VIII.

Die Einwirkung von Pilocarpin, Atropin und Pepton auf Blut und Lymphe.

Von

Dr. phil. et med. Spiro,

Assistenten am physiol. chem. Institute der Universität Strassburg.

Während wir über die anatomische Anordnung der Lymphwurzeln und ihren Ursprung in den Gewebsspalten — dank besonders den Arbeiten C. Ludwig's und seiner Schüler — genaue und unzweideutige Kenntnisse besitzen, bestehen über die Frage, welche Factoren für die Zusammensetzung und Bewegung der Lymphe maassgebend sind, gerade gegenwärtig lebhafteste Controversen.

Bis vor kurzer Zeit war die Anschauung wohl ganz allgemein, dass die Lymphbildung wesentlich von 2 Factoren abhängig sei: Filtration und, wie namentlich neuerdings mit Nachdruck betont wurde, Diffusion; besonders für die Bedeutung des ersteren Vorganges haben in einer grossen Reihe von Arbeiten zahlreiche Schüler von Ludwig¹⁾ so stringente Beweise erbracht, dass der weder von Ludwig, noch seinen Schülern direct ausgesprochene Satz, jene Factoren wären die einzigen, welche für die Lymphbildung in Betracht kämen, immer mehr an Geltung, auch in den Lehrbüchern, gewann. Zwar hatten die angeführten Untersuchungen, an die sich dann später noch eine in Heidenhain's Laboratorium ausgeführte von Rogowicz²⁾ anreicht, auch eine Reihe von Thatsachen, speciell die lymphhtreibende Wirkung des Curare, kennen gelehrt, welche durchaus nicht ohne Weiteres nur durch das genannte Schema erklärt werden können,

1) Tomsa, Wiener Akademie-Berichte 46, und Zawilsky, Lesser, Paschutin, Genersich und Emminghaus in den „Ludwig'schen Arbeiten“, publicirt in den Sächsischen Akademie-Berichten. Vergl. ebenda 1876. S. 117 auch Merunowicz, Die Strömung der Bauchlymphe nach der Vergiftung mit Muscarin, Nicotin und Veratrin. Vgl. auch Weiss, Ueber den Lymphstrom. Dorpat. Diss. 1860.

2) Beiträge zur Kenntniss der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Bd. XXXVI. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. XXXVIII. Bd.

dennoch aber erfreute sich, von vereinzelter Opposition abgesehen¹⁾, die Vorstellung allgemeinsten Sympathie, dass die Lymphe ein Filtrat, resp. Diffusat des Blutes sei.

Da erschien im Jahre 1891 die an wichtigen Thatsachen und Betrachtungen so ausserordentlich reiche Arbeit von Heidenhain²⁾, mit welcher die ganze Frage nach der Natur der Lymphbildung in ein neues Stadium trat. Die Experimente Heidenhain's lassen sich, wenn wir von den wichtigen allgemeinen Erörterungen absehen, in mehrere Kategorien eintheilen, da er die Beeinflussung des Lymphstromes untersuchte einmal wie derselbe infolge mechanischer Veränderung des Blutstromes alterirt wird, und zweitens die Einwirkung zweier in ihrem Wesen ganz verschiedener Arten von lymphtreibenden Mitteln auf denselben untersuchte.

Ueber die Einwirkung mechanischer Circulationsänderungen eruirte Heidenhain folgende Thatsachen. Nach Verschluss der Pfortader nahm die Lymphmenge zu, und der Procentgehalt des Lymphserums ab, nach Verschluss der Aorta wird, entgegengesetzt zu den von Colson³⁾ erhaltenen Resultaten, trotz Sinken des arteriellen Druckes auf Null die Lymphmenge bisweilen vermehrt und die Lymphe selbst eiweissreicher, nach Verschluss der Vena cava inferior endlich starke Steigerung der Lymphmenge und ihrer festen Bestandtheile gefunden. Heidenhain meint, dass während die Befunde nach Pfortaderverschluss im Sinne der Filtrationstheorie gedeutet werden können, die anderen Ergebnisse zu dem Resultate führten, dass „hierbei eine vom Blutdruck unabhängige Triebkraft wirksam oder doch mindestens mitbetheiligt sein müsse“. Starling⁴⁾ hingegen hat die erhaltenen Befunde mit der Filtrationstheorie in Einklang zu bringen gesucht: für den Verschluss der Vena cava weist er nach, dass hierbei die Lymphe aus der Leber stammt, und dass ihre Zunahme durch Stauung im Pfortadergebiet zu erklären sei. Ebenso sei das Anhalten der Lymphabscheidung nach Aortenverschluss durch die Steigerung des Druckes in der Vena cava zu erklären: da in den Lebercapillaren also mit Sicherheit ein Sinken des Capillardruckes nicht anzunehmen sei, so sei auch ein Aufhören der Lymphabscheidung nicht zu erwarten.

1) Tigerstedt kam in einer kritischen Studie zu der Anschauung, es handle sich um Secretion. Mittheilungen aus dem physiologischen Institut des Carol. med. chirurg. Institutes von Lovén. Bd. I. Heft IV. 1886.

2) Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Bd. XLIX. Dasselbst auch vortreffliche Literaturübersicht.

3) Archiv. de Biologie. X. p. 131. 1890.

4) Journal of Physiology. Vol. XIV. p. 131. 1893; Vol. XVI. p. 159 (mit Bayliss) und p. 224. 1894; Vol. XVII. p. 31. 1894; Vol. XVIII. p. 36. 1894.

Aus seinen umfangreichen Versuchen kommt er zu dem Schluss, dass für die Lymphabscheidung neben der Permeabilität der Gefässwände gerade der intracapillare Druck der wesentlichste Factor sei.

Für die sogenannte erste Klasse der Lymphagoga (Organextracte, Pepton, Blutegelextract) deren lymphtreibende Wirkung Heidenhain entdeckt hat, kommt Starling auch zu ähnlichen Schlüssen: auch hier, glaubt er, läge die Nothwendigkeit, eine secretorische Thätigkeit der Capillarendothelien anzunehmen, nicht vor, die Lymphorrhoe beruhe vielmehr, ähnlich wie bei den vorher erwähnten Experimenten, auf einem Zusammenwirken einer Reihe wohlbekannter Factoren, wie Schädigung der Capillarendothelien und daraus sich ergebender grösserer Permeabilität und besonders auch auf Vasodilatation namentlich im Gebiet des Splanchnicus, während Cohnstein den Hauptwerth auf die durch die genannten Körper hervorgerufene Aenderung der filtrirenden Flüssigkeit legt.

Eine noch lebhaftere Opposition hat die Erklärung der lymphtreibenden Wirkung jener Körper gefunden, die Heidenhain in die Gruppe „Lymphagoga zweiter Ordnung“ zusammengefasst hat, und deren Hauptrepräsentanten Zucker und Kochsalz sind. Hier hat besonders Cohnstein¹⁾ lebhaft die Debatte aufgegriffen und zu zeigen versucht, dass die Lymphorrhoe durch Filtration und Osmose hinreichend erklärt werden könne.

Bei dieser Lage und in Anbetracht der Wichtigkeit des strittigen Punktes mussten weitere Versuche zur Klärung erwünscht sein, und ich habe von zwei Seiten her versucht, die Frage nach der Lymphbildung in Angriff zu nehmen, einmal ob sich irgend ein nervöser Einfluss nachweisen liesse, dann ob pharmakologische Eingriffe, deren Wirkungsart auf die Stätten der Secretion bekannt sei, auch auf die Lymphabscheidung einen ähnlichen Einfluss hätten. Ueber die erste Art von Versuchen sei es mir gestattet, in aller Kürze nur anzugeben, dass ein entscheidendes Resultat für die vorliegende Frage durch sie nicht erzielt wurde; zwar erhält man durch Reizung von Vagus und Splanchnicus Vermehrung der aus dem Ductus thoracicus ausfliessenden Lymphmenge auf das 1½ fache bis Doppelte; aber wie schon von Starling hervorgehoben, lassen sich diese Befunde auch auf Grund reiner Gefässwirkung in hinreichender Weise erklären; keinesfalls jedoch sind sie geeignet, die Annahme im Vagus oder Splanchnicus verlaufender Nerven für die Lymphsecretion anzuregen.

1) Virchow's Archiv. Bd. CXXXV. 1894. S. 514. Pflüger's Archiv. Bd. LIX. S. 350 u. 508. 1894; Ebenda. Bd. LX. S. 291, Bd. LXII. S. 58. 1895.

Die von mir angestellten pharmakologischen Untersuchungen betreffen nur das Pilocarpin und Atropin; bevor ich im Folgenden über sie berichte, sei es mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Herm. Münk, meinen herzlichsten Dank für die ausserordentliche Liebenswürdigkeit auszusprechen, mit der er mir gestattete, den grössten Theil der nachfolgenden Untersuchungen im physiologischen Laboratorium der thierärztlichen Hochschule anzustellen.

A. Pilocarpin.

Während über die Thatsache, dass das Pilocarpin auf secernierende Drüsen einen specifischen Einfluss ausübt, allgemeine Uebereinstimmung herrscht, liegen über die Einwirkung dieses Mittels auf die Lymphabscheidung zwei diametral entgegengesetzte Angaben vor. Während Heidenhain in Versuchen, die er zu anderen Zwecken anstellte, eine Einwirkung des Mittels nicht erkennen konnte, glauben Tschirwinsky¹⁾ und Ostowski²⁾, in demselben ein gerade auf die Lymphabscheidung als einen Secretionsvorgang spezifisch wirkendes Gift sehen zu müssen.

In meinen Versuchen ergab sich nach intravenöser Injection selbst grösserer Quantitäten Pilocarpins nur eine ganz vorübergehende Vermehrung der Lymphabscheidung, die ausserdem in gar keinem Verhältniss zu der gleichzeitig beobachteten Speichelabsonderung steht.

Versuch I. Hündin, 2—3 Jahre alt, 35 Kilo schwer. Tiefe Morphin-Aether-Narkose.

Zeit	Lymphmenge
10 h. 55 m. bis 11 h. — m.	7,9 ccm.
11 h. — m. bis 11 h. 5 m.	7,5 ccm.
11 h. 5 m. bis 11 h. 10 m.	7,4 ccm.
11 h. 10 m. bis 11 h. 15 m.	7,4 ccm.
11 h. 16 m. Injection von 5 mg Pilocarpin intravenös.	
11 h. 17 m. bis 11 h. 22 m.	7,7 ccm Starker Speichelfluss.
11 h. 22 m. bis 11 h. 27 m.	7,4 ccm
11 h. 27 m. bis 11 h. 32 m.	7,1 ccm
11 h. 32 m. bis 11 h. 37 m.	6,9 ccm
11 h. 37 m. bis 11 h. 42 m.	6,7 ccm
11 h. 43 m. Injection von 5 mg Pilocarpin intravenös.	
11 h. 44 m. bis 11 h. 49 m.	7,4 ccm Starker Speichelfluss.
11 h. 49 m. bis 11 h. 54 m.	6,8 ccm
11 h. 54 m. bis 11 h. 59 m.	6,1 ccm
11 h. 59 m. bis 12 h. 4 m.	5,9 ccm.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 155.

2) Centralbl. f. Physiologie. Bd. IX. Nr. 24. S. 697. 1896.

Wie aus den angeführten Zahlen hervorgeht, kann man zwar nach Pilocarpin eine geringe Vermehrung der Lymphmenge beobachten, dieselbe bewegt sich aber in so engen Grenzen, dass für die Annahme einer spezifischen secretorischen Erregung durchaus kein Grund vorhanden ist. Zur Erklärung des Befundes ergibt sich aber eine Handhabe durch die Untersuchung des Blutes. Schon bei Gelegenheit früherer Untersuchungen hatte ich Gelegenheit, mich von der durch Ruzicka¹⁾ gefundenen Einwirkung des Pilocarpins auf das Blut zu überzeugen. Wie jedoch schon Loewy und Richter²⁾ hervorheben, beobachtet man nach Pilocarpin nicht nur eine Leukocytose, sondern auch — und im Gegensatz zu den genannten Autoren muss ich sagen, sogar regelmässig — ihr vorangehend eine Verminderung der weissen Blutkörperchen³⁾. Ueber die mikroskopischen Befunde, die bei Einwirkung des Mittels auf Blut erhoben wurden, gedenke ich demnächst in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Botkin im Zusammenhang zu berichten, im Folgenden begnüge ich mich, nur die Resultate der Zählung anzuführen.

Versuch II. Junger Hund von 9900 g. Operation, beendet um 10 h.

Zeit	Lymphmenge in cem	
10 h. 17 m. bis 10 h. 27 m.	1,7	Zählungen der Blutkörperchen ergaben um 10 h. 30 m. 6500 und um 10 h. 45 m. 6000 Lymphocyten.
10 h. 27 m. bis 10 h. 37 m.	1,5	
10 h. 37 m. bis 10 h. 47 m.	1,4	

Injection von 0,004 Pilocarpin.

10 h. 48 m. bis 10 h. 58 m.	1,8	Die Lymphe nach der Injection ist besonders klar und dünnflüssig, später leicht gerinnend. Zählungen ergaben um 10 h. 52 m.: 5100 Lymphocyten 11 h. 12 m.: 12900 Leukocyten.
10 h. 58 m. bis 11 h. 8 m.	1,2	
11 h. 08 m. bis 11 h. 18 m.	0,9	

Um einen Vergleich mit einem Lymphagogen erster Ordnung zu haben, wurde daran ein Peptonversuch angeschlossen.

11 h. 18 m. bis 11 h. 28 m.	0,9	Zahl der Leukocyten 11 h. 37 m.: 7200.
11 h. 28 m. bis 11 h. 38 m.	1,0	
11 h. 38 m. bis 11 h. 40 m.		Injection von 3 g Pepton Grübler.
11 h. 40 m. bis 11 h. 50 m.	5,9	Lymphe röthlich, nicht gerinnend.
11 h. 50 m. bis 12 h. — m.	5,7	Zahl der Leukocyten 11 h. 48 m.: 2700. 12 h. 3 m.: 3600. 12 h. 25 m.: 4300.

1) Allg. Wiener med. Zeitung. 1893. S. 345.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1895.

3) Damit erledigt sich auch der früher von mir (Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. XXXIV. S. 297) gegen Löwit erhobene Einwand, vgl. E. Botkin, Virchow's Archiv. Bd. CXLII.

Versuch III. Hündin, 5—6 Jahre alt, 38,7 Kilo schwer.

Zeit	Lymphmenge in g	
10 h. 45 m. bis 10 h. 55 m.	7,71	Lymphocyten: 10 h. 49 m. = 3000
10 h. 55 m. bis 11 h. 5 m.	7,09	11 h. 12 m. = 3400
11 h. 5 m. bis 11 h. 15 m.	7,19	Erythrocyten: 11 h. 12 m. = 9 750 000
11 h. 15 m. bis 11 h. 25 m.	6,61	
11 h. 25 m. bis 11 h. 35 m.	7,62	
11 h. 35 m. bis 11 h. 45 m.	7,31	
11 h. 45 m. Injection von 0,005 Pilocarpin.		
11 h. 45 m. bis 11 h. 52 m. = 8,19 (= 11,7 in 10 Minuten)		Speichelfluss sehr stark, die Temperatur in der Vagina ist von 37,15° auf 37,8° gestiegen.
11 h. 52 m. bis 12 h. 2 m. = 9,56		Leukocyten: 11 h. 47 1/2 m. = 3000
12 h. 2 m. bis 12 h. 12 m. = 8,08		11 h. 54 m. = 2600
12 h. 12 m. bis 12 h. 22 m. = 6,59		12 h. 05 1/2 m. = 3600
12 h. 22 m. bis 12 h. 32 m. = 6,01		12 h. 35 m. = 3800
12 h. 32 m. bis 12 h. 42 m. = 6,40		Erythrocyt.: 11 h. 48 m. = 7 475 000
		12 h. 39 m. = 8 950 000
12 h. 45 m. Injection von 0,005 Pilocarpin.		
12 h. 45 m. bis 12 h. 50 m. = 3,39 (= 6,78 in 10 Min.)		Leukocyten: 12 h. 47 m. = 3100
12 h. 50 m. bis 12 h. 56 m. = 3,87 (= 6,45 in 10 Min.)		= 12 h. 53 m. = 3300
12 h. 56 m. bis 1 h. 1 m. = 4,38 (= 8,76 in 10 Min.)		= 12 h. 57 1/2 m. = 3400
1 h. 1 m. bis 1 h. 15 m. = 5,83		Erythrocyten: 1 h. 7 1/2 m. = 6 767 000
1 h. 11 m. bis 1 h. 21 m. 7,39		
1 h. 21 m. bis 1 h. 31 m. 5,88		
1 h. 31 m. bis 1 h. 41 m. 3,64		
1 h. 41 m. bis 1 h. 51 m. 5,02		
1 h. 51 m. Infusion von 10 g Pepton in H ₂ O gelöst.		
1 h. 52 m. bis 1 h. 57 m. 19,66	} 37,77	Lympe blutig, gerinnt nicht
1 h. 57 m. bis 2 h. 2 m. 18,10		Leukocyten 1 h. 56 m. = 2200
2 h. 2 m. bis 2 h. 7 m. 15,14	} 27,31	2 h. 4 m. = 1200
2 h. 7 m. bis 2 h. 12 m. 12,19		2 h. 12 m. = 2700
2 h. 12 m. bis 2 h. 15 m. 6,91		23,3 in 10 Min.

Wie aus den angeführten Versuchen hervorgeht, läuft die Veränderung im Lymphfluss vollkommen parallel zum Verhalten des Blutes. Wenn schon wiederholt darauf hingewiesen wurde, dass den lymphagogen Körpern erster Ordnung auch eine Einwirkung auf das Blut gemeinsam sei (Gerinnungsunfähigkeit, Aenderung der Blutalkalescenz, und namentlich Leukolyse mit nachfolgender Leukocytose), so zeigen die obigen Protokolle, dass qualitativ in diese Gruppe von Körpern auch das Pilocarpin gehört; nur ist die Verminderung der Leukocyten, (Leukolyse nach Loewit) hier eine so vorübergehende, dass sie leicht übersehen werden kann; Hand in Hand damit ist auch die Lymphor-

rhoe keine ausgesprochene. Während beim Pilocarpin sehr bald die Leukocytose einsetzt, — die mikroskopischen Verhältnisse, die dafür eine Erklärung geben, versparen wir wiederum einer späteren Mittheilung — tritt dieselbe bei den Lymphagogis erster Ordnung erst 24 Stunden später ein. Mit der Leukocytose geht beim Pilocarpin — und vermutlich auch bei den anderen Körpern — eine Steigerung des Lymphausflusses nicht einher.

B. *Atropin*.

Während wir im Atropin schon lange ein specifisches Gift für die Speichelsecretion kennen, sind über seine Wirkung auf andere drüsige, resp. „secernirende“ Organe in der jüngsten Zeit Thatsachen gefunden worden, welche mehr als rein pharmakologisches Interesse in Anspruch nehmen. Vor allem möchte ich auf die interessante Thatsache hinweisen, dass Gottlieb¹⁾ im Gegensatze zu früheren Forschern (Prévost) eine hemmende Wirkung des Atropins auf die Pankreassecretion nicht hat beobachten können, während umgekehrt für ein doch sicher nicht als reine Drüse anzusprechendes Organ, wie es die Niere ist, von Thompson²⁾ dem Atropin die Fähigkeit, die Diurese, wenn auch nicht aufzuheben, so doch zu unterbrechen, zugeschrieben ist. In neuester Zeit sind von Tschirwinsky³⁾ Beobachtungen über den Einfluss des Mittels auf die Lymphabscheidung gemacht; Tschirwinsky glaubt, ganz ähnliche Wirkungen hier wie bei der Speichelsecretion sehen zu können und daher auch aus pharmakologischen Gründen eine Secretion der Lymphe annehmen zu müssen. Zu den von Tschirwinsky gefundenen Thatsachen kann ich jedoch noch einige neue hinzufügen, welche mir eine andere Deutung auch seiner Resultate nöthig zu machen scheinen.

Gleich in einigen der allerersten Versuche trat mir die auffallende Thatsache entgegen, dass Atropin auch specifisch lymphorrhoeisch wirken kann. Ich habe diese Beobachtung wiederholt gemacht, verfüge aber leider nicht über die Möglichkeit, genau angeben zu können, wann und wie dieser Effect des Atropins zu erreichen ist; es mag hierbei aber freilich gleich hinzugefügt werden dürfen, dass auch das Pepton, dessen Einwirkung auf die Blutgerinnung nicht immer (und namentlich nicht bei der von Schmidt-Mühlheim empfohlenen Gabe von 0,26 g pro Kilo Thier) hervortritt, auch auf

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 261. 1894.

2) Du Bois-Reymond's Archiv. 1894. S. 117; Vgl. auch Walti, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVI. S. 411. 1895.

3) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII. S. 155. 1894.

die Lymphe nicht stets dieselbe Einwirkung hat; während im allgemeinen alle Heidenhain'schen Angaben vollkommen bestätigt werden konnten, sah ich einmal gelegentlich nach Peptoninjection sogar ein Sistieren der Lymphabscheidung. Dass es sich bei der beobachteten Lymphsteigerung nach Atropin nicht um irgend welchen Zufall oder gar um einen subjectiven Irrthum handeln kann, beweisen die gleichzeitig angestellten Blutuntersuchungen, die eine Homologie der Atropin- mit der bekannten Peptonwirkung ergeben haben.

Versuch IV. Pudel, 16,5 Kilo, weiblich, 8 Jahre alt.

Zeit	Lympfmenge in g	
11 h. 10 m. bis 11 h. 20 m.	1,45	Leukocyten: 11 h. 25 m.: 8000
11 h. 20 m. bis 11 h. 30 m.	1,63	12 h. 4 $\frac{1}{2}$ m.: 8200
11 h. 30 m. bis 11 h. 40 m.	1,13	12 h. 17 m.: 9400
11 h. 40 m. bis 11 h. 50 m.	1,15	Lymphe sehr leicht gerinnend
11 h. 50 m. bis 11 h. 55 m.	?(Gerinnse)	
11 h. 55 m. bis 12 h. 6 m.	2,0	
12 h. 6 m. bis 12 h. 16 m.	1,5	
Injection von 1 mg Atropin	12 h. 18—19 m.	
	pro 10 Min.	
12 h. 20 m. bis 12 h. 27 $\frac{1}{2}$ m.	5,465	6,43 Leukocyten 12 h. 29 m.: 6200
12 h. 27 $\frac{1}{2}$ m. bis 12 h. 36 m.	13,5	15,9 12 h. 39 m.: 11000
12 h. 36 m. bis 12 h. 46 m.	3,26	3,26 Lymphe scheint ungerinnbar
12 h. 46 m. bis 12 h. 56 m.	2,82	2,42
12 h. 56 m. bis 1 h. 6 m.	2,57	2,57
1 h. 6 m. bis 1 h. 16 m.	2,86	2,86
1 h. 16 m. bis 1 h. 26 m.	0,59	0,59
1 h. 31 m. Inject. 4 mg Atropin		Lympfproben ergaben leichte Gerinnbarkeit
1 h. 36 m. bis 1 h. 46 m.	5,7	Leukocyten: 1 h. 36 $\frac{1}{2}$ m. = 4400
1 h. 46 m. bis 1 h. 56 m.	3,67	1 h. 58 m. = 4000
1 h. 56 m. bis 2 h. 6 m.	3,2	

Weitere Atropininjection hat weder auf die Menge, noch die Gerinnbarkeit der Lymphe einen Einfluss.

Die Steigerung der ausgeschiedenen Lympfmengen, die nicht von der Blutdrucksteigerung nach Atropin abhängig ist, geht auch in diesem Versuche einher mit einer verminderten Gerinnbarkeit der Lymphe und einer auffallenden Verminderung der Leukocyten ganz wie dies für das Pepton einerseits von Loewit, andererseits von Heidenhain zuerst beobachtet ist.

In einer weiteren Reihe von Versuchen habe ich nach Atropin bei gleichem Ernährungs-, resp. Fütterungszustand des Thieres nur ganz geringe Vermehrung der Lympfmenge, in anderen Fällen sogar eine ausgesprochene Verminderung gefunden; ich führe dieselben

an, nur um zu zeigen, dass die Verhältnisse nicht so einfach liegen, wie Tschirwinsky angenommen hat, und dass man nicht ohne weiteres aus der Atropinwirkung auf die secretorische Natur der Lymphabsonderung schliessen darf.

Versuch V. Hund von 36 1/2 Kilo., Pudel männl., circa 9 Jahre alt.

Zeit	Lympfmenge in g	Trockensubstanz der Lymphe in Proc.	Gehalt des Serums an Trockensubstanz in Proc.
10 h 50 m bis 11 h — m	4,10	7,34	9,05
11 h — m bis 11 h 10 m	4,08	7,48	—
11 h 10 m bis 11 h 20 m	4,05	7,40	—
11 h 20 m bis 11 h 21 m	Injection von 1 mg Atropin		
11 h 21 m bis 11 h 31 m	2,22	7,23	9,14
11 h 31 m bis 11 h 41 m	2,65	7,46	9,21
11 h 41 m bis 11 h 42 m	Injection von 4 mg Atropin		
11 h 42 m bis 11 h 52 m	2,67	7,43	9,27
11 h 52 m bis 12 h 2 m	2,59	7,48	9,98

Die Lymphe zeigt eine so gesteigerte Gerinnbarkeit, dass trotz Canülenwechsels die Beobachtung während weiterer Perioden unmöglich war.

Versuch VI. Hund von 18,5 Kilo, gewöhnlicher Pintscher
circa 3 Jahre alt.

Zeit	Lympfmenge in g	pro Min.	Trockengehalt der Lymphe in Proc.	Trockengehalt des Blutes in Proc.	Trockengehalt des Serums in Proc.
11 h 7 m bis 11 h 12 m	6,814	1,363	5,88	21,3	7,95
11 h 12 m bis 11 h 23 m	7,965	0,724	5,37	—	—
11 h 23 m	Injection von 1 mg Atropin				
11 h 23 m bis 11 h 27 m	1,938	0,485	5,11	23,03	7,92
11 h 29 m bis 11 h 39 m	3,778	0,378	4,83	—	—
11 h 39 m bis 11 h 49 m	4,128	0,413	4,67	23,38	8,23
11 h 49 m	Injection von 7 mg Atropin				
11 h 49 m bis 11 h 59 m	3,444	0,344	4,7	—	—
12 h 3,5 m bis 12 h 13,5 m	4,412	0,441	4,92	23,58	7,98
12 h 13,5 m bis 12 h 23,5 m	3,584	0,358	—	—	—

Auch hier erschwerte die leichte Gerinnbarkeit der Lymphe die Beobachtung regelmässiger Perioden. Trockensubstanzbestimmungen ergaben auch in weiteren Versuchen ähnliche Resultate: im allgemeinen nimmt nach Atropininjection der Trockengehalt des Blutes (wie nach Pepton) zu, der des Serums nimmt dagegen nicht ab. Besonders hervorgehoben werden darf wohl, dass mit der Abnahme der Lympfmenge auch der Trockengehalt derselben sich verringerte.

Besonderen Werth glaubte ich noch auf Versuche legen zu müssen, in denen die Lymphabscheidung durch eins der von Heidenhain empfohlenen Mittel besonders gesteigert war, ehe das Atropin an-

gewandt wurde. Aus dem folgenden Versuche geht wohl unzweideutig hervor, dass das Atropin auf die Wirkung der Lymphagoga zweiter Ordnung eine Einwirkung irgend welcher Art nicht hat. Trotz grosser vorausgehender und der Kochsalzinfusion folgender Atropindosen ist eine Verminderung der Lymphorrhoe durchaus nicht zu constatieren.

Versuch VII. Pintscher von 18,5 Kilo, derselbe hatte schon 5 mg Atropin erhalten.

Zeit	Lymphmenge		Trockengehalt der Lymphe in Proc.	Trockengehalt des Serums in Proc.
	in g	pro Min.		
12 h 14 m bis 12 h 24 m	3,584	0,358	4,87	6,92
12 h 24 m bis 12 h 37 m	Injection von 11 g Kochsalz			in 100 Wasser gelöst.
12 h 24 m bis 12 h 31 m	2,7015	0,386	4,85	—
12 h 31 m bis 12 h 39 m	7,99	1,00	4,90	5,91
Injection von 5 mg Atropin				
12 h 39 m bis 12 h 44 m	5,212	1,042	5,01	12 h 39 m = 6,71
12 h 44 m bis 12 h 49 m	4,6805	0,936	4,28	12 h 40 m = 6,72
12 h 49 m bis 12 h 54 m	5,0115	1,002	4,10	12 h 44 m = 6,19
12 h 54 m bis 1 h 4 m	9,918	0,992	3,97	
1 h 4 m bis 1 h 14 m	8,141	0,814	—	

Aus der bis in die neueste Zeit hinein geführten Discussion über die Wirkungsart der Lymphagoga zweiter Ordnung sind wir über die Wirkung derartiger Infusionen besonders gut unterrichtet; ein Vergleich mit den Normaleurven ergibt hier, wie in analogen Versuchen, dass selbst hohe Dosen Atropin die künstlich gesteigerte Lymphorrhoe nicht im geringsten beeinflussen.

Etwas anders als bei den Lymphagogis zweiter Ordnung liegen die Verhältnisse bei denen erster Ordnung: hier kann man in der That gelegentlich bei ganz hohen Dosen Atropin eine Unterbrechung oder ein Ausbleiben der Peptonwirkung oder doch nur eine geringe Lymphorrhoe beobachten.

Versuch VIII. Hund, Dogge von 30,5 Kilo.

Zeit	Lymphmenge		Trockengehalt der Lymphe in Proc.	Trockengehalt des Blutes in Proc.
	in g	pro Min.		
11 h 42 m bis 11 h 52 m	6,547	0,655	5,49	—
11 h 52 m bis 12 h 2 m	4,267	0,427	5,45	21,58
12 h 2 m bis 12 h 12 m	3,029	0,303	5,34	—
12 h 12 m bis 12 h 17 m	5,689	0,337	5,18	21,55
Injection von 1 mg Atropin				
12 h 18 m bis 12 h 28 m	0,7825	0,783	4,67	21,59, dann 12 h 33 m = 22,09

Die ausserordentlich gesteigerte Gerinnbarkeit der Lymphe macht die Gewinnung während weiterer Perioden ganz unmöglich. Um 1 h. 5 m. bis 1 h. 15 m. Injection von 7,8 g Pepton, die Lymphe wird röthlicher und ungerinnbar.

		Trockengehalt der Lymphe in Proc.
1 h. 6,5 m. bis 1 h. 16,5 m.	9,350 — 0,935	6,65
1 h. 16,5 m. bis 1 h. 26,5 m.	12,6675 — 1,267	7,68
1 h. 26,5 m. bis 1 h. 36,5 m.	7,669 — 0,767	7,24
1 h. 36 m. Injection von 8 mg Atropin		
1 h. 36 m. bis 1 h. 46 m.	0,229 — 0,023.	

Die Secretion der weniger blutigen, leicht gerinnbaren Lymphe stockt vollkommen.

Dieser Befund ist jedoch durchaus nicht der regelmässige; in anderen Fällen sehen wir wiederum bei hohen Peptondosen die diesen entsprechende Lymphorrhoe, begleitet, wie immer, von einer Leukolyse. Diese Resultate gehören so sehr zu den regelmässigen, und die Befunde, welche über den Trockengehalt der Lymphe, des Blutes und des Serums erhoben wurden, stimmen so vollkommen mit den Angaben, die Heidenhain in seiner grossen Arbeit gemacht hat, überein, dass ich auf eine detaillierte Schilderung füglich verzichten kann. Es mag nur erwähnt werden, dass ich gelegentlich trotz hoher Atropindosen (bis 8 mg) eine Steigerung der abgeschiedenen Lymphmenge bis auf das 8fache nach Pepton habe eintreten sehen.

Warum das Atropin, wie aus den vorhergehenden Versuchsprotokollen hervorgeht, die Lymphabscheidung in so unregelmässiger Weise beeinflusst, hierfür den Grund zu finden, sind, wie bereits erwähnt, umfassendere Untersuchungen über die Einwirkung des Atropins auf die morphologischen und chemischen Verhältnisse des Blutes in Angriff genommen; sie werden uns vielleicht über die Beeinflussung der Lymphbildung besseren Aufschluss geben, als es die Beobachtung der im Ductus thoracicus austretenden Lymphmengen thun kann; denn diese letzteren sind von einer weiteren Reihe von Factoren abhängig.

Die bisherigen Versuche erlauben uns, eine Aussage über die im Anfange der Arbeit gestellte Frage nur in dem Sinne zu geben, dass die Atropineinwirkung sowohl auf die normale, wie auf die durch Lymphagoga gesteigerte Lymphabscheidung eine Bestätigung der von Heidenhain vermutheten secretorischen Natur der Lymphbildung nicht ergiebt; es mag aber ausdrücklich hervorzuheben gestattet sein, dass diese Versuche auch nicht gegen die Heidenhain'sche Hypothese ausgebeutet werden können, seit wir durch Gottlieb's interessante, mit früheren Erfahrungen in Widerspruch

stehende, Pankreasversuche wissen, dass das Atropin nicht auf alle secernierenden Drüsen nur in lähmendem Sinne einwirkt.

Die Atropinversuche liessen mich nun aber noch einige interessante Beobachtungen über die Einwirkung des Peptons auf die Gerinnbarkeit des Blutes machen.

Wie aus den Protokollen ersichtlich, konnte ich den auffallenden Befund erheben, dass, obgleich durch Pepton das Blut ungerinnbar gemacht war, nach Atropininjection das Blut wieder gerinnbar geworden war, ja sogar überaus häufig eine gegen die Norm gesteigerte Gerinnbarkeit zeigte. Um mich von diesem in meinen Lymphversuchen stets beobachteten Befunde noch gesondert zu überzeugen, habe ich an einem kleinen, $5\frac{1}{2}$ Kilo schweren Hunde 2 g Wittepepton in die Vena femoralis injiciert und nach Eintritt der Ungerinnbarkeit langsam in steigenden Dosen Atropin dem Thiere beigebracht. Aber obgleich ich zu ganz hohen Dosen schritt (Hunde vertragen ziemlich viel Atropin, ohne zu sterben), gelang es mir nicht, eine Coagulierbarkeit des Blutes zu erzielen; auch in vitro mit Atropin gemischtes Peptonblut gerann nicht. Dasselbe Resultat erhielt ich, als ich zur Kontrolle Versuche mit Grübler'schem Pepton, das auch stets albumosehaltig ist, machte.

Somit musste die eigenthümliche Erscheinung mit der Anlegung der Lymphfistel in Zusammenhang stehen. In der That kann man sich überzeugen, dass die Schwergerinnbarkeit des Blutes bei einem Lymphfistelhund ausserordentlich schnell nachlässt. Die Erklärung hierfür ist auch ausserordentlich einfach; ohne mich auf die Ausscheidungsverhältnisse injicierten Peptons des näheren einlassen zu wollen, über die wir namentlich durch Hofmeister's grundlegende Versuche genauer unterrichtet sind, möchte ich nach meinem Versuche die Bedeutung der Lymphwege hierfür betonen¹⁾. Stellt man mit der ausgeschiedenen Lymphe Biuretraction an, so erkennt man leicht, dass durch die Lymphe ein albumosen-, resp. peptonartiger Körper ausgeschieden, und vergleicht man diese Ausscheidung mit der Gerinnbarkeit des Blutes, so erkennt man auch, dass, je mehr von diesem Körper ausgeschieden wird, auch die Beschaffenheit des Blutes um so mehr zum Normalen zurückkehrt. Man ersieht daraus, wofür auch weiter unten ein fernerer Beweis erbracht werden wird, dass die Uncoagulierbarkeit des Blutes eine Art Massenwirkung des Peptons ist, d. h. abhängig von seinem Circulieren (resp. dem Circulieren des aus den Albumosen im Körper etwa entstehenden Körpers) im

1) Vgl. auch Shore, Journal of Physiology. XI. S. 528. 1890.

Blute ist. Verkürzt man künstlich seine Circulationsdauer, indem man es aus dem Ductus thoracicus nicht in das Venensystem einfließen, sondern durch eine Fistel herausfließen lässt, so nimmt auch die Uncoagulierbarkeit des Blutes in rapider Weise ab. Injicirt man in dieses durch Anlegung einer Lymphfistel wieder gerinnbar gemachte Blut Atropin, so nimmt, wie die obigen vielfältigen Versuche ergeben haben, die Gerinnbarkeit des Blutes zu. Bei den mancherlei Homologien, die in Bezug auf die Blut- und Lymphwirkung nun die obigen Untersuchungen für Atropin und Pepton ergeben haben (wie schon oben bemerkt, ist mir Ungerinnbarkeit des Blutes und Verminderung des Lymphabflusses nach Pepton auch einmal begegnet, über Lymphorrhoe, Leukolyse etc. nach Atropin, vgl. oben Versuch IV), war es nun angezeigt, die Einwirkung wiederholter Peptoninjectionen auf Lymphfistelhunde zu untersuchen. Hier haben in der That die Versuche das erwartete Resultat ergeben.

Versuch X. Hund von 30 Kilo, unbestimmbarer Race.

Das normale Blut gerinnt in 5—7 Minuten. Um 12 h. 18 m. Injection von 9 g Pepton-Grübler. Die ersten Blutproben sind ungerinnbar, das um 12 h. 30 $\frac{1}{2}$ m. entnommene Blut ist um 12 h. 43 m. (noch nicht ganz fest) geronnen, das um 12 h. 36 $\frac{1}{2}$ m. entnommene um 12 h. 45 m., das um 12 h. 45 m. entnommene ist um 12 h. 50 m. ganz fest geronnen; die Biuretreaction ist in der Lymphe bald nach der Injection mit steigender Intensität nachzuweisen.

Um 12 h. 54 m.—12 h. 57 m. werden dem Hunde von neuem 6 g Pepton injicirt, das um 12 h. 58 m. entnommene Blut gerinnt sofort, das von 1 h. 1 $\frac{1}{2}$ um 1 h. 4 $\frac{1}{2}$ m., das von 1 h. 5 m. um 1 h. 6 m., das von 1 h. 10 m. um 1 h. 11 m. Trotz weiterer grosser Dosen Pepton ist weder eine Schwer-, noch eine Umgerinnbarkeit des Blutes zu erzielen.

Wie man sieht, haben erneute Peptoninjectionen das durch Anlegung der Lymphfistel schnell wieder gerinnbar gewordene Peptonblut nur in dem Sinne zu alterieren vermocht, dass die Gerinnbarkeit sogar gesteigert war. Setzt man die Peptoninjectionen selbst bis zu tödtlichen Dosen fort, so gelingt es doch nicht wieder, eine Ungerinnbarkeit des Blutes herbeizuführen. Da diese Immunität des wieder gerinnbar gewordenen Blutes gegen Peptoninjection von französischen Forschern freilich auf einem ganz anderen Wege gefunden worden ist, so will ich in das Arbeitsgebiet der genannten Herren nicht weiter eingreifen und hier nur noch einen Versuch anführen, der, ebenfalls ohne Kenntniss obiger Arbeiten angestellt, mit denselben in erfreulicher Uebereinstimmung sich befindet. Zur Entscheidung der Frage, ob die durch Lymphfistel bald erworbene Immunität gegen weitere Peptoninjectionen auch übertragbar ist, habe

ich einen solchen immun gemachten Hund verbluten lassen und das Serum einem anderen Hunde in die Bauchhöhle injiciert, wodurch dieser Hund gegen Peptoneinspritzungen selbst auch immunisiert, die Immunität also, ebenso wie die Ungerinnbarkeit in früheren Versuchen, durch Serum, resp. Blut übertragen wurde. Obgleich ein Versuch dieser Art bei den Tücken, die das Pepton bei Gerinnungsversuchen bietet, nicht unbedingte Sicherheit gewährt, so gewinnt er diese doch durch die gute Uebereinstimmung mit einem ähnlichen Resultat von Contejean ¹⁾.

Dafür dass die Ungerinnbarkeit des Blutes von der Anwesenheit der resp. Albumose im Thierkörper abhängig ist, resp. mit ihr parallel geht, ist ein weiterer Beweis darin zu sehen, dass die Gerinnbarkeit des Blutes dann wieder eintritt, wenn die durch die Injection im Blute gesetzten Veränderungen schwinden, letzteres tritt (nach Neumeister) nach 3 Stunden ein.

Für die Frage nach der durch Lymphagoga hervorgerufenen Lymphorrhoe gewinnt die Untersuchung des Blutes eine gewisse Bedeutung. Es liegt ursprünglich nahe, die Lymphorrhoe nach Pepton mit der Ungerinnbarkeit des Blutes und den dadurch geänderten physikalischen (und chemischen) Bedingungen (Viscosität) in Zusammenhang zu bringen. Wenn Heidenhain bei seiner vermuthungsweisen Aufstellung einer Lymphsecretionstheorie auf diesen Punkt keinen Werth gelegt hat, so hat er damit Recht behalten. Wie meine Versuche zeigen, kann man durch Peptoneinspritzungen, die auf das Blut gar keinen Einfluss oder höchstens den einer gesteigerten Gerinnbarkeit haben, doch Lymphorrhoe erzeugen. (Inwieweit die Leukolyse hierbei eine Rolle spielt, müssen weitere Versuche lehren.) Aus diesem Grunde möchte ich auch auf die Beobachtung, dass mit Lymphnachlass eine gesteigerte Gerinnbarkeit der Lymphe einhergeht, kein allzugrosses Gewicht legen, muss doch schon aus äusseren Gründen gesteigerte Gerinnbarkeit der Lymphe mit Verminderung der aus dem Ductus austretenden Quantitäten einhergehen, ohne dass wir daraus auf die Lymphbildung in den Geweben einen Schluss zu ziehen berechtigt wären.

1) Comp. rendues Soc. die Biologie 10. Nov. 1894. p. 716. Archive de Physiologie 5. VII. p. 245. 1894.