Pilocarpin und Blutbild.

Von

H. Zuntz und R. Vogel.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Hamburgischen Universität, Krankenhaus St. Georg [Prof. Dr. *Bornstein*].)

(Eingegangen am 4. April 1922.)

Im Verlaufe von Untersuchungen über den Einfluß von Medikamenten, welche über das vegetative Nervensystem auf den Zuckergehalt und den Hämoglobingehalt des Blutes wirken, wurde auch das Verhalten des weißen Blutbildes einer Nachprüfung unterzogen. Gemäß der Theorie von *Eppinger* und *Falta* (Samml. klin. Abh. 1910) über die Tonuserhöhung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems auf das Blutbild wird häufig angenommen, daß experimentelle Erhöhung des Vagustonus durch Pilocarpineinspritzung eine Leukocytose und Zunahme der Eosinophilen bewirke. Diese Annahme gründet sich auf Versuche von *Bertelli*, *Falta* und *Schweeger* (Ztschr. f. klin. Med. 1910), die 2 Perioden im Wechsel des Blutbildes nach Pilocarpineinspritzung feststellten. Zuerst fanden sie eine rasch auftretende Hyperleukocytose mit relativer Verminderung der Neutrophilen und relativer Vermehrung der Mononucleären nebst starker Eosinophilie, welche letztere mit der Asthma-Eosinophilie in Verbindung gesetzt wurde. Die 2. Periode, welche $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einspritzung auftrat, war durch Neutrophilie und Hyperleukocytose, sowie Eosinopenie ausgezeichnet. Als hauptsächliche Grundlage für Befund und theoretische Schlußfolgerungen wird von den Verfassern ein über 30 Stunden ausgedehnter Versuch bei *einem* Hunde angeführt, welcher $\frac{3}{4}$ mgr Pilocarpin pro kg erhalten hatte. Außerdem werden noch ein über eine Stunde dauernder Menschenversuch und ein ebensolange dauernder Hunderversuch angeführt, die aber nur die erste Periode der von den Verfassern gefundenen zweiphasigen Blutbildänderungen umfassen. In den Hunderversuchen ist nur die Leukocytose deutlich (von 15 100 auf 29 000 resp. 14 000 auf 22 500). Die relative Verschiebung des weißen Blutbildes jedoch erscheint uns innerhalb der Fehlergrenzen zu liegen. Die Zunahme der

Eosinophilen im langen Hundeversuch mit darauffolgender Eosinopenie nach 7 Stunden ist allerdings deutlich: zuerst um 1,07% steigend, dann fallend bis auf 0 nach 9 Stunden. Der Menschenversuch, der mit einer für Vergleichszwecke viel zu kleinen Dosis von 1 mg Gesamtdosis ausgeführt wurde, zeigt keine Leukocytose, dagegen eine geringe Zunahme der schon vorher bestehenden Eosinophilie (steigend von 7% auf 11,5%). *Horbaczewsky* (Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien math. naturwiss. Abt. III. p. 105, 1891) fand nach Pilocarpin eine Leukocytose, ebenso *Rucika* (Allg. Wiener med. Zentralzeitung 1893 Bd. 38 Nr. 31—36). *Harvey* (Journal of Physiology, Bd. 35, 1906) machte Versuche an Kaninchen und Katzen. Er fand nach intravenöser Injektion beim Kaninchen (1 mgr pro kg) die schon bekannte Zunahme der Leukocyten, die nach einer Stunde deutlich war. Außerdem zeigte sich eine relative Lymphocytose. Bei einer Katze (5 mg pro kg) fand er angenähert dasselbe. *Harvey* nimmt an, daß die Zunahme der weißen Blutkörperchen insbesondere der Lymphocyten auf einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Milz und der Lymphdrüsen beruht. Diese Zusammenziehung der glatten Muskelfasern soll auf dem vermehrten Vagustonus beruhen, der durch Pilocarpin hervorgerufen wird. Er stützt seine Hypothese durch Versuche mit Muscarin, welches ebenfalls den Vagustonus erhöht. Außerdem konnte er durch elektrische Reizung der Milznerven eine absolute und relative Leukocytose in einem Falle bei einem decerebrierten Hunde finden. Eine Unterbindung der Milzgefäße ließ die sonst beobachtete Leukocytose nicht in dem gewöhnlichen Maße auftreten. Atropin, welches die Nervenendigungen des Vagus lähmt, hob die Pilocarpinwirkung auf, während Bariumchloridwirkung durch Atropin nicht aufgehoben wird. BaCl_2 wirkt wie Pilocarpin, jedoch wird seine Wirkung nicht durch Atropin aufgehoben, weil Pilocarpin am selben Angriffspunkt wie das Atropin angreift, während Bariumchlorid peripher hiervon angreift. Über die Auffassung *Harveys* vom Wirkungsmechanismus des Pilocarpins auf das weiße Blutbild wird noch weiter unten zu sprechen sein.

Auch die Befunde von *Bertelli*, *Falta* und *Schweegee* blieben nicht unwidersprochen. *Schwenker* und *Schlecht* (Ztschr. f. klin. Med. Bd. 76/77) fanden bei Pilocarpineinspritzung am Hunde keine nennenswerte Veränderung des weißen Blutbildes. Bei Versuchen am Meerschweinchen zeigte sich Verschwinden der Eosinophilen. *Scorzewsky* und *Wasserberg* (Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 10) fanden ebenfalls ein Abnehmen der Eosinophilen, sowie eine rasch eintretende Lymphocytose. *Aschenheim* und *Pomono* (Ztschr. f. Kinderheilk. Bd. 10, 1914, S. 503) fanden bei Kindern keine einheitliche Beeinflussung des Blutbildes bei nichttoxischen Pilocarpindosen. Bei einer toxischen Gabe trat eine relative Lymphopenie, Eosinopenie und Ansteigen der Poly-

nucleären ein. Auf Grund der gleichsinnigen Wirkung von Adrenalin und Pilocarpin auf die Lymphocyten hält *Frey* (Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 10, 1913) die Lehre vom Antagonismus des sympathischen und parasympathischen Nervensystems für unzutreffend. Ähnliches in bezug auf die Wirkung von Adrenalin und Pilocarpin auf den Zuckerstoffwechsel konnten *Bornstein* und *Vogel* kürzlich beweisen (Biochemische Ztschr. 1921). *Port* und *Bruno* (Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 76) haben den Einfluß verschiedener Pharmaca auf das Blutbild untersucht. Sie machten auch Versuche mit Pilocarpin in Dosen von 0,7—1,5 mg pro kg und fanden die bereits bekannte Leukocytose, keine wesentliche Veränderung des eosinophilen Blutbildes und ein wechselndes Verhalten der Lymphocyten. Auch *Naegeli* (Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 3. Aufl. 1919) vermißte bei vagotonischen Zuständen jede Eosinophilie. *Schenk* (Deutsch. med. Wochenschr. 1920 Nr. 43) untersuchte das Blutbild von menschlichen Individuen mit Störungen des vegetativen Nervensystems, sowie dessen Beeinflussung durch Adrenalin und Pilocarpin. Er fand, daß Individuen mit vagotonischer Konstitution eine relative und absolute Lymphocytose sowie eine geringgradige Eosinophilie aufwiesen. Erhöhung des Tonus im sympathischen System jedoch zeigte kein charakteristisches Blutbild. Reizung des parasympathischen Systems bei „Vagotonikern“ mit 0,01 Pilocarpin subcutan bewirkte eine Zunahme der gesamten weißen Zellen des Blutes, sowie eine relative Lymphocytose. Wesentliche Schwankungen der Eosinophilen traten jedoch im Verlaufe von 5—6 Stunden nicht auf. Als Ursache der Zunahme der weißen Blutkörperchen sowie der relativen Lymphocytose glaubt er mit *Roux* (Journ. of exp. Med. Bd. 10, 1908), daß es sich um eine Ausschwemmung von Zellen aus den Lymphdrüsen des Abdomens durch Vasodilatation im Splanchnicusgebiet handelt. *Roux* fand nämlich, daß der Lymphocytengehalt der Lymphe des Ductus thoracicus nach Pilocarpininjektion erhöht ist. Er lehnt die oben schon erwähnte Hypothese von *Harvey* und *Frey* ab, daß diese Erscheinung auf Kontraktion der glatten Muskelfasern der Milz beruhe. Er führt an, daß die Nerven der Milz größtenteils marklose Nervenfasern, d. h. Gefäßnerven seien und daß nach *Sobotta* (Anatomie der Milz 1914) die wenigen markhaltigen Nervenfasern der Milz als sensibler Natur anzusprechen sind. Die starke Veränderung des Blutbildes durch Adrenalininjektion dagegen, die bei Sympathicotonikern im Sinne einer Lymphocytose mit nachfolgender relativer und absoluter Polynucleose auftritt, soll auf einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Milztrabekel beruhen.

Wir injizierten Hunden, welche seit 12 Stunden keine Nahrung außer Wasser erhalten hatten, Pilocarpin in Dosen von 1—1,5 mg pr. kg. In allen Fällen trat schon eine halbe Stunde nach der Injektion eine Zu-

nahme der polynucleären Leukocyten bis auf das dreifache der vor der Einspritzung gefundenen Werte ein. Nach 4—5 Stunden war die Zahl der gesamten Leukocyten noch nicht wieder zur Norm zurückgekehrt. Die Zahl der Eosinophilen sank schon im Verlaufe der ersten halben Stunde prozentual, um im Verlaufe der nächsten 4—5 Stunden meist bis auf 0 zu sinken. Bei dem starken Anstieg der gesamten weißen Blutkörperchen zu Anfang des Versuches stieg natürlich die absolute Zahl der Eosinophilen an, während die relative Zahl abnahm. Die Lymphocyten und Mononucleären verhielten sich uncharakteristisch. Im allgemeinen ließ sich ein prozentuelles Absinken der Lymphocyten schon nach kurzer Zeit bemerken. Eine Ausnahme macht nur die Hündin Friederike im Versuch vom 28. I., worauf weiter unten noch zurückzukommen sein wird. Der Hämoglobingehalt steigt um 10—30%, was einer anderweitig von uns beschriebenen zeitweisen Bluteindickung durch Wasserverlust infolge von Urin und Schweißsekretion, sowie per spiratio insensibilis entspricht (Biochemische Ztschr. 1921 Bd. 118, Bornstein und Vogel, Wirkung des Pilocarpins auf die Blutzusammensetzung). Die Bluteindickung wird durch Einstromen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn auch ohne äußere Zufuhr von Flüssigkeit wieder rückgängig gemacht. Die Bluteindickung beträgt bei unseren Versuchen vom 18. I. und 28. I. 41% resp. 20% in einer Stunde, während die Zunahme der Leukocyten in derselben Zeit 173% resp. 71% beträgt. Die Zunahme der Leukocyten ist also nicht eine einfache Folge der Bluteindickung.

Versuch Nr. 1. 18. I. 1921. Hund Lady, 20 kg. 30 mg Pilocarpin = 1,5 mg pro kg.

Std.	Leuko- cyten	Polynucleäre		Eosinophile		Lymphocyt.		gr. Mononuel		Hb.	Bemerkungen
		%	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.		
vorher	13 600	60	8 190	18	2 457	17,5	2 388	4,5	615	62,5	Leukocyt - Maximum nach 1 ^h um 173% gestiegen. Hb in derselb. Zeit um 41% gestiegen
1/2	22 570	58	13 092	18,5	4 176	16,5	3 726	7	1 580	88,25	
1	37 275	73,5	27 387	14,5	5 404	6	2 242	6	2 242	88,25	
2 1/2	26 250	84,5	22 181	5,5	1 443	5	1 313	5	1 313	85,5	
3 1/2	37 037	85	22 981	4,5	1 216	6,5	1 757	4	1 083	87	
4 1/2	26 775	89,5	23 965	1	267	6	1 060	3,5	937	82,5	

Versuch Nr. 2. 28. I. Friederike ♀, 20 kg. 30 mg Pilocarpin = 1,5 mg pro kg.

vorher	22 050	81	17 860	6	1 323	9	1 984	4	883	82,5	Leukocyt - Maximum nach 2 ^h um 71% gestiegen. Hb in derselben Zeit um 20% gestiegen.
1/2	24 311	73,5	17 860	2	486	17,5	4 254	7	1 703	112,5	
2	37 800	87	32 886	2	756	5	1 890	6	2 260	101	
3	26 250	89	23 362	1	262	3,5	918	6,5	1 708	101	
4	28 875	90	25 987	0,5	140	0,5	145	9	2 598	95,5	
5	—	91,5	—	0	—	—	—	6	—	77	

Versuch Nr. 3. 15. III. 1921. Hündin, 11,5 kg. 16 mg Pilocarpin = 1,4 mg pro kg.

Std.	Leukoc.		Polynucleäre		Eosinophile		Lymphocyt.		gr. Mononuel.		Hb.	Bemerkungen
	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%		
vorher	21 262	52,5	11 162	2	425	39	8 292	6,5	1 383	fehlt		
$\frac{1}{2}$	21 000	54,5	11 445	1,5	315	38	7 980	6	1 260	—		
1	33 862	68,5	23 194	0,5	169	27,5	9 312	3,5	1 187	—		
2	38 062	66	25 120	1,5	572	24,5	9 325	8	3 045	—		
3	39 637	69,5	27 547	1	397	22,5	8 918	7	2 775	—		
4	32 812	76,5	25 101	1	328	17,5	5 743	5	1 640	—		
5	34 387	78,5	26 993	0	0	15,5	5 329	6	2 065	—		

Wegen der völlig anderen Dosierung seien die Versuche am Menschen, welche wir ausführten, hier getrennt von unseren Tierversuchen besprochen. Wir können nicht ohne weiteres mit so verschiedenen Dosen pro kg Tier ausgeführte Versuche miteinander in Parallele setzen. Die Versuche am Menschen wurden etwa mit dem 6.—7. Teil der Dosis pro kg Körpergewicht ausgeführt wie die Tierversuche. 2 Versuche wurden an Prof. B. gemacht, 1 Versuch an einem Patienten mit Otitis media, sowie 2 Versuche an „Vagotonikern“.

Versuch Nr. 4. 10. VI. 1921. Prof. B., 84 kg. 20 mg Pilocarpin = 0,24 mg pro kg.

Std.	Leukoc.		Polynucleäre		Eosinophile		Lymphocyt.		gr. Mononuel.		Hb.	Bemerkungen
	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%		
vorher	9 400	49	4 606	6	564	42,5	3 995	2,5	235	66,75	Leukocyt. um	
10	11 300	48,5	5 480	9	1 017	38,5	4 351	4	452	55	4% gestieg. im	
1/2	9 700	51,5	4 995	9	873	35,5	3 443	3	291 ¹⁾	79,75	Maximum nach	
1	9 600	33	3 168	7,5	720	54	5 184	5,5	528	87	1 ^h . Hb in der-	
1 1/2	7 400	42,0	3 108	9	666	46	3 404	3	222	79,75	selben Zeit um	
											33% gestiegen.	

Versuch Nr. 5. 21. VI. 1921. Prof. B., 84 kg. 20 mg Pilocarpin = 0,24 mg pro kg.

vorher	12 600	41,5	5 229	8,5	1 071	46	5 796	4	504	90	Leukocyt. nach
5	18 000	41,5	5 229	10	1 800	44	7 920	4,5	810	97	5' im Maxim.
1/4	17 800	37,5	6 675	9	1 602	50	8 900	3,5	623	97	um 42% gestie-
1/2	17 400	47	8 178	8	1 392	40,5	7 047	4,5	783	108	gen. Hb in der-
1	16 600	51,5	8 549	10	1 660	35	5 810	3,5	581	97	selben Zeit um
1 1/2	14 800	55	8 140	7,5	1 110	31	4 588	6,5	962	105	7,7% gestiegen.

¹⁾ Darunter 1% Mastzellen.

Versuch Nr. 6. 5. VII. 1921. Pat. ♂, ca. 65 kg. 10 mg Pilocarpin = 0,15 mg pro kg (Otitis media).

Std.	Leukoc.		Polynucleäre		Eosinophile		Lymphocyt.		gr. Mononuel.		Hb	Bemerkungen
	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%		
vorher	19 800	62	12 276	4,5	891	24,5	4851	9	1 782	80		Leukocyten im
$\frac{1}{4}$	22 600	63,5	14 351	2	452	28	6328	6,5	1 469	78,5		Maximum nach
$\frac{1}{2}$	19 100	55,5	10 600	3	573	34	6494	7,5	1 433	81		$\frac{1}{4}$ h um 14%
$\frac{3}{4}$	18 200	71	12 922	1	182	22	4007	6	1 092	79		gestiegen. Hb.
1	17 000	72,5	12 325	0,5	85	21	3570	6	1 020	77		in derselb. Zeit um 2,7% gefall.

Versuch Nr. 7. Pat. F., ♂, 54,1 kg. Klin. Vagotonie. 10 mg Pilocarpin = 0,18 mg pro kg. 14. VII. 1921.

vorher	8 925	59,5	5 310	2,75	246	32,25	2 878	5,5	491	fehlt	Gewicht am
$\frac{1}{4}$	10 760	58	6 240	0,75	81	37,25	4 008	4	430	—	Schluß: 53,14
$\frac{1}{2}$	9 743	61,5	5 942	2,25	219	30,75	2 996	5,25	511 ¹⁾	—	kg.
1	11 287	73,75	8 320	2,25	254	22,5	2 539	1,5	169	—	
$1\frac{1}{2}$	12 862	83,5	10 740	1	121	13	1 672	2,5	322	—	

Versuch Nr. 8. 19. VII. 1921. Pat. ♀, ca. 55 kg. Klin. Vagotonie. 15 mg Pilocarpin = ca. 0,27 mg pro kg.

vorher	18 374	65	11 973	0	0	30	5 512	5	919		
$\frac{1}{4}$	18 636	51,5	9 597	0	0	44,5	8 293	4	746		
$1\frac{1}{4}$	17 062	43	7 337	0	0	53	9 043	4	682		
$1\frac{1}{2}$	19 086	64,5	12 310	0	0	32,5	6 203	3	573		

Eine geringe Zunahme aller weißen Blutzellen, deren Höhepunkt etwa eine Viertelstunde nach der Injektion erreicht wird, ist in allen Versuchen festzustellen. Die Polynucleären und Lymphocyten sind uncharakteristischen Schwankungen unterworfen. Die Eosinophilen, welche bei der ersten (Prof. B.) völlig normalen Versuchsperson von vornherein erhöht waren, sind prozentual nicht verändert worden. Bei dem Versuch Nr. 6 (Otitis media) nahmen die Eosinophilen im Verlaufe des einstündigen Versuches von 4,5% bis auf 0% ab. Bei den Patienten in Versuch Nr. 7 und 8 („Vagotoniker“) nahmen die Eosinophilen im $1\frac{1}{2}$ stündigen Versuch ebenfalls langsam ab. Es scheint, als ob kein charakteristischer Einfluß des Pilocarpin auf die Eosinophilen bestände, nur selten ist eine Abnahme derselben über die Fehlergrenzen hinaus deutlich. Bei dem Patienten mit „Vagotonie“ konnte weder ein besonders hoher Gehalt an Eosinophilen von vornherein, noch gar eine Erhöhung derselben durch Pilocarpin festgestellt werden. Die Mononucleären zeigen uncharakteristische Schwankungen. Unsere Befunde stehen also denen von Bertelli, Falta und Schweeger jedenfalls in bezug auf die erste Periode völlig unvereinbar gegenüber. Das Verhalten der Eosinophilen nach den Injektionen sowohl bei normalen Individuen als bei „Vagotonikern“ oder Sympathicotonikern wurde anders gefunden

¹⁾ Darunter 0,25% Mastzellen.

als bei obigen Autoren, deren Befunde in einem großen Teil der Literatur als grundlegend enthalten sind. Mit den übrigen Angaben der Literatur lassen sich unsere Ergebnisse jedoch gut vereinigen. Trotz der oben gemachten Einschränkung in bezug auf die Vergleichbarkeit unserer Menschen- und Tierversuche ist die Veränderung des Blutbildes qualitativ in beiden Reihen nicht verschieden, wohl aber in bezug auf Intensität und Schnelligkeit des Ablaufs der Vorgänge. Letzteres gilt besonders von der Gesamtzahl der Leukocyten.

Wegen der oben mehrfach erwähnten, von *Harvey, Frey* und anderen aufgestellten Hypothese, daß die Leukocytose auf Ausschwemmung der weißen Blutkörperchen aus der Milz infolge Kontraktion der glatten Muskulatur dieses Organs beruhe, und um den Einfluß der Milzexstirpation auf das weiße Blutbild nach Pilocarpininjektion festzustellen, prüften wir das Verhalten von milzexstirpierten Hunden.

Versuch Nr. 9. 26. I. 1921. Entmilzter Hund, 23,5 kg. 23 mg Pilocarpin = 1,1 mg pro kg.

Std.	Leukoc.		Polynucleäre		Eosinophile		Lymphocyt. gr. Mononuc.		Hb.		Bemerkungen
	absol.	%	absol.	%	abs.	%	abs.	%	absol.	%	
vorher	12 600	78	9 828	2	252	6,5	819	13,5	1 701	fehlte	
$\frac{1}{2}$	21 000	85	17 850	0	0	8	1 680	7	1 470	—	
1	34 910	91	31 768	0	0	5,5	1 920	3,5	1 222	—	
2	27 300	89	24 296	0	0	5,5	1 502	5,5	1 502	—	
3	39 637	91	36 069	0,5	199	3	1 189	5,5	2 180	—	
4	24 650	91,5	22 554	0	0	2	493	6,5	1 603	—	
5	27 800	88,5	24 603	0	0	2,5	695	9	2 502	—	

Versuch Nr. 10. 8. II. 1921. Hündin Friederike, milzlos, 18,8 kg. 30 mg Pilocarpin = 1,6 mg pro kg.

vorher	19 162	74	14 183	10	1 916	6,5	1 243	9,5	1 820	77	Leukocyt.-Maximum nach 2 ^h um 80% gestiegen. Hb in derselben Zeit um 24% gestiegen.
$\frac{1}{2}$	28 875	76	21 945	6	1 733	8,5	2 454	9,5	2 743	104	
1	28 087	87,5	24 576	4	1 132	4	1 123	4,5	1 265	96,75	
2	34 650	86	29 799	5	1 732	3,5	1 212	5,5	1 907	95,5	
3	32 875	90	29 587	2	659	3,5	1 150	4,5	1 480	87	
4	32 500	92	29 900	0	0	2	650	6	1 950 ¹⁾	81	
5											

Versuch Nr. 11. 31. III. 1921 Hündin, entmilzt, 12,27 kg. 16 mg Pilocarpin = 1,3 mg pro kg.

vorher	18 375	79,5	14 608	1	185	17	3 123	2,5	459	
$\frac{1}{2}$	27 825	67,5	18 781	0,5	129	27,5	7 652	4,5	1 252	
1	34 650	62,0	21 656	1,5	519	32,5	11 262	3,5	1 213	
2	25 725	77	19 808	0,5	128	18	4 631	4,5	1 158	
3	23 887	84	20 065	0,5	119	12	2 866	3,5	837	
4	16 275	88	14 322	0,5	82	10,5	1 708	1	163	
5	20 475	80,5	16 482	0,5	102	17,5	3 584	1,5	307	

¹⁾ Hierunt. Myelocyten und Myeloblasten.

Es zeigte sich bei entmilzten Hunden durchaus kein Unterschied im Verhalten des weißen Blutbildes nach Pilocarpininjektion gegenüber den eingangs beschriebenen Versuchen an Hunden mit Milz. Die Hündin Friederike, welche mit Milz am 28. I. eine vom Verhalten der anderen Tiere abweichende geringe anfängliche Lymphocytose nach Pilocarpin gezeigt hatte, hat dieses Verhalten nach Milzexstirpation im Versuch vom 8. 2. beibehalten.

Die Milz hat also keinen Einfluß auf den Ablauf der Verschiebung des weißen Blutbildes nach Pilocarpininjektion. Wegen der Deutung der nach Pilocarpin eintretenden Veränderungen des Blutbildes als Ausdruck des erhöhten Vagustonus war es wichtig, den Einfluß des in bezug auf den Parasympathicus den pilocarpin-antagonistischen Atropin zu untersuchen, wie schon *Harvey* und andere getan haben. Wir stellten diese Versuche an milzhaltigen und milzlosen Tieren an. Es scheint, als ob der Kombination beider Antagonisten manchmal eine potenzierende Toxizität innewohnt, da uns viele Tiere unter den Erscheinungen der Atropinvergiftung zugrunde gingen, während sie einzelne Dosen der Medikamente in derselben Höhe anstandslos vertrugen.

Versuch Nr. 12. 2. II. 1921. ♀ Auguste, 13,7 kg. 30 mg Pilocarpin = 2,2 mg/kg Atropin = 0,7 mg/kg Atropin.

Std.	Leukoc.		Polynucleäre		Eosinophile		Lymphocyt.		gr. Mononuc.		Hb.	Bemerkungen
	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%		
vorher	23 100	84	19 404	7	1 617	5,5	1 270	3,5	807	74		
1/2 ^h	20 838	85	17 712	6,5	1 354	5,5	1 146	3	626	74		Leukoc. - Maximum nach 1 ^h
1 ^h	27 825	76	21 147	8,5	2 365	8	2 226	7,5	2 087	65,5		um 20% gest.
2 ^h	23 100	78,5	18 135	1	231	13	3 063	7,5	1 733	74		Hb. in derselb. Zeit um 8% gesunken.

Versuch Nr. 13. 18. III. 1921. Hündin, 11,22 kg. 16 mg Pilocarpin = 1,4 mg/kg und 4 mg Atropin = 0,4 mg/kg.

vorher	19 162	76	14 563	1,5	282	16	3 065	6,5	1 246		
1/2 ^h	18 112	72,5	13 131	1	181	19	3 442	7,5	1 340		
1 ^h	18 200	72	13 104	1,5	273	19	3 456	7,5	1 365		
2 ^h	20 202	50	19 750	1	204	38,5	7 800	2,5	508		
3 ^h	22 575	73	16 479	1	225	21,5	4 854	4,5	1 017		
4 ^h	24 412	69,5	16 966	1	244	25	6 103	4,5	1 099		
5 ^h	17 850	87,5	14 013	0,5	89	17,5	3 123	3,5	625		

Versuch Nr. 14. 10. II. 1921. Hund ♂, entmilzt. 25 kg. 40 mg Pilocarpin = 1,6 mg/kg + 8 mg Atropin + 0,2 mg/kg.

vorher	16 537	90	14 883	2,5	414	3,5	578	4	662	66,75		Leukocyt. um
1/2 ^h	19 162	72,5	13 893	1	192	16	3 065	10,5	2 012	62,5		60% gest. in 2 ^h .
1 ^h	22 312	88	19 635	1	223	5,5	1 227	5,5	1 227	65,5		Hb. i. ders. Zeit
2 ^h	27 562	89	24 530	1,5	414	5,3	1 516	4	1 102	59,5		um 11% gefall.

Versuch Nr. 15. 7. IV. 1921. Hündin, entmilzt. 12,27 kg. 16 mg Pilocarpin = 1,3 mg/kg und 4 mg Atropin = 0,3 mg/kg.

Std.	Leukoc.		Polynucleäre		Eosinophile		Lymphocyt.		gr. Mononuel.		Bemerkungen
	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.	%	absol.		
vorher	24 412	65,5	15 989	4	977	29	7 079	1,5	367		
1/2 ^h	21 787	68	14 816	3,5	762	25	5 447	3 5	762		
1 ^h	23 887	73	17 437	4	955	22	5 226	1	239		
2 ^h	32 025	73,5	23 538	3	961	20	6 405	3,5	1 121		
3 ^h	27 820	70,5	19 613	1,5	417	25	6 955	3	835		
4 ^h	21 524	75	16 143	2,5	538	20	4 305	2,5	538		

Die Leukocyten zeigten bei normalen Tieren keine wesentliche Schwankungen, während bei milzlosen Tieren eine geringe Leukocytose eingetreten war. Dieses Verhalten ist zwanglos durch die geringere Atropindosierung bei den letzteren beiden Versuchen zu erklären, wo die Atropinmenge nicht völlig zum Paralisieren der Pilocarpinwirkung ausreichte. Im übrigen ist aber eine deutliche Abschwächung bzw. Aufhebung der Pilocarpinwirkung je nach dem Verhältnis beider Dosierungen festzustellen. Die Polynucleären zeigen eine je nach der Dosierung geringere Zunahme gegenüber der relativen Polynucleose bei Pilocarpin allein. Je nach Größe der Atropingabe ist ein früheres oder späteres Nachlassen der Atropinwirkung gegenüber der Pilocarpinwirkung festzustellen. Das anfängliche Gleichbleiben oder gar Abnehmen der Polynucleären macht früher oder später einer Zunahme derselben Platz, was als Ausdruck der schließlich überwiegenden Pilocarpinwirkung anzusehen ist. Ähnliches ist in bezug auf den Antagonismus beider Stoffe auf Salivation und Blutzuckererhöhung festzustellen.

Die Lymphocyten zeigen beim milzhaltigen Tier einen Anstieg mit Maximum nach 2 Stunden. Die Versuche am milzlosen Tier zeigen einmal dieses Maximum schon nach einer halben Stunde, während beim zweiten Male eine relative Lymphocytose nicht feststellbar ist. Es ist anzunehmen, daß auch diese geringen Unterschiede durch die etwas geänderten Dosierungsverhältnisse bedingt sind. Die Mononucleärenzellen zeigen uncharakteristische Schwankungen. Ein Abnehmen der Eosinophilen ist in beiden Reihen deutlich zu erkennen.

Der Hämoglobingehalt des Blutes wird nicht geändert, da keine Bluteindickung infolge von Wasserverlust eintritt.

Auch wir sind also zu dem Ergebnis gekommen, daß Atropin und Pilocarpin auch in bezug auf die Beeinflussung des weißen Blutbildes Antagonisten sind.

Zusammenfassung.

1. Pilocarpin ruft bei Hunden in Dosen von 1,1–1,5 mgr pro kg Körpergewicht eine allgemeine Leukocytose hervor, die bis auf den drei-

fachen Betrag des Standes vor der Infektion ansteigt. Die polynucleären Leukocyten steigen regelmäßig im Verlaufe des Versuches an und zwar absolut und relativ. Die Lymphocyten, Mononucleären und Übergangsformen verhalten sich uncharakteristisch. Die Eosinophilen fallen im Verlaufe von 4—5 Stunden bis auf 0. Der Hämoglobingehalt steigt entsprechend der Bluteindickung durch Säfteverlust, jedoch geht die Zunahme der Leukocyten nicht parallel der Zunahme des Hämoglobingehaltes.

2. Die Menschenversuche, welche mit dem 6.—7. Teil der Dosis pro kg Körpergewicht wie am Tier ausgeführt wurden, zeigten eine geringe Zunahme sämtlicher weißen Blutzellen, deren Höhepunkt eine Viertelstunde nach der Injektion erreicht wird. Lymphocyten und Polynucleäre verhielten sich uncharakteristisch. Die Eosinophilen, welche bei 2 Individuen mit klinischen Zeichen der „Vagotonie“ von vornherein nicht zahlreicher waren als bei anderen Versuchspersonen, zeigten teilweise ein Gleichbleiben, teilweise ein geringes Sinken ihrer Zahl.

3. Milzexstirpation bewirkt keine Änderung der Reaktion des weißen Blutbildes auf Pilocarpininjektion.

4. Pilocarpin und Atropin sind Antagonisten in bezug auf ihren Einfluß auf das weiße Blutbild. Normale und milzlose Hunde zeigen gleiches Verhalten.