75	1511	—	1829	—
80	—	2942	—	1511
98	2147	—	2147	—
100	—	3737	—	1988
119	2783	—	2386	—
126	—	3896	—	2067
145	2465	—	2306	—
147	—	4055	—	1670
172	1670	—	1829	—
173	—	3578	—	1829

Wenn wir diese beiden letzten Versuche mit den drei früher angeführten vergleichen, so können wir leicht sehen, dass die Resultate derselben ganz identisch erscheinen. Es muss daraus gefolgert werden, dass die Fesselung der Thiere keine merkliche Wirkung auf unsere Erscheinung ausübt, und dass die Vergrösserung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute bei diesen Controlversuchen von der alleinigen Wirkung der mehrfachen Durchschneidungen des Knochenmarkes und des Knochens, wie sie bei unseren Versuchen stattfanden, herrührt.

Es ist dabei merkwürdig, dass die mit unseren Versuchen verbundene mechanische Knochenmarkreizung sich nicht sogleich nach der ersten Knochendurchschneidung, sondern erst verhältnissmässig spät nach dem Beginne des Versuches bemerkbar macht. Die Vergrösserung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute tritt in der That nur ein, nachdem das Knochenmark schon viele Male nach einander durchschnitten wurde. Diese Thatsache spricht entschieden dafür, dass wir es hier nicht mit den unmittelbaren Folgen der mechanischen Knochenmarkreizung zu thun haben. Die Zurückführung unserer Erscheinung auf die mechanische Ursache ist also nur dann möglich, wenn wir annehmen, dass das Knochenmark eine verhältnissmässig lange Zeit (ungefähr zwei Stunden) nöthig hat, um auf die Verletzung durch gesteigerte Thätigkeit zu reagiren.

Es ist aber auch möglich, dass die mechanische Verletzung an und für sich keine Wirkung hat, und dass die Steigerung der Knochenmarksthätigkeit durch die mit der Verletzung nur zufälliger Weise verbundenen Nebenumstände bedingt ist. Es war in der That sehr schwer, unsere Operationen vollkommen aseptisch durchzuführen. Man könnte desshalb leicht an die Infection der grossen Wundfläche denken und die durch diese Infection hervorgerufenen Entzündungsprocesse als Ursache der gesteigerten Thätigkeit des Knochenmarkes ansehen.

Da wir in unseren Versuchen keine Anhaltspunkte für diese oder jene Erklärung finden, so müssen wir die Lösung der Frage weiteren Versuchen überlassen.

Jedenfalls ist es unzweifelhaft, dass die Bedingungen für die Anregung der Thätigkeit des Knochenmarkes und für die Vergrösserung der Leukocytenzahl in dem aus demselben herausströmenden Blute schon in unserer Versuchsmethode selbst vorhanden waren. Auf Grund dieser Thatsache könnte es zweifelhaft erscheinen, ob

unsere Einspritzungen überhaupt irgend welchen Einfluss auf die Thätigkeit dieses Organes haben, ob vielleicht alle die früher beschriebenen Resultate nur durch die mechanische Verletzung des Knochenmarkes beding. sind.

Wenn wir die Resultate aller unserer Versuche sorgfältig durchmustern, können wir dennoch leicht die Ueberzeugung gewinnen, dass die in dieser Abtheilung beschriebenen Controlversuche keineswegs im Stande sind, die von uns früher gemachten Schlüsse umzustossen. Damit der Leser diese Durchmusterung leichter und be-

quemer durchführen kann, haben wir die Ergebnisse unserer Controlversuche graphisch dargestellt. Die nachfolgenden Curven sind in demselben Maassstabe und auf dieselbe Weise wie früher construiert, mit dem einzigen Unterschiede, dass wir hier nur die für die polymorphkernigen Leukocyten gefundenen Zahlen bei unserer Construction beachtet haben.

Vergleichen wir diese Curven mit den in den früheren Abtheilungen angeführten, so bemerken wir leicht, dass die Erscheinungen bei den Einspritzungen und die Erscheinungen bei unseren Controlversuchen sich von einander in vielen Beziehungen unterscheiden, und zwar:

a) Die absolute und noch mehr die relative Vergrößerung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute ist bei den Einspritzungen überhaupt viel stärker ausgeprägt als bei den Controlversuchen.

b) Die Vergrößerung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute tritt bei den Einspritzungen überhaupt viel früher ein als die entsprechende Vergrößerung bei den Controlversuchen.

c) Die Erscheinungen bei den Einspritzungen sind absolut constant, während die bei den Controlversuchen enthaltenen Resultate grosse Schwankungen und Unregelmässigkeiten zeigen.

Wenn wir zu dem Gesagten noch hinzufügen, dass die Vergrösserung der Leukocytenzahl in dem aus dem Knochenmark herausfliessenden Blute auch ohne irgend welche Verletzung des Knochenmarkes, nur unter dem Einflusse der Einspritzungen beobachtet wurde (die Versuche der ersten Abtheilung), so können

wir behaupten, dass die bei unseren Einspritzungen beobachteten Erscheinungen einen doppelten Ursprung haben: sie sind zum grössten Theil durch unsere Einspritzungen, zum Theil aber durch die mechanische Verletzung des Knochenmarkes hervorgerufen.

V. Vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei einmaliger Durchschneidung des letzteren. Einspritzung von Bakterien.

Die Versuche, welche uns zu dem am Ende der vorigen Abtheilung gemachten Schlusse geführt haben, können noch nicht als vollkommen befriedigend betrachtet werden. Da diese Versuche uns die Abhängigkeit der Erscheinung von zwei verschiedenen Factoren gezeigt haben, so muss die Bedeutung, welche jedem von diesen beiden Factoren gebührt, immer etwas zweifelhaft sein, besonders bei solchen physiologischen Versuchen, wo man die Individualität des Thieres immer in Betracht ziehen muss. Wenn wir desshalb die hervorragende Wirkung unserer Einspritzungen auf die Thätigkeit des Knochenmarkes ganz unzweifelhaft beweisen wollen, so müssen wir eine Methode ausfindig machen, welche uns gestattet, den störenden Einfluss der Knochenmarkverletzung ganz zu eliminiren.

Bei der Betrachtung unserer Tabellen, sowie der aus denselben construirten Curven können wir leicht sehen, dass die mehr oder weniger scharfe Vergrösserung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute bei unseren Controlversuchen, wie schon oben hervorgehoben wurde, nur dann beobachtet wird, wenn die Durchschneidung des Knochenmarkes schon viele Male nach einander ausgeführt worden ist. Wir können daraus schliessen, dass die Vergrösserung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute keine unmittelbare Folge der ersten Knochenmarkverletzung ist, sondern sich nur nach Verlauf einer mehr oder weniger langen Zeit entwickeln kann. Zu demselben Schlusse können wir auch auf Grund unserer Versuche mit verschiedenen Einspritzungen gelangen. Obgleich wir unsere Aufmerksamkeit bei diesen Versuchen vorzugsweise auf die Zeit richteten, wann die Vergrösserung der Leukocytenzahl meistens am schärfsten ausgesprochen war (30—90 Minuten nach der Einspritzung), haben wir dennoch die Zählung der Leukocyten im Knochenmarkblute vielfach auch bald nach der Einspritzung vorgenommen. Bei allen solchen Bestimmungen haben wir immer gefunden, dass die

Leukocytenzahl zu dieser Zeit noch nicht merklich vergrössert erscheint, wie der Leser sich leicht aus der Betrachtung unserer Tabellen und Curven überzeugen kann.

Diese Thatsache macht es möglich, den Einfluss der Knochenmarkverletzung leicht zu eliminiren. Wenn wir nämlich das Knochenmark bei unseren Versuchen nur ein Mal durchschneiden und dabei eine grosse Zahl von Leukocyten in dem aus diesem Organe herausströmenden Blute finden, so können wir behaupten, dass die Vergrösserung der Leukocytenzahl in diesem Falle nicht von der Verletzung des Knochenmarkes herrührt.

Auf Grund dieses Gedankenganges haben wir eine neue Versuchsreihe angestellt, in welcher das Knochenmarkblut nur ein Mal aus jedem Beine (os femoris) entnommen wurde, und zwar in verschiedenen Zeitintervallen nach den Einspritzungen (Culturen von Hühnercholera). Bei vielen von diesen Versuchen haben wir die erste Blutkörperchenzählung im Knochenmarkblute bald nach der Einspritzung, d. h. zur Zeit, wo die leukocytenvermehrnde Wirkung der Einspritzung noch nicht hervortreten konnte, vorgenommen, um die dieser Versuchsreihe zu Grunde gelegte und oben erörterte Thatsache des Ausbleibens irgend welcher Wirkung der einmaligen Knochenmarkdurchschneidung auf die Leukocytenzahl im Knochenmarkblute noch sicherer zu beweisen.

Wir haben dabei die in den nachfolgenden Tabellen angeführten Resultate gewonnen.

Nr. 19.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 19 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3419, einkernige = 2386.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur¹⁾.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
30	—	4134 (Rechtes Bein)	—	4373
31	0	—	2862	—
62	—	2386 (Linkes Bein)	—	3498
63	0	—	1908	—

1) Bei diesem wie auch bei allen nachfolgenden Versuchen haben wir die Quantität der eingespritzten Bakterienkultur je nach dem Gewichte des betreffenden Thieres gewechselt: einem Kilogramm des lebenden Thieres entsprachen immer 10 ccm der Cultur.

Nr. 20.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 9 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 4532, einkernige = 4214.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
44	—	1829 (Rechtes Bein)	—	2624
45	159	—	1988	—
74	—	875 (Linkes Bein)	—	2544
76	0	—	875	—

Nr. 21.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 8 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 4532, einkernige = 4055.

Einspritzung von 12 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
60	—	3101 (Rechtes Bein)	—	5009
62	—	3180 (Linkes Bein)	—	4214
69	239	—	2624	—

Nr. 22.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 48 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 4770, einkernige = 954.

Einspritzung von 16 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
61	—	636 (Rechtes Bein)	—	875
63	—	318 (Linkes Bein)	—	1113
68	80	—	477	—

Nr. 23.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 15 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3498, einkernige = 5406.

Einspritzung von 14 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
52	—	9540 (Rechtes Bein)	—	14 638
54	—	15 105 (Linkes Bein)	—	17 800
61	398	—	3657	—

Nr. 24.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 57 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 1352, einkernige = 2147.

Einspritzung von 9 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
91	—	3578 (Rechtes Bein)	—	1988
93	—	4214 (Linkes Bein)	—	3498
100	318	—	1193	—

Nr. 25.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 60 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 6201, einkernige = 2862.

Einspritzung von 9 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
50	—	239 (Rechtes Bein)	—	1431
52	—	875 (Linkes Bein)	—	1431
57	80	—	875	—

Nr. 26.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 16 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 2703, einkernige = 3260.

Einspritzung von 9 ccm der Bakteriencultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
54	—	3657 (Rechtes Bein)	—	2544
55	0	—	1431	—
60	—	4770 (Linkes Bein)	—	3180
61	0	—	1670	—

Nr. 27.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 14 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 2386, einkernige = 3578.

Einspritzung von 15 ccm der Bakteriencultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
56	—	7871 (Rechtes Bein)	—	1908
57	239	—	1431	—
69	—	5247 (Linkes Bein)	—	2386
70	477	—	557	—

Nr. 28.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 10 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 2465, einkernige = 3101.

Einspritzung von 15 ccm der Bakteriencultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
47	—	1352	—	2862
48	398	—	1908	—

Nr. 29.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 15 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 2147, einkernige = 2862.

Einspritzung von 11 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
10	—	159 (Rechtes Bein)	—	4373
20	—	398 (Linkes Bein)	—	3260

Nr. 30.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 81 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3180, einkernige = 3260.

Einspritzung von 6 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
16	—	0 (Rechtes Bein)	—	3260
31	—	239 (Linkes Bein)	—	1829

Nr. 31.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 100 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 4134, einkernige = 3498.

Einspritzung von 8 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
4	—	557 (Linkes Bein)	—	1829
12	—	636 (Rechtes Bein)	—	3737

Nr. 32.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 66 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 1590, einkernige = 1590.

Einspritzung von 9½ ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
6	159	—	557	—
7	—	0	—	954
14	—	(Rechtes Bein) 159 (Linkes Bein)	—	477

Nr. 33.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 37 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 3975, einkernige 2226.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
8	80	—	1670	—
9	—	159	—	—
18	—	(Rechtes Bein) 0 (Linkes Bein)	—	1988 1988

Nr. 34.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 109 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 2703, einkernige = 3578.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
5	80	—	1193	—
6	—	557	—	1113
27	—	(Rechtes Bein) 4055 (Linkes Bein)	—	1988

Nr. 35.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 22 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 2783, einkernige = 3737.

Einspritzung von 10 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
3	318	—	2783	—
4	—	557	—	3657
		(Rechtes Bein)		
42	—	1590	—	3021
		(Linkes Bein)		
43	0	—	2147	—

Nr. 36.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 38 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 2226, einkernige = 3419.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
12	—	159	—	2465
		(Rechtes Bein)		
35	—	716	—	1431
		(Linkes Bein)		

Nr. 37.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 30 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 4532, einkernige = 4532.

Einspritzung von 10 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
5	0	—	2067	—
6	—	159	—	2147
		(Rechtes Bein)		

Nr. 38.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 61 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3578, einkernige = 2386.

Einspritzung von 10 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
4	0	—	1431	—
5	—	159	—	1670
51	—	(Rechtes Bein)	—	1670
		1193 (Linkes Bein)		

Nr. 39.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 89 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3657, einkernige = 2783.

Einspritzung von 20 ccm der Bakteriencultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
12	—	159 (Rechtes Bein)	—	1034
41	—	159 (Linkes Bein)	—	1670

Nr. 40.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 26 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 7314, einkernige = 2067.

Einspritzung von 15 ccm der Bakteriencultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
5	—	0 (Rechtes Bein)	—	954
6	0	—	1193	—
14	—	0 (Linkes Bein)	—	716

Nr. 41.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 63 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 4055, einkernige = 3816.

Einspritzung von 15 ccm der Bakteriencultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
15	—	477 (Rechtes Bein)	—	1908
29	—	1431 (Linkes Bein)	—	1431

Nr. 42.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 41 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 1988, einkernige = 3657.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
4	0	—	1034	—
5	—	80	—	2147
21	—	(Rechtes Bein) 2942	—	2386
25	80	(Linkes Bein) —	2147	—

Nr. 43.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 85 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 2306, einkernige = 3180.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
4	0	—	1034	—
5	—	875	—	3419
24	—	(Rechtes Bein) 8348	—	2386
26	318	(Linkes Bein) —	795	—

Nr. 44.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 107 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 1511, einkernige = 4294.

Einspritzung von 15 ccm der Bakterienkultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
26	—	159	—	1988
27	0	(Rechtes Bein) —	1193	—

Wenn man die oben angeführten Tabellen oberflächlich durchmustert, so kann man glauben, dass die Resultate äusserst unbeständig sind. Es scheint also schwierig zu sein, irgend welche bestimmten Schlüsse aus diesen Versuchen zu ziehen. Bei dem genaueren Studium der Zahlen können wir aber diese Versuche ganz gut für die Entscheidung der uns interessirenden Frage verwerthen.

Um das zu zeigen, wollen wir unsere Resultate in einer etwas anderen Ordnung darstellen. In der nachfolgenden Tabelle haben wir nämlich die bei allen Versuchen enthaltenen Zahlen je nach den von dem Momente der Einspritzung verflossenen Zeitintervallen angeordnet, so dass jetzt die Abhängigkeit der Erscheinung von der Zeit möglichst klar hervortreten muss.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Nummer des Versuchs	Zahl der polymorph- kernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
		Arterie	Knochenmark	Arterie	Knochenmark
4	31	—	557	—	1829
	35	318	557	2783	3657
5	38	0	159	1431	1670
	40	0	0	1193	954
	42	0	80	1034	2147
	43	0	875	1034	3419
6	34	80	557	1193	1113
	37	0	159	2067	2147
7	32	159	0	557	954
9	33	80	159	1670	1988
10	29	—	159	—	4373
12	31	—	636	—	3737
	36	—	159	—	2465
	39	—	159	—	1034
14	32	159	159	557	477
	40	0	0	1193	716
15	41	—	477	—	1908
16	30	—	0	—	3260
18	33	80	0	1670	1988
20	29	—	398	—	3260
21	42	80	2942	2147	2386
24	43	318	8348	795	2386
26	44	0	159	1193	1988
27	34	—	4055	—	1988
29	41	—	1431	—	1431
30	19	0	4134	2862	4373
31	30	—	239	—	1829
35	36	—	716	—	1431
41	39	—	159	—	1670
42	35	0	1590	2147	3021
44	20	159	1829	1988	2624
47	28	398	1352	1908	2862
50	25	80	239	875	1431
51	38	—	1193	—	1670
52	23	398	9540	3657	14638
	25	80	875	875	1431
54	23	398	15105	3657	17800
	26	0	3657	1431	2544
56	27	239	7871	1431	1908
60	21	239	3101	2624	5009
	26	0	4770	1670	3180
61	22	80	636	477	875
62	19	0	2386	1908	3498
	21	239	3180	2624	4214
63	22	80	318	477	1113
69	27	477	5247	557	2386
74	20	0	875	875	2544
91	24	318	3578	1193	1988
93	24	318	4214	1193	3498

Diese Tabelle zeigt uns, dass die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten im Carotisblute immer sehr niedrig ist; sie erreicht in keinem von unseren Versuchen den Werth von 500 Leukocyten in 1 cmm; meistens ist sie sogar viel niedriger. Im Knochenmarkblute sind diese Zahlen immer höher als in der Arterie gefunden worden. Da aber einerseits das Knochenmark als eine normale Leukocytenquelle betrachtet werden muss und da andererseits unsere Methode nicht ganz genau erscheint, und vielleicht geneigt ist, etwas zu grosse Zahlen für das Knochenmarkblut zu ergeben, so ist selbstverständlich nicht jedes Uebergewicht in der Zahl der Knochenmarkleukocyten auf die Wirkung unserer Einspritzungen zu beziehen. Auf Grund unserer Tabelle können wir uns leicht eine ungefähre Vorstellung von dem Uebergewicht in der Zahl der polymorphkernigen Knochenmarkleukocyten machen, welches noch nicht als Folge der Einspritzung zu betrachten ist. Wir können nämlich annehmen, dass die Zahlen, welche wir bald nach der Einspritzung erzielt haben, noch von der Wirkung derselben mehr oder weniger frei sind. In unserer Tabelle sehen wir, dass die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute während der ersten 20 Minuten nach der Einspritzung (20 Bestimmungen) den Werth von 1000 im Kubikmillimeter niemals erreicht und meistens sogar viel niedriger bleibt (im Mittel aus 20 Versuchen 262,5 polymorphkernige Leukocyten im Kubikmillimeter). Wir sind deshalb berechtigt, alle Fälle, wo die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute mehr als 1500 pro Kubikmillimeter beträgt, jedenfalls als solche zu betrachten, bei denen die leukocytenvermehrnde Wirkung der Einspritzung ganz sicher besteht. Alle solche Zahlen sind in unserer Tabelle, der leichteren Uebersicht wegen, fett gedruckt.

Die angeführte Tabelle lässt uns unsere Resultate auf folgende Weise formuliren.

1. Eine mehr oder weniger bedeutende Vergrösserung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute tritt niemals früher ein als nach Verlauf von 20 Minuten nach der Einspritzung.

Wir haben in der That, wie schon oben erwähnt, in den 20 Leukocytenzählungen, die während dieser Zeit ausgeführt wurden, in keinem Falle eine solche Vergrösserung der Leukocytenzahl gefunden, welche ganz sicher auf die Wirkung unserer Einspritzungen bezogen werden könnte. Dieses Resultat ist für uns sehr wichtig.

Es zeigt uns nämlich, dass unsere Methode, das Blut direct aus dem Knochenmark zu entnehmen, an und für sich keine Bedingung enthält, welche zu einer mehr oder weniger bedeutenden Vermehrung der Zahl der polymorphkernigen Leukocyten führen könnte (vorausgesetzt, dass diese Methode so verwendet ist, wie es bei unseren letzten Versuchen geschah). Jede bedeutende Vermehrung der Leukocytenzahl bei den Versuchen, in welchen das Blut während der späteren Stadien der Einspritzung aus dem Knochenmark entnommen wurde, kann also ganz sicher als durch die Einspritzung bewirkt betrachtet werden.

2. Während der Zeitperiode von 20 bis 50 Minuten nach der Einspritzung kommt eine Vermehrung der Zahl der polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute schon verhältnissmässig oft vor. Wenn wir auf Grund des oben Gesagten nur diejenigen Fälle als Vermehrung der Leukocytenzahl betrachten, in welchen mehr als 1500 Leukocyten im Kubikmillimeter gefunden werden, so können wir sagen, dass die Vergrösserung der Leukocytenzahl während der in Rede stehenden Periode in 46 % aller Fälle beobachtet wird (in sechs Fällen bei 13 Beobachtungen).

3. Die Vermehrung der Zahl der polymorphkernigen Leukocyten wird am regelmässigsten während der Zeitperiode von 50 bis 93 Minuten beobachtet. Bei 16 Beobachtungen, die zu dieser Periode gehören, haben wir eine solche Vermehrung in elf Fällen gefunden, d. h. in 69 % aller Fälle.

4. Was die Prägnanz der Erscheinung betrifft, so haben wir ganz prägnante Resultate (mehr als 5000 polymorphkernige Leukocyten) nur in fünf Fällen beobachtet (8348 in Nr. 43, 9500 und 15105 in Nr. 23, 7871 und 5247 in Nr. 27); in allen anderen Fällen sind die Resultate weniger deutlich ausgesprochen.

Das sind die Resultate, die wir aus unserer Tabelle in Bezug auf die polymorphkernigen Leukocyten unmittelbar herleiten können. Es bleibt nun die Frage, wie man diese Resultate zu deuten hat.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Vermehrung der Leukocytenzahl in allen Fällen, in welchen wir eine solche im Knochenmarkblute gefunden haben, nur von der Einspritzung der bakteriellen Culturen abhängig ist. Auf Grund der beschriebenen Versuchsreihe können wir also ohne Weiteres die Behauptung aufstellen, dass die Einspritzung der bakteriellen Culturen in der Mehrzahl der Fälle zu einer Herausbeförderung

der polymorphkernigen Leukocyten aus dem Knochenmarke führt.

Dieser Schluss steht aber in einem partiellen Widerspruche mit dem von uns früher gemachten. Wir haben bei den von uns früher beschriebenen Versuchen gefunden, dass eine solche Wirkung der bakteriellen Einspritzung nicht in der Mehrzahl der Fälle, sondern in allen Fällen ganz regelmässig beobachtet wurde. Es entsteht also die Frage, warum wir hier die Resultate so unbeständig finden. Es können hier zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden.

a) Man könnte glauben, dass die Vermehrung der Leukocytenzahl im Knochenmarkblute als Folge der Bakterieneinspritzung eine Erscheinung ist, welche von der Individualität des Thieres abhängt, und dass es einzelne Fälle geben kann, wo diese Reaction vollständig ausbleibt. Die Regelmässigkeit der Resultate bei unseren früheren Versuchen wäre dann so zu deuten, dass darin nicht nur die Bakterieneinspritzung, sondern auch die mechanische Verletzung des Knochenmarkes als Ursache der Leukocytenvermehrung wirksam war.

Man kann nicht leugnen, dass diese Voraussetzung für einige von unseren früheren Versuchen vielleicht zutreffend sein kann. Es erscheint uns aber unerlaubt, diese Erklärung zu verallgemeinern und alle negativen Resultate, welche wir bei den soeben beschriebenen Versuchen beobachtet haben, in dieser Weise zu deuten, um so mehr, als wir hier eine andere vollkommen plausible Erklärung leicht auffinden können.

b) Man kann nämlich glauben, dass die zu kurze Dauer unserer Erscheinung die wichtigste, vielleicht die einzige Ursache ist, welche die Unbeständigkeit unserer Resultate bedingt, dass wir, mit anderen Worten, bei vielen Versuchen, in welchen das Resultat negativ ausgefallen ist, das Blut aus dem Knochenmarke entweder zu früh (vor dem Eintreten der Leukocytenvermehrung) oder zu spät (nach dem Ende der Erscheinung) entnommen haben.

Diese Erklärung ist, unserer Meinung nach, die wahrscheinlichste für die meisten, vielleicht auch für alle Versuche, bei denen wir keine Leukocytenvermehrung gefunden haben. Wir haben in der That früher gesehen, dass die Zeit, während welcher die Leukocyten im Knochenmarkblute vermehrt erscheinen, sogar in den Fällen kurz ist, wo die beiden von uns constatirten Ursachen (bakterielle Einspritzung und mechanische Verletzung des Knochenmarkes) zusammenwirken. Desshalb ist es sehr wahrscheinlich, dass die Dauer der Erscheinung bei den soeben beschriebenen Versuchen ebenso kurz,

vielleicht sogar viel kürzer sein kann. Dann ist es leicht zu verstehen, dass es bei den individuellen Unterschieden, die uns einzelne Thiere aufweisen (in Bezug auf die Zeit, in welcher die Vergrösserung der Leukocytenzahl eintritt), überhaupt nur verhältnissmässig schwer sein muss, die Erscheinung sicher zu constatiren.

Auf Grund des Gesagten scheint es uns erlaubt, in den erhaltenen Resultaten einen Beweis dafür zu erblicken, dass die Einspritzung der bakteriellen Culturen, unabhängig von der mechanischen Verletzung des Knochenmarkes, ganz regelmässig die Vergrösserung der Zahl der polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute bedingt.

Bei allen unseren Auseinandersetzungen haben wir bis jetzt nur die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten beachtet. Alle unsere Tabellen zeigen aber, dass die Zahl der einkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute auch nicht unverändert bleibt. Wir sehen nämlich, dass diese Zahl fast immer die entsprechende Zahl im Arterienblute mehr oder weniger übertrifft. Mit anderen Worten: die Herausbeförderung der einkernigen Leukocyten aus dem Knochenmark wird auch durch die Bakterien-einspritzung begünstigt.

Das Resultat ist aber hier meistens weitaus nicht so scharf ausgesprochen, wie wir es für die polymorphkernigen Leukocyten beobachtet haben. Sehr scharfe Resultate haben wir in der That nur bei einem einzigen Versuche erzielt, nämlich bei dem Versuche Nr. 23, wo wir gegen 3657 Leukocyten im Arterienblute 14638 und 17800 im Knochenmarkblute gefunden haben. In allen anderen Fällen finden wir die einkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute meistens in einer Menge von 2—3000, selten mehr, oft sogar viel weniger.

Es gibt hier ausserdem keine so deutliche Abhängigkeit zwischen der Zahl der einkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute und der seit der Einspritzung verflossenen Zeit, wie wir es in Bezug auf die polymorphkernigen Leukocyten constatirt haben: die Leukocytenzahl bleibt fast immer nahezu dieselbe, unabhängig davon, ob wir unsere Bestimmungen bald nach der Einspritzung oder während der späteren Stadien vorgenommen haben. Wir können uns davon sehr leicht überzeugen, wenn wir alle in der letzten Tabelle angeführten Bestimmungen in die früher aufgestellten drei Perioden theilen (von dem Momente der Einspritzung bis zu 20 Minuten, von 20 bis zu

50 Minuten und von 50 Minuten bis zum Ende der Tabelle, d. h. bis zu 93 Minuten) und das Mittel aus den zu jeder Periode gehörigen Zahlen berechnen. Die so für Knochenmarkblut berechneten Zahlen sind folgende: 2155 einkernige Leukocyten während der ersten, 2263 während der zweiten und 2561 während der dritten Periode (es sind dabei in der dritten Periode die beiden oben erwähnten, hervorragend grossen Zahlen bei Seite gelassen, da sie offenbar eine Ausnahme von der allgemeinen Regel darstellen). Diese Zahlen sind, wie man sieht, einander nahezu gleich. Sie übertreffen ausserdem nur sehr wenig die Zahl der einkernigen Leukocyten im Arterienblute, wo diese Zahl, als Mittel aus allen einzelnen Bestimmungen berechnet, 1590 Leukocyten im Kubikmillimeter Blut entspricht.

Die Herausbeförderung der einkernigen Leukocyten aus dem Knochenmark ist also im Allgemeinen ganz anderen Regeln als die Herausbeförderung der polymorphkernigen Leukocyten unterworfen.

VI. Vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie und im Knochenmark bei der einmaligen Durchschneidung des letzteren. Einspritzung von Toxinen.

Es ist schon a priori sehr wahrscheinlich, dass die in der vorigen Abtheilung erhaltenen Resultate auch für den Fall der Einspritzung von Toxinen ohne Bakterien gelten müssen. Um das zu beweisen, haben wir noch eine Versuchsreihe angestellt, die ganz ebenso wie die oben beschriebene ausgeführt wurde, mit dem einzigen Unterschiede, dass wir den Thieren anstatt der ganzen Culturen die von den Bakterien abfiltrirte Culturflüssigkeit (20tägige Culturen von Hühnercholera-Bacillen) ins Blut eingespritzt haben. Die dabei erhaltenen Resultate sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt.

Nr. 45.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 35 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 3419, einkernige 5812.

Einspritzung von 15 ccm der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
34	—	3339 (Rechtes Bein)	—	2942
36	318	—	1511	—

Nr. 46.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 37 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 3816, einkernige = 5565.

Einspritzung von 20 n der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
50	—	11 925 (Rechtes Bein)	—	1034
55	0	—	1034	—
60	—	2 783 (Linkes Bein)	—	1034
61	0	—	954	—

Nr. 47.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 16 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 5812, einkernige = 2624.

Einspritzung von 14 ccm der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
47	—	3816 (Rechtes Bein)	—	2226
52	80	—	1431	—
58	—	3339 (Linkes Bein)	—	1511
59	477	—	1511	—

Nr. 48.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 50 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 3578, einkernige = 2067.

Einspritzung von 22 ccm der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
43	—	3339 (Rechtes Bein)	—	2544
50	239	—	1749	—
63	—	3339 (Linkes Bein)	—	1829
64	80	—	875	—

Nr. 49.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 58 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige 4612, einkernige = 5724.

Einspritzung vo. 18 ccm der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
60	—	4532 (Rechtes Bein)	—	5168
63	159	—	2465	—
65	—	1431 (Linkes Bein)	—	1670
73	80	—	1590	—

Nr. 50.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 6 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 2226, einkernige = 3419.

Einspritzung von 12 ccm der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
48	—	6281 (Rechtes Bein)	—	2783
50	—	4532 (Linkes Bein)	—	3419
54	477	—	2226	—
69	—	11130 (Rechtes Bein)	—	2783
70	557	—	1511	—
85	—	6996 (Linkes Bein)	—	3101

Nr. 51.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 14 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 8666, einkernige = 3975.

Einspritzung von 20 ccm der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
72	—	9938 (Rechtes Bein)	—	4055
74	—	9779 (Linkes Bein)	—	3578
81	716	—	1113	—
87	—	5088 (Rechtes Bein)	—	1829
88	398	—	954	—
100	—	3021 (Linkes Bein)	—	795

Nr. 52.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 11 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 5088, einkernige = 2147.

Einspritzung von 20 ccm der Toxine.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
116	—	1431 (Rechtes Bein)	—	318
118	—	636 (Linkes Bein)	—	159
123	0	—	447	—

Der Uebersichtlichkeit halber haben wir auch hier in der nachfolgenden Tabelle die bei allen Versuchen erhaltenen Zahlen je nach den von dem Momente der Einspritzung verflossenen Zeitintervallen angeordnet. Die fett gedruckten Zahlen haben dieselbe Bedeutung wie im vorigen Abschnitte.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Nummer des Versuchs	Zahl der polymorph- kernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
		Carotis	Knochenmark	Carotis	Knochenmark
34	45	318	3339	1511	2942
43	48	239	3339	1749	2544
47	47	80	3816	1431	2226
48	50	477	6281	2226	2783
50	46	0	11925	1034	1034
—	50	477	4532	2226	3419
58	47	477	3339	1511	1511
60	46	0	2783	954	1034
—	49	159	4532	2465	5168
63	48	80	3339	875	1829
65	49	80	1431	1590	1670
69	50	557	11130	1511	2783
72	51	716	9938	1113	4055
74	51	716	9779	1113	3578
85	50	—	6996	—	3101
87	51	398	5088	954	1829
100	51	—	3021	—	795
116	52	0	1431	477	318
118	52	0	636	477	159

Die Resultate dieser Versuche sind, wie man sich leicht überzeugen kann, vollkommen identisch mit denjenigen, die wir bei der Einspritzung der nicht filtrirten Bakterienkulturen erhalten und in der vorigen Abtheilung beschrieben haben. Damit ist also bewiesen, dass alle dort gewonnenen Schlüsse auch auf den Fall der intravenösen Einspritzung von Toxinen übertragen werden müssen.

VII. Systematische vergleichende Untersuchung des Blutes in der Arterie (Arteria Carotis) und in der Vene (Vena femoralis) bei der Einspritzung von Bakterien.

Mit den in der vorigen Abtheilung beschriebenen Versuchen könnten wir schon unsere Untersuchung als abgeschlossen betrachten; die wichtigste Thatsache, deren Analyse uns bis jetzt beschäftigt hat (die Wirkung unserer Einspritzungen auf die Thätigkeit des Knochenmarkes), ist nun endgültig bewiesen.

Dessen ungeachtet haben wir zum Schluss noch eine letzte Versuchsreihe angestellt, welche gestattete, unsere Erscheinung bei ganz intactem Knochenmark zu beobachten. Es lagen diesen Versuchen folgende Betrachtungen zu Grunde.

Die aus dem Knochenmark stammenden Leukocyten müssen in den allgemeinen Kreislauf jedenfalls auf dem Wege der Venen gelangen. Wir können desshalb erwarten, dass die Zahl der Leukocyten im venösen Blute zur Zeit, wenn die Einspritzung von Bakterien das Knochenmark zu einer erhöhten Thätigkeit anregt, im Vergleich mit dem arteriellen Blute mehr oder weniger erhöht sein muss. Die einfache Zusammenstellung der Leukocytenzahl im arteriellen mit der im venösen Blute muss also genügen, um uns über die Thätigkeit des Knochenmarkes Aufschluss zu geben.

Jedenfalls kann hier die Erscheinung nur verhältnissmässig wenig prägnant sein, da das leukocytenreiche aus dem Knochenmark stammende Blut sich mit der grossen Menge des aus den anderen Regionen abfliessenden Blutes mischen muss. Es ist desshalb sehr wichtig, die Leukocyten bei solchen Versuchen möglichst genau zu zählen. Demgemäss haben wir bei dieser Versuchsreihe die Leukocyten nicht in 20 Gesichtsfeldern, wie wir es früher thaten, sondern in 40 und sogar in 60 Gesichtsfeldern gezählt. Im Uebrigen sind die Einzelheiten der Versuche auf Grund des oben Gesagten selbstverständlich und brauchen nicht weiter beschrieben zu werden.

In der nachfolgenden Tabelle führen wir die Resultate der Versuche an.

Nr. 53.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 20 Minuten vor der Einspritzung:

polymorphkernige = 5009, einkernige = 6837.

Einspritzung von 15 ccm einer Hühnercholera-Cultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Vena femor.	Carotis	Vena femor.
48	—	239	—	2386
52	398	—	2386	—
78	—	795	—	3021
81	239	—	2942	—

Nr. 54.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 33 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 2862, einkernige = 4134.

Einspritzung von 13 ccm einer Hühnercholera-Cultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Vena femor.	Carotis	Vena femor.
53	—	636	—	1352
57	0	—	1431	—
68	—	795	—	2226
69	80	—	954	—
83	—	875	—	1113
84	239	—	875	—

Nr. 55.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 10 Minuten vor der Einspritzung:
polymorphkernige = 4214, einkernige = 11130.

Einspritzung von 15 ccm einer Hühnercholera-Cultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Vena femor.	Carotis	Vena femor.
44	—	954	—	4691
54	795	—	4055	—
72	—	1431	—	5009
73	239	—	2703	—
92	—	1113	—	2544
93	159	—	1794	—

Nr. 56.

Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute 55 Minuten vor der Einspritzung:
 polymorph ernige = 6360, einkernige = 8268.

Einspritzung von 18 ccm der Cultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Vena femor.	Carotis	Vena femor.
47	—	1113	—	2544
50	398	—	2147	—
70	—	795	—	3260
71	398	—	3180	—

Nr. 57.

Die normale Leukocytenzahl in dem Ohrvenenblute wurde nicht bestimmt.
 Einspritzung von 10 ccm der Cultur.

Zeit nach der Einspritzung in Minuten	Zahl der polymorphkernigen Leukocyten		Zahl der einkernigen Leukocyten	
	Carotis	Vena femor.	Carotis	Vena femor.
30	80	—	3419	—
35	—	159	—	2544
66	80	—	2147	—
71	—	636	—	3419
99	80	—	2147	—
101	—	239	—	2465
127	398	—	3180	—
131	—	477	—	2783

Wir sehen aus den Tabellen, dass unsere Erscheinung auch hier genügend scharf hervortritt. Man constatirt auch hier eine merkliche Vermehrung der Leukocytenzahl in dem Venenblute (im Vergleich mit der Arterie), und zwar zur Zeit, wo wir dieselbe bei anderen, früher beschriebenen Versuchsmethoden beobachtet haben. Nur ist die Schärfe der Erscheinung bedeutend geringer.

VIII. Zusammenstellung der Resultate und Schlussfolgerungen.

Auf Grund unserer Untersuchung können wir jetzt folgende Sätze aufstellen:

1. Die intravenöse Einspritzung von Bakterien regt das Knochenmark zu einer erhöhten Thätigkeit an.

2. Diese Thätigkeit äussert sich darin, dass das Knochenmark jetzt eine grosse Menge Leukocyten in's Blut hinausbefördert.

3. Die Herausbeförderung der Leukocyten aus dem Knochenmark geschieht nach besonderen Regeln, welche für polymorphkernige und für einkernige Leukocyten ganz verschieden sind.

4. Das Herausbefördern der polymorphkernigen Leukocyten aus dem Knochenmark beginnt nicht sogleich nach der Einspritzung, sondern nach Verlauf einer je nach der Individualität des Thieres verschiedenen Zeit (von 20 Minuten bis zu einer Stunde nach der Einspritzung), erreicht bald sein Maximum und sinkt dann wiederum mehr oder weniger rasch, so dass die ganze Erscheinung als ein Anfall von Leukocytenherausbeförderung bezeichnet werden muss.

5. Die Erscheinung ist sehr scharf ausgesprochen, so dass wir zur Zeit, wo dieselbe ihre maximale Entwicklung erreicht hat, für die polymorphkernigen Leukocyten im Knochenmarkblute die Zahlen finden, welche die entsprechenden Zahlen in der Arterie 20—50 Mal und sogar mehr übertreffen.

6. Die Herausbeförderung der einkernigen Leukocyten aus dem Knochenmark ist viel weniger scharf ausgesprochen. Nur in sehr seltenen Fällen erscheint die Zahl derselben im Knochenmarkblute mehr als verdoppelt (im Vergleich mit dem Arterienblute). Sehr oft sind die Unterschiede sogar viel geringer.

7. In Bezug auf die Herausbeförderung der einkernigen Leukocyten werden keine scharf ausgesprochenen Anfälle beobachtet, sondern die Zahl der Leukocyten im Knochenmarkblute erscheint während der verschiedenen Perioden nach der Einspritzung meistens mehr oder weniger gleichmässig vergrössert.

8. Die gesammten soeben angeführten Sätze gelten auch für den Fall, wo wir dem Thiere anstatt der Bakterienkultur die von Bakterien abfiltrirte Flüssigkeit (Toxine) in's Blut einspritzen. Daraus kann mit grosser Wahrscheinlichkeit gefolgert werden, dass die

Einspritzung von Bakterien die Thätigkeit des Knochenmarkes theils durch die in der Cultur enthaltenen, theils durch die im Organismus des Thieres von Bakterien neu gebildeten Toxine anregt.

9. Die Thätigkeit des Knochenmarkes kann auch durch die mechanischen, das Knochenmark treffenden Eingriffe (Durchschneiden des Knochens) angeregt werden.

Das sind die Thatsachen, welche unsere Untersuchung ergeben hat.

Auf Grund dieser Thatsachen können wir zunächst als bewiesen betrachten, dass das Knochenmark unter pathologischen Verhältnissen als Quelle der Blutleukocyten, und zwar vorzugsweise der polymorphkernigen Leukocyten dient. Daraus kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass dasselbe, wenn auch vielleicht in viel geringerem Grade, auch im normalen Zustande des Thieres statthat. Es wird in der That allgemein angenommen, dass die Blutleukocyten vergängliche Gebilde sind, welche im Thierkörper beständig der Zerstörung anheimfallen und durch neu gebildete ersetzt werden. Indem man sich auf die rein histologischen (zum Theil normalen, zum Theil pathologischen) Befunde stützte, hat man unter den anderen Organen (Lymphdrüsen, Milz) in dieser Beziehung auch dem Knochenmark eine mehr oder weniger grosse Bedeutung zugeschrieben¹⁾. Der experimentelle Beweis einer solchen Thätigkeit des Knochenmarkes ist aber bis jetzt noch nicht erbracht worden. Es finden sich sogar Literaturangaben, welche irgend welche wichtige Rolle des Knochenmarkes in dieser Beziehung zweifelhaft erscheinen lassen können. So hat neuerdings Roëtzki²⁾, welcher das Blut der Knochenarterie und Knochenvene bei Hunden in Bezug auf seine morphologische Zusammensetzung untersuchte, und zwar sowohl im normalen Zustande des Thieres als auch bei der künstlich erzeugten Leukocytose (intravenöse Einspritzung von Oleum terrebintini), ge-

1) Wir halten uns für berechtigt, die Erörterung der diesbezüglichen Literaturangaben zu unterlassen, da dieselben meistens einen rein histologischen Charakter haben und desshalb in keiner unmittelbaren Beziehung zu dem Gegenstande unserer Untersuchung stehen. Der Leser kann diese Angaben in der neu erschienenen Monographie finden: H. Roger et O. Josué, La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. Masson et Cie. Paris 1899.

2) Roëtzki, Contribution à l'étude de la fonction hemato-poiétique de la moelle osseuse. Archives des sciences biologiques. St. Petersburg V.

funden, dass die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten im Blute beider Gefässe keine nennenswerthen Unterschiede zeigt. Unsere Untersuchung hat uns nämlich einen solchen Beweis für diese schon längst vermuthete Thätigkeit des Knochenmarkes in unerwartet schlagender Weise geliefert.

Auf Grund unserer Untersuchung können wir jetzt auch die von uns in der Einleitung aufgestellte Frage in einer ganz befriedigenden Weise beantworten. Wir haben nämlich dort gesehen, dass die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten während des Krankheitsverlaufes (Hühnercholera bei den Kaninchen) in den Organen immer mehr und mehr wächst, und zwar zu der Zeit, wo man im Blute schon fast keine Leukocyten mehr findet. Nun können wir uns diese Erscheinung in folgender Weise erklären.

Die mit der Bakterienkultur eingespritzten Toxine, sowie auch die Toxine, welche während des Krankheitsverlaufes entstehen, reizen das Knochenmark und regen es zu einer gesteigerten Thätigkeit an, wodurch die polymorphkernigen Leukocyten aus dem Knochenmark in's Venenblut herausbefördert werden. Diese Leukocyten bleiben nur kurze Zeit im Blute und sammeln sich in den Organen, wo die Bakterien aufgehalten wurden. Es ist augenscheinlich, dass die Organe immer reicher und reicher an Leukocyten werden müssen, ohne dass dabei das Blut irgend welche Steigerung der Leukocytenzahl aufzuweisen braucht.

Es wird also die Leukocytenanhäufung in den Organen bei der Hühnercholera ganz ungezwungen erklärt. Es scheint uns aber, dass dieselbe Erklärung auch für diejenigen Fälle passt, in welchen nicht nur die Organe, sondern auch das Blut während des Krankheitsverlaufes allmählig immer reicher und reicher an Leukocyten werden, in welchen sich, mit anderen Worten, eine Leukocytose entwickelt. Diese Leukocytose muss augenscheinlich dann entstehen, wenn das Knochenmark zur Zeit, wo die Organe schon mit Leukocyten überladen sind, seine Thätigkeit nicht einstellt, sondern immer neue Massen von Leukocyten in's Blut hinausbefördert. Damit stimmt die Thatsache vollkommen überein, dass bei der Leukocytose fast ausschliesslich die Zahl der polymorphkernigen Leukocyten gesteigert erscheint.

Es kann folglich die von uns in der Einleitung gestellte Aufgabe als befriedigend gelöst betrachtet werden. Wir haben nämlich auf physiologischem Wege bewiesen, dass das Knochenmark als

Quelle der polymorphkernigen Leukocyten betrachtet werden muss. Es entsteht jetzt die Frage, wie die Leukocyten in diesem Organe gebildet werden. Diese Frage kann nur auf Grund specieller histologischer Studien beantwortet werden. Solche Untersuchungen sind jetzt im hiesigen Laboratorium im Gange, und es wird in nächster Zeit über die dabei erhaltenen Resultate in einer speciellen Abhandlung berichtet werden.