(Aus dem Emma-Kinderkrankenhaus zu Amsterdam.)

Verdaunungsleukocytose und Verdaunungsleukopenie bei Kindern.

Von

Dr. J. C. Schippers und Dr. Cornelia de Lange.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Mai 1922.)

Wiederholt wurde bei Sektionen von Säuglingen, welche an alimentärer Intoxikation gestorben waren, unsere Aufmerksamkeit auf die schwere Degeneration der Leber gelenkt, während weitere Befunde wie hypostatische Pneumonie nur von nebensächlicher Bedeutung schienen. Deshalb beabsichtigten wir schon vor längerer Zeit die Leberfunktion bei ernährungsgestörten Säuglingen zu untersuchen. Die von *Widal* bekanntgegebene Methode zur Funktionsprüfung der Leber¹⁾ schien für unseren Zweck besonders geeignet.

Widal sagt in seiner diesbezüglichen Mitteilung:

„Wir schlagen eine neue Untersuchungsmethode zur funktionellen Leberdiagnostik vor: diejenige der *hémoclasie digestive*. Sie besteht in der Auslösung einer ‚*crise hémoclasique*‘, indem man den Kranken einfach ein Glas Milch trinken läßt. Die Methode kann sich beschränken auf einige Zählungen der Leukocyten.“ *Widal* bezeichnet mit dem Ausdruck „*crise hémoclasique*“ eine Reihe von Symptomen, welche man auch bei dem anaphylaktischen Schock beobachten kann, und zwar: Senkung des Blutdrucks, Verzögerung der Blutgerinnung, Leukopenie, Umkehrung der Leukocytenformel, Thrombopenie, Farbenwechsel des Venenblutes, Senkung des refraktometrischen Index des Serums.

Es soll diesen Symptomen des Schocks in der Klinik eine große Bedeutung zugemessen werden. Die Ursache wäre das Hineingelangen von fremdem Eiweiß in den Kreislauf. Deshalb spricht *Widal* auch wohl von einem Proteinschock. Es soll der Proteinschock nur ein besonderer Fall von Kolloidschock sein; d. h. eigentlich eine Störung des Kolloidgleichgewichtes im Blutplasma²⁾. Während der Verdauung gelangen unvollständig zerlegte hochmolekulare Spaltungsprodukte in

¹⁾ *Widal, Abrami und Jancovesco*, Presse méd. 1920, S. 893.

²⁾ *Widal, Abrami und Brissaud*, Presse méd. 1920, S. 181.

den Portalkreislauf. Die gesunde Leber besitzt die Fähigkeit, diese Produkte in irgendeiner Weise unschädlich zu machen (*fonction protéopexique*). Wenn die Leber insuffizient ist, gelangen diese Eiweißabkömmlinge in den großen Kreislauf, und sofort entsteht eine *crise hémoclasique*, in diesem Falle zu bezeichnen mit dem Namen: *hémoclasie digestive*.

Widal gibt zu, daß die Mehrzahl der Autoren sich *Abderhalden*¹⁾ und seinen Schülern anschließt, welche meinen, daß normaliter die Eiweißkörper in dem Darmlumen, teilweise vielleicht auch in der Darmwand, sehr tief gespalten werden, bis zu Aminosäuren, und erst dann in den Portalvenen aufgenommen werden.

Widal unterstützt aber seine Meinung durch folgende Versuche: Wenn er bei einem Hunde eine *Ecksche* Fistel anlegte, sah er regelmäßig im Anfang einer eiweißreichen Mahlzeit eine hämoklasische Reaktion auftreten. Wenn er einem Hunde im Anfang der Verdauung mittels einer Spritze Blut aus der Portalvene entnahm und in die Vena saphena einspritzte, entstand jedesmal eine hämoklasische Reaktion. Man sieht diese hämoklasische Reaktion (H.R.) nur im Anfang der Verdauung, weil in jener Zeit Albumosen und Peptone in dem Darmlumen nachweisbar sind, später findet man nur noch Aminosäuren.

Bekanntlich sind alle Versuche, während der Verdauung im Blut biuretete Spaltungsprodukte nachzuweisen, fehlgeschlagen. Weiter ist es im hohen Maße wahrscheinlich, daß die Leber bei dem Aufbau der Eiweißkörper keine Rolle spielt (gerade an Hunden mit *Eckscher* Fistel untersucht). So ist *Widal* ohne weiteres nicht beizupflichten, wenn er eine *fonction protéopexique* der Leber in den Mittelpunkt seiner Betrachtungen zieht und für funktionelle Diagnostik benutzen will. Auch wäre es möglich, daß die die H.R. auslösenden Körper nicht zu den Eiweißabkömmlingen gehören.

Den *Widalschen* Mitteilungen sind viele gefolgt. Bei sehr verschiedenen Krankheiten hat man eine H.R. nachgewiesen, z. B. bei Infektionskrankheiten, Heufieber, Schwangerschaft, Asthma, Hämophilie, paroxysmaler Hämoglobinurie, Epilepsie, Urticaria, verschiedenen Idiosynkrasien, nach Anwendung von Arsenobenzol und Chloroform, bei verschiedenen Leberkrankheiten usw. Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, darauf weiter einzugehen; nur möchten wir bemerken, daß man beim Durchlesen all dieser Mitteilungen den Eindruck bekommt, daß bei dieser Untersuchungsmethode wohl sehr viele kranke Lebern herauskommen.

Jedoch nicht alle Mitteilungen lauten gleich günstig für *Widal*. Neu-

¹⁾ Lehrbuch der physiologischen Chemie 1920 (4. Aufl.), S. 500—523; vgl. auch: *Spiro*, im Lehrbuch der Physiologie von *Zunz* und *Loewy* 1920, S. 575. — *Lambling*, *Précis de biochimie*. 2^{me} Ed., p. 302—316. 1919.

lich hat z. B. *Aubertin*¹⁾ bei 92 tuberkulösen Patienten die *Widalsche* Funktionsprüfung gemacht und zu gleicher Zeit einige weitere funktionelle Leberprüfungen vorgenommen²⁾. Seine Ergebnisse waren unbefriedigend. Während es eine gute Übereinstimmung gab zwischen den anderen Reaktionen, war der H.R. sehr oft in Widerspruch mit denselben und auch mit den allgemeinen klinischen Symptomen.

Widal selber hat unseres Erachtens an den Grundlagen seiner Probe gerüttelt³⁾, indem er nachwies, daß man bei Zuckerkranken eine H.R. hervorrufen kann durch kleine Mengen Glucose, während die fonction protéopexique der Leber intakt ist. Zur Erklärung dieses merkwürdigen Phänomens muß *Widal*, um seine Theorie handhaben zu können, neue Hypothesen hinzufügen.

Philippe und *Didier*⁴⁾ haben dasselbe einige Male bei Schwangeren gesehen. *Giraud* und *Parés*⁵⁾ fanden bei einem Patienten, welcher überempfindlich für Röntgenstrahlen geworden war, nach jeder neuen Bestrahlung eine H.R., während die fonction protéopexique intakt war.

Wir möchten nebenbei bemerken, daß *Widal* eine eintretende Leukopenie identisch achtet mit der R.H., welche eigentlich ein Syndrom ist. Die meisten Untersucher haben sich auch auf den Nachweis von zwei oder drei Symptomen der H. R. beschränkt; es ist natürlich nicht zugänglich, bei ein und demselben Patienten innerhalb 2 oder 3 Stunden 8 Venenpunktionen vorzunehmen. Es ist jedoch nicht unmöglich, daß die verschiedenen Leukopenien nicht gleichwertig sind.

Indessen gibt es einige französische Forscher, welche von der H.R. eine ganz andere Erklärung geben wollen. *Tinel* und *Santennoise*⁶⁾ konnten Leukopenie und Umkehrung der Leukocytenformel durch den okulo-kardialen Reflex nach *Aschner* darstellen, *Garreton* und *Santennoise*⁷⁾ durch Abkühlung mittels Äthylchlorid oder elektrischer Reizung des N. medianus und cubitalis. Sie fanden, daß, je stärker vagotonisch die Patienten sind, je leichter die H.R. auftritt.

Man hat in diesen Fällen wahrscheinlich mit vasomotorischen Störungen unter Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems zu tun. Man könnte behaupten, daß beide Parteien recht haben, indem die H.R. das eine Mal auf „chemischem“ Wege, das andere Mal auf „nervösem“ Wege ausgelöst werde. Dieser Ausgleichsversuch wird aber zweifelhaft

¹⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922. Jdn. 17.

²⁾ Reaktion von *Hay*, die von *Maillard*, quantitativer Nachweis von Urobilin und Glucuronsäure.

³⁾ Presse méd. 1921, S. 121.

⁴⁾ Presse méd. 1921, S. 473.

⁵⁾ Presse méd. 1921, S. 746.

⁶⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921. Jul. 9.

⁷⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921. Nov. 19.

durch eine Beobachtung von *Dorlencourt, Banu* und *Paychère*¹⁾, welche bei Säuglingen mit minimalen Dosen Kalium jodatum dieselbe Reaktion wie mit Milch auslösen konnten!

Mit unseren letzten Ausführungen sind wir allmählich zu einer ganz anderen Frage gelangt, und zwar: Welche Faktoren beeinflussen das weiße Blutbild? Bekanntlich gibt es deren viele. Man braucht nur die Mitteilung *Gloels*²⁾ nachzulesen, um zu sehen, daß vasomotorische Einflüsse bis zu 30% Veränderungen geben können, oder die Arbeit *Joergesens*³⁾, welche den Einfluß der Körperstellung sorgfältig studierte. Sehr interessant ist auch eine rezente Mitteilung von *Schiff* und *Trommel*⁴⁾. Diese Forscher untersuchten mit kleinen Zwischenräumen die Leukocytenzahlen, während Bauch- und Pleurapunktionen zur Entleerung von großen Exsudaten. Sie fanden eine H.R. Bei Kontrolluntersuchungen ergab sich, daß schon der Schmerz des Einstichs des Trokards, ja das Erfrieren der Haut mittels Chloräthyl oder der Einstich für eine subcutane Injektion einen plötzlichen Leukocytensturz mit langsam darauffolgender Rückkehr zur Norm herbeiführte. Die Autoren geben für ihre Beobachtungen bei den Punktionen folgende Erklärung. Infolge des Druckes des Exsudates werden die Bauchgefäße atonisch. Entleert man jetzt das Exsudat, so entsteht eine starke Gefäßerweiterung, welche gefolgt wird von einer peripheren Gefäßverengung. Sie sehen in den schwankenden Leukocytengehalt des Blutes eine Art Schaukelbewegung, oder wie sie es nennen, „un balancement circulatoire“.

Noch möchten wir hinweisen auf ganz andere Beobachtungen, welche einen wenig bekannten Einfluß der Verdauungsdrüsen auf das Blutbild aufdecken.

*Boldyreff*⁵⁾ und seine Schüler haben nachgewiesen, daß die Verdauungsdrüsen und die glatte Muskulatur des Darmes und Magens periodisch in Wirkung treten. Während dieser Aktivität werden Fermente ins Darmrohr abgeschieden, aufgesaugt und von dem Blute über die verschiedenen Gewebe verteilt. Dieser Prozeß ist also ein biologisch überaus wichtiger. Sobald Nahrung in den Magen gelangt, wird der Rhythmus unterbrochen; er fängt nach Entleerung des Magens wieder an. Die Perioden der Tätigkeit gehen unter anderem mit Leukocytose einher. Vielleicht daß die von mehreren Untersuchern festgestellten fortdauernde Schwankungen des Leukocytenzahl hiermit zum Teil erklärt werden können.

¹⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921. Jul. 9.

²⁾ Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 45, 414. 1920.

³⁾ Zeitschr. f. klin. Med. 90, 216. 1920.

⁴⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922. Fév. 4.

⁵⁾ Quart. journ. of exp. physiol. 10, 175. 1916.

Wir hätten vielleicht mit der Bemerkung anfangen können, daß die *Widalsche* Funktionsprüfung der Leber eigentlich eine schon sehr alte Frage aufs neue in Diskussion bringt, nämlich: „Gibt es eine Verdaunungsleukocytose?“

*Jacob Moleschot*¹⁾ hat als erster 1854 diese Frage in bejahendem Sinne beantwortet, und 1919 schreibt *Nägeli*²⁾: „Jedenfalls fehlen zum wirklichen Verständnis der Verdaunungsleukocytose, ihre Existenz angenommen, noch alle Grundlagen.“

Seit *Moleschot* ist diese Frage wiederholt diskutiert worden, und das Resultat ist eine heillose Verwirrung. Nichtsdestoweniger kann man in manchem Lehrbuche ohne weitere Kritik lesen, daß es eine Verdaunungsleukocytose gibt.

Da wir hauptsächlich gesunde Säuglinge und sehr junge Kinder untersucht haben, möchten wir uns, auch beim Heranziehen von Beobachtungen anderer, auf dieses Alter beschränken.

*Gregor*³⁾ hat wohl als erster Säuglinge in dieser Beziehung untersucht, seine Ergebnisse waren unbefriedigend; es fehlte jede Regelmäßigkeit in der Leukocytenkurve.

*Japha*⁴⁾ kommt in seiner gediegenen Arbeit 2 Jahre später zu der Schlußfolgerung: „Beim Säugling kann die Verdaunungsleukocytose als einigermaßen regelmäßig eintretendes Phänomen nicht betrachtet werden. Eine diagnostische Verwertung beim Säugling ist demgemäß überhaupt ausgeschlossen.“ *Wernstedt*⁵⁾, in einer vorläufigen Mitteilung 1910, sah in seinen Kurven keine Gesetzmäßigkeit. Er befürwortet zahlreiche Bestimmungen mit kleinen Zwischenpausen beim selben Individuum. Die von *Moro*⁶⁾ und anderen gefundene Leukopenie kann er nicht als ein regelmäßiges Phänomen bestätigen. Weiter weist er hin auf den großen Einfluß, welchen Wachsein, Unruhe, Schreien usw. auf die Zahlen haben.

*Gundobin*⁷⁾ nennt die Blutveränderungen während 1—3 Stunden minimal, erst nach 5 Stunden findet man eine Leukocytose. Er bestätigt die von *Moro* bei Brustkindern gefundene Leukopenie. Er fand keine stärkere Reaktion der unnatürlich ernährten Kinder auf Kuhmilch. Es haben also Untersucher in verschiedenen Ländern im allgemeinen dieselben Resultate bekommen.

Neulich hat man von französischer Seite diese Frage aufs neue untersucht, indem man die *Widalsche* Methode auf Säuglinge bezog.

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1854, Nr. 8; zit. nach *Japha*.

²⁾ Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 3. Aufl. 1919, S. 264.

³⁾ Zit. nach *Japha*.

⁴⁾ Jahrb. f. Kinderheilk. 52, 242. 1900.

⁵⁾ Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. 9, 343. 1910.

⁶⁾ Arch. f. Kinderheilk. 40, 39. 1905.

⁷⁾ Die Besonderheiten des Kindesalters. 1912, S. 197.

Dorlencourt und *Banu*¹⁾ kommen zu untenstehenden Ergebnissen:

Nach der Nahrungsaufnahme findet man Schwankungen in der Leukocytenzahl, welche der Reihe nach folgendes sehen lassen:

1. Starke Leukopenie, welche plötzlich einsetzt und nach 30 Minuten ihr Maximum erreicht.

2. Steigerung der Leukocytenzahl während 15—20 Minuten; der Anfangswert wird kaum erreicht.

3. Erneute Leukopenie, langsam fortschreitend, bisweilen 1 Stunde dauernd.

4. Starke Leukocytose mit einem Maximum in 30 Minuten (Verdauungsleukocytose). Sehr bald darauf zum Anfangswerte.

Lesné und *Langle*²⁾ sagen, daß die initiale Leukopenie fehlt, wenn man nur 25 g Milch gibt, da dann sofort eine Leukocytose auftritt, und erklären diese merkwürdige Tatsache im *Widalschen* Sinne; die fonction protéopexique solle nicht ausreichen, die Eiweißkörper von 100 g Kuhmilch zu bewältigen. Nach diesen Forschern soll für jedes Kind die genaue Menge Kuhmilch festzustellen sein, nach deren Aufnahme jede Veränderung der Leukocytenzahl ausbleibt. Brustkinder sollen mehr Muttermilch vertragen als künstlich ernährte Kinder, sie sollen nach 100—150 g Muttermilch mit einer Leukocytose antworten. *Dorlencourt*³⁾ behauptet, daß die Unterschiede der Reaktion beim Gebrauch von Mutter- und Kuhmilch dem verschiedenen Gehalt an Casein zugeschrieben werden müssen. Auch betont er, daß Erwachsene und Säuglinge sich verschieden verhalten.

Schiff und *Stransky*⁴⁾ haben vor einiger Zeit Untersuchungen vorgenommen, bei welchen sie von ähnlichen Erwägungen ausgegangen sind wie wir. Sie untersuchten nach der *Widalschen* Methode 4 gesunde Säuglinge, 3 Frühgeburten und weiter eine Reihe kranker Säuglinge. Sie fanden bei gesunden wie bei kranken Säuglingen 20 bis 40 Minuten nach der Nahrungsaufnahme eine Leukopenie. Nur 4 mal (bei den Frühgeburten und bei einem Fall von Atresie der Gallengänge) fanden sie eine Leukocytose. Es kann also auch bei Säuglingen wie bei Erwachsenen gelegentlich zu einer Leukocytose kommen, ohne daß man dafür eine bestimmte Ursache anschuldigen kann. Mit Recht weisen sie auf Grund ihrer Ergebnisse die *Widalschen* Erklärungen zurück. Muttermilch verhielt sich wie Kuhmilch. Weiter haben sie eine Reihe der verschiedensten Nahrungsbestandteile versucht, wie Eiweißkörper, Kohlenhydrate, Fette, Fettsäuren und fanden immer eine Leukopenie. Nur Aminosäuren bildeten eine Ausnahme, indem dieselben regelmäßig

¹⁾ Opt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921. Mars 5.

²⁾ Physiologie norm. et pathol. du nourrisson 1921, S. 11 u. 137.

³⁾ Presse méd. 1921, S. 338.

⁴⁾ Jahrb. f. Kinderheilk. 95, 266. 1921.

zu einer Leukocytose führten. Eine spezifische Wirkung der Eiweißkörper ist somit widerlegt. *Schiff* und *Stransky* halten auf Grund dieser Beobachtungen die Verdauungsleukopenie für die physiologische Reaktion der Säuglinge. Die Rolle, welche *Widal* der Leber zugeschrieben hat, verlegen sie in den Darm. Die Fermenttätigkeit sowie die Resorptionsverhältnisse im Darm bedingen die Aufnahme von Aminosäuren, welche die blutbildenden Gewebe reizen. Hierdurch wird somit das Auftreten oder Ausbleiben einer Leukocytose verursacht. Nebenbei ist evtl. die Empfindlichkeit des hämatopoetischen Systems von Bedeutung. Die Leukopenie selbst wurde verursacht durch das Zurückhalten der Leukocyten in den Baueingeweiden. Bei älteren Kindern finde man regelmäßig eine Leukopenie.

Weil wir uns eine eigene Meinung bilden wollten, haben wir uns bei unseren Untersuchungen auf gesunde Kinder beschränkt. Unsere Methodik war folgende:

Nach 12^h nachts wurde den Kindern keine Nahrung mehr gegeben; um 8^h 50' morgens wurde der Nüchternwert der Leukocyten bestimmt. Um 9^h morgens wurde die Probenahrung verabreicht (100 g Muttermilch bzw. Kuhmilch). Jetzt wurden um 9^h 20'; 9^h 40'; 10^h; 10^h 20'; 10^h 40'; 11^h und 12^h die Leukocyten gezählt. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß die Kinder fortwährend in horizontaler Lage verharrten und so ruhig als möglich blieben. Es konnte natürlich nicht immer vermieden werden, daß sie sich bei der Blutentnahme aufregten. Das Blut wurde bei den Säuglingen immer abwechselnd den beiden Fersen, bei älteren Kindern den großen Zehen oder den Ohrläppchen entnommen, und wo möglich wurde der erste hervortretende Tropfen benutzt. Wir haben in dieser Weise soviel als möglich die Versuchsbedingungen gleich gemacht.

Der Nüchternwert.

Es wurde uns bald klar, daß die Nüchternwerte erheblich schwanken, nicht nur bei den verschiedenen Kindern, sondern auch bei denselben Kindern an verschiedenen Tagen, z. B.:

A. v. Z.: 6850, **7450**, 11 400.
 A. v. D.: 6925, **10 725**.
 H. v. Z.: **13 325**, 8970.
 W. P.: 15 650, 11 500.
 C. B.: 9950, 6575, 16 550.
 H. d. G.: **11 450**, 10 725, 7770.
 C. K.: **12 625**, **12 175**, **12 075**.

Die fettgedruckten Zahlen stehen unter dem Einfluß starker Erregung des Kindes. Dieser Einfluß ist nicht konstant, und somit nicht die alleinige Ursache der so wechselnden Nüchternwerte. In den Tabellen anderer Untersucher findet man diese Schwankungen auch.

Wir haben diese Verhältnisse noch insbesondere bei zwei anderen Säuglingen untersucht.

Nr. 31. Geboren am 20. VI. 1921.

Datum	Zahl der Leukocyten	Polynucleäre Zellen	Mononucleäre Zellen
16. XII. 1921 . . .	12 650	14,7%	85,2%
17. XII. 1921 . . .	12 600	17,0%	83,0%
19. XII. 1921 . . .	20 525	29,5%	70,5%
30. XII. 1921 . . .	17 875	17,0%	83,0%
31. XII. 1921 . . .	14 275	24,5%	75,5%

Nr. 82. Geboren am 6. VII. 1921.

Datum	Zahl der Leukocyten	Polynucleäre Zellen	Mononucleäre Zellen
20. XII. 1921 . . .	12 200	52,0%	48,0%
21. XII. 1921 . . .	13 250	32,5%	67,5%
22. XII. 1921 . . .	11 050	32,0%	68,0%
28. XII. 1921 . . .	13 350	33,0%	67,0%
29. XII. 1921 . . .	10 100	35,0%	65,0%

Wir können nicht in allen Fällen sagen, wodurch diese Schwankungen der Nüchternwerte verursacht werden; bei den sich aufregenden Kindern kann man das der Muskelanstrengung und Blutdruckänderungen zuschreiben. Es sei nebenbei bemerkt, daß auch die „Schreilymphocytose“¹⁾ nicht konstant ist.

Die nächste Frage ist die: Wie reagiert der gesunde Säugling auf 100 g Kuhmilch? (s. Tab. I und Kurve 1).

Tabelle I. Säuglinge. 100 g Kuhmilch.

Proto- koll. Nr.	Alter in Mo- naten	Nüchtern- wert	Mahlzeit						
			9h 20'	9h 40'	10h	10h 20'	10h 40'	11h	12h
4	11	3960	4300	6600	3425	3175	3350	3080	4280
5	5	6850	9850	8050	8850	8500	9290	7930	9620
6	5	7450	8425	7750	6525	6210	6500	5530	5150
7	8	6950	9650	9825	10 350	4850	6525	8825	8125
11	3	8970	11 250	11 025	13 150	8450	9520	10 625	8525
16	6	11 500	13 100	10 500	11 900	7900	13 200	8600	9950
19	7	15 500	13 850	27 000	28 800	13 400	19 950	15 100	14 950
20	12	15 200	13 400	14 350	14 400	18 450	18 700	17 150	18 100
21	7	10 400	13 000	10 750	9500	10 250	9160	10 825	12 200
24	7	11 200	9475	15 500	21 500	9700	10 325	12 050	8575
25	12	14 300	17 300	19 875	16 825	15 300	14 500	11 530	15 650

Wenn man sich die Tabelle I ansieht und die gefundenen Zahlen in Kurven bringt, so sieht man ein Wirrwar von Linien, welchem jede Regelmäßigkeit fehlt. Die Mehrzahl der Kinder fängt nach 20 Minuten mit einer Steigerung an, alsdann schwanken die Werte bis 10h 20', um diese Zeit herum sieht man eine ziemlich allgemeine Neigung zur Leukopenie,

¹⁾ Hess und Seyderhelm, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 926.

welche sogleich durch eine Tendenz zur Leukocytose gefolgt wird. Weiter verfolgen die Kurven ihren schwankenden Verlauf. Unsere Ergebnisse haben auch nicht die geringste Übereinstimmung mit denjenigen von *Dorlencourt* und *Bann*.

Betrachten wir jetzt unsere Ergebnisse mit 100 g Muttermilch, so sieht man eine unmittelbar auftretende wenn auch nicht starke Neigung zur Senkung der Werte. Jedoch fällt auch hier die Leukopenie um 10^h 20' ins Auge (s. Tab. II und Kurve II).

Tabelle II. Säuglinge. 100 g Muttermilch.

Proto- koll.Nr.	Alter in Mo- naten	Nüchtern- wert	Mahlzeit						
			9h 20'	9h 40'	10h	10h 20'	10h 40'	11h	12h
8	8	10 725	10 800	10 750	13 325	9300	10 650	9630	8240
9	12	10 750	10 370	12 380	10 400	8030	7600	7500	7675
10	3	13 550	11 300	12 875	11 400	7125	9660	10 690	8660
12	8	11 000	14 500	10 200	10 400	10 450	10 000	8925	9950
13	5	11 400	9850	9400	9450	7850	9625	7875	8150
15	6	15 650	14 350	11 100	14 050	13 530	11 850	12 575	13 000
23	10	18 625	21 575	16 850	15 425	16 750	17 100	18 650	17 300

Kurve II. Säuglinge. 10 g Muttermilch.

Es muß jedem sofort auffallen, daß wir mit der natürlichen Nahrung bei gesunden Säuglingen sogleich eine H. R. im Sinne *Widals* bekommen, während dieselbe ausbleibt bei Kuhmilch; dennoch enthält die Kuhmilch 3 mal soviel Eiweißkörper als die Muttermilch! Wir meinen hier ohne weiteres schließen zu können, daß man eine „fonction protéopexique“ der Leber beim Säugling in dieser Weise nicht nachweisen kann.

Wenn wir jetzt zum Vergleich aus den beiden mitgeteilten Tabellen die Werte in Kurven bringen, welche wir bei einigen Kindern erhalten haben,

indem wir denselben an verschiedenen Tagen 100 g Kuhmilch bzw. 100 g Muttermilch gaben, bekommt man untenstehendes Bild.

Kurve III. Reaktionen von Säuglingen auf Muttermilch (.....) und auf Kuhmilch (—).
S. Protokollen: 7 und 8; 4 und 9; 11 und 10; 6 und 13; 16 und 15.

Es fällt auf: 1. daß die Nüchternwerte sehr schwanken, 2. daß, wie schon gesagt, die Muttermilchkurven sich sofort senken, die Kuhmilchkurven sich sofort heben und 3. daß die Kurven so ziemlich parallel verlaufen, somit der Verlaufstypus unabhängig ist vom Anfangswert und vielleicht etwas Individuelles darstellt. Die größere Regelmäßigkeit der Muttermilchkurven im Kurvenbild II im Vergleich mit Kurve I ist also nur zufällig; wir konnten nicht jedes Kind mit Muttermilch untersuchen, weil uns das nötige Quantum dazu fehlte.

Tabelle III. Ältere Kinder. 100 g Kuhmilch.

Proto- koll.Nr.	Alter in Jahren	Nüchtern- wert	Mahlzeit						
			9h 20'	9h 40'	10h	10h 20'	10h 40'	11h	12h
1	5	8300	6900	6920	8220	6600	—	—	—
2	8	18 500	10 600	16 650	13 650	12 300	11 500	11 550	20 200
3	6	10 000	7350	8900	11 550	13 000	13 725	15 000	14 350
14	4	9270	10 000	6050	10 400	8460	10 780	10 340	10 680
17	1½	8850	13 450	10 400	11 925	11 190	10 625	9400	8875
18	1½	13 000	11 500	8500	8725	9900	9200	6250	6250
22	8	10 075	8300	12 500	7375	8000	9080	9500	18 125
26	1½	12 575	13 525	14 175	17 300	16 375	9400	10 540	11 650
27	6	13 400	11 325	12 375	9500	13 650	8750	12 100	12 200
28	1½	9975	7625	7925	8170	11 180	12 000	11 300	15 000
29	5	10 500	8700	9100	6875	7800	7810	11 950	9900
30	6	10 400	9825	8575	8600	11 500	10 950	8950	9650

Die älteren Kinder (1½ bis 8 Jahre alt) untersuchten wir nur mit Kuhmilch. Man sieht hier (Tabelle III, Kurve IV) nach 20 Minuten eine deutliche Tendenz zur Leukopenie, welche durch eine Steigerung gefolgt wird, es überwiegt alsdann aufs neue eine Neigung zur Senkung, während um 12h wiederum eine Leukocytose auftritt. Hier sehen wir also in einigen Fällen die von *Dorlencourt* und *Banu* beschriebene Kurve (siehe z. B. Kurve V auf S. 180).

Eine „wirkliche“ Verdaunungsleukocytose nach 3 Stunden sahen wir nur in einem

Kurve IV. Ältere Kinder. 100 g Kuhmilch.

Viertel der untersuchten Fälle. Die Senkung der Kurve um 10^h 20' war hier fast nicht zu sehen.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen erhellt, daß die Säuglinge eine besondere Gruppe bilden. Es ist möglich, daß die älteren Kinder eine Art Übergang zu den Erwachsenen bilden. Jedoch auch bei diesen älteren Kindern sieht man sehr deutlich, daß die individuellen Schwankungen erhebliche sind.

Wir haben weiter untersucht, ob wir vielleicht die Angabe von *Lesné* und *Lange* bestätigen könnten, d. h. ob die Säuglinge auf viel geringere Dosen Kuhmilch (25 g) mit starker Leukocytose reagieren würden. Zum Vergleich haben wir an einem anderen Tag 25 g Wasser gegeben und bei einem dritten Versuch eine Pankreatinlösung¹⁾. Wir

Kurve V. Reaktion im Sinne von *Dorlencourt* und *Banu*. Siehe Protokoll Nr. 2.

machten diese beiden letzten Versuche, um zu sehen, welchen Einfluß die Fermente (Pepsin und Pankreatin) ausüben würden. Nach den *Boldyreffs*chen Angaben wäre Leukocytenvermehrung nicht unmöglich. Wie aus untenstehenden Tabellen ersichtlich, fanden wir mit 25 g Kuhmilch 2 mal unmittelbare Senkung, 1 mal Steigerung der Leukocytenzahl; der weitere Verlauf der Kurve unterscheidet sich nicht von denen, welche wir mit 100 g Kuhmilch bekamen. Mit 25 g Wasser sahen wir ähnliches. Wir glauben hieraus folgern zu können, daß der unmittelbare Einfluß der in den Magen gebrachten Substanz nicht an erster Stelle von der chemischen Zusammensetzung abhängt.

C. B., geb. 7. VII. 1921				C. K., geb. 15. XII. 1921			D. K., geb. 21. IV. 1921		
Datum	8. III.	20. III.	31. III.	15. III.	20. III.	29. III.	22. III.	24. III.	24. III.
Protokollnr.	33	34	42	36	37	41	38	39	40
Nüchternwert (8 ^h 50')	9950	6575	16550	11 450	10 725	7770	12 625	12 175	12 075
Mahlzeit			Pan-			Pan-			Pan-
9 ^h 00'	Milch	Wasser	kreatin	Milch	Wasser	kreatin	Milch	Wasser	kreatin
9 ^h 20'	8725	7790	15 625	14 475	8600	7150	16 050	12 375	11 450
9 ^h 40'	9275	6975	14 650	10 575	8225	6525	15 250	10 775	10 075
10 ^h 00'	10675	6475	15 125	9200	9600	6500	14 525	10 200	13 375
10 ^h 20'	6550	7400	22 050	8250	8350	6750	14 650	8550	15 200
10 ^h 40'	8000	8550	16 960	4280	7925	7425	14 400	11 350	10 400
11 ^h 00'	6850	7500	21 875	10 575	9500	6450	9150	14 350	12 100
12 ^h 00'	6450	7560	21 300	9650	9425	6300	10 100	5300	10 900

¹⁾ 1 g Pankreatin *Merck* wurde in 30 g destilliertem Wasser aufgeschwemmt, die Reaktion mittels Natr. bicarb. schwach alkalisiert. Dasselbe wurde während 12 Stunden in den Eisschrank gestellt, alsdann koliert und es wurde eine Spur Saccharin zugesetzt,

Die Versuche mit der Pankreatinlösung fielen etwas anders aus. Die typische Leukopenie um 10^h 20' fehlte, 2 mal wurde Leukocytose beobachtet. Bei diesen Versuchen kann man sehr schön sehen, wie sich die Leukocytenkurven an verschiedenen Tagen beim selben Individuum auf ganz anderem Niveau halten (Nr. 34 und 42).

Da wir vermuteten, daß sich die Leukocytenzahl, schon sehr bald nachdem die Nahrung in den Magen gelangt sei, ändern würde, haben wir bei 4 Kindern von resp. 8, 7, 9 und 8 Jahren die Leukocyten alle 5 Minuten gezählt.

Protokollnummer.	43	44	45	46
Nüchternwert . . .	5725	8350	8600	8600
9 ^h 12'	100 g Milch	100 g Milch	100 g Milch	100 g Milch
9 ^h 17'	5700	6825	14 850	3945
9 ^h 22'	5525	6425	9650	6350
9 ^h 27'	6500	6300	9650	5875
9 ^h 32'	6250	6625	8250	6700

Wir sehen also, daß schon nach 5 Minuten die Zahl erheblich verändert sein kann, 2 mal ergab sich Leukopenie, 1 mal Leukocytose, 1 mal war noch keine Reaktion da. Weiter, daß innerhalb der ersten 20 Minuten die Leukocytenwerte erheblich schwanken können. Es bestätigt somit auch diese Versuchsreihe die Unwahrscheinlichkeit, als sollten diese Veränderungen von der Resorption schon verdauter Nahrungsbestandteile herrühren. Wir haben bei dieser letzten Versuchsreihe auch jedesmal den Blutdruck bestimmt, ohne jedoch eindeutige Ergebnisse zu bekommen.

Zum Schluß haben wir die *Joergesenschen* Angaben einer Nachprüfung unterzogen. Ruhige, ältere Kinder, welchen zuvor genau mitgeteilt wurde, was man vorhatte, wurden zu diesen Versuchen genommen. Wir ließen sie erst eine Zeitlang ganz horizontal im Bette liegen. Das Blut wurde entnommen, jetzt wurden die Kinder plötzlich auf die Füße gestellt, wobei sie sich ganz passiv verhalten mußten; nach 2 Minuten wurde wiederum Blut entnommen, nach weiteren 5 Minuten wurden sie wieder horizontal ins Bett gelegt und zum dritten Male das Blut genommen. Wir machten unterstehende Beobachtungen:

Protokollnummer	47	48	49	50	51	52
Liegend	8300	12 350	11 800	17 100	12 625	10 125
Stehend	7500	11 900	9125	21 350	17 725	11 850
Liegend	8850	12 225	11 050	16 675	16 325	6725

Die Nr. 51 und 52 sind Säuglinge, welche sehr widerstrebten; bei ihnen überwiegt, wie ersichtlich, der Einfluß der Erregung und Muskelanstrengung. Bei den anderen vier Kindern sahen wir nur einmal (Nr. 49) eine deutliche Reaktion im Sinne von *Joergesen*; bei 47 und 48 besteht sie, wenn auch nur angedeutet; bei 50, welcher sich nicht aufregte, und

ganz ruhig stand, sahen wir das Umgekehrte, eine Leukocytose! Auch hier wirken also wieder mehrere Faktoren zur gleichen Zeit; man sieht, wie gefährlich es ist, zu schnell zu verallgemeinern.

Wir haben nur einige Male Blutausstriche gemacht und das Verhältnis der poly- und mononucleären Leukocyten untersucht. Bei der „réaction hémoclasique“ ist bekanntlich die Umkehrung des Blutbildes ein ziemlich konstantes Symptom. Ob davon bei Kindern viel zu sehen ist, mag zweifelhaft erscheinen, da bei denselben im Vergleich zu Erwachsenen das Bild schon „umgekehrt“ ist, man konnte nur eine Steigerung der Lymphocytenzahl erwarten. Die Schreilymphocytose haben wir gelegentlich einmal gesehen; im allgemeinen fanden wir hohe Lymphocytenwerte. Über das qualitative Blutbild bei Kindern unter verschiedenen Umständen hoffen wir später näheres zu berichten.

Wir können also den Beobachtungen von *Schiff* und *Stransky* zum größeren Teil beipflichten. Nur zeigt es sich, daß, wenn man die Zahl der Beobachtungen vermehrt, die Ausnahmen auf die von ihnen aufgestellte Regel zunehmen. Wir fassen hier nur gesunde Säuglinge ins Auge, denn infizierte Säuglinge haben kein intaktes hämatopoetisches und Gefäßsystem. Wir wollen natürlich nicht bestimmt widersprechen, daß die Verdauungsleukopenie die physiologische Reaktion des Säuglings sei. Nur möchten wir bemerken, daß es viele Faktoren gibt, welche die Zahl der Leukocyten beeinflussen, und dieselben sind wohl nicht immer aus zuschalten.

Was die Erklärungsweise der Leukocytose anbetrifft, so weisen unsere Beobachtungen (Nr. 43—46) darauf hin, daß es schon innerhalb 5 Minuten erhebliche Schwankungen der Leukocytenzahl nach oben oder nach unten geben kann. Weiter, daß, wenn man mehr Zählungen macht und dieselben über eine längere Periode ausdehnt, sich fortwährend erhebliche Schwankungen zeigen. Diese Schwankungen weisen unseres Erachtens mehr auf vasomotorische Einflüsse und auf Veränderungen in der Leukocytenverteilung als auf Reize der Blutbildungsstätten hin. Es mögen sich innerhalb der ersten 5 Minuten kaum Aminosäuren in genügender Menge gebildet haben, und weiter ist nachgewiesen worden, daß während der ganzen Verdauung das Blut Aminosäuren enthält. Immerhin dürften diese Säuren eine Rolle spielen. Was die älteren Kinder anbetrifft, so stehen unsere Beobachtungen ganz im Einklang mit denjenigen von *Schiff* und *Stransky*.

Schlußfolgerungen.

Die von *Widal* vorgeschlagene Funktionsprüfung der Leber mittels der Hémoclasie digestive (= Hemoklasische Reaktion) ist bei Säuglingen und jungen Kindern unbrauchbar:

Der Nüchternwert der Leukocyten wechselt bei gesunden Säuglingen und jungen Kindern innerhalb sehr weiten Grenzen; die von *Karnitzky* gefundenen Schwankungen von 5400—16 000 können wir bestätigen.

Auch beim selben Kinde schwanken die Nüchternwerte bisweilen erheblich. An solchen Tagen verlaufen die Kurven während der Verdauung auf ganz verschiedenem Niveau.

Während der Verdauung findet man fortwährend erhebliche Schwankungen der Leukocytenzahlen; die Ursachen hierfür sind mehrere.

Etwa 80 Minuten nach Anfang des Verdauungsprozesses läßt sich vielfach eine Leukopenie feststellen. Die in den Lehrbüchern vertretene Ansicht von einer nach ± 3 Stunden auftretenden Verdaunungsleukocytose läßt sich nicht behaupten: wir sahen dieselbe nur in der Minderzahl.

Die sich in der Literatur so widersprechenden Angaben über die Leukocytenzahlen während der Verdauung lassen sich teilweise dadurch erklären, daß die Zählungen an den verschiedenen Tageszeiten vorgenommen wurden.

Die Schwankungen der Leukocyten während der Verdauung kommen wahrscheinlich teilweise auf reflektorischem Wege zustande, weiter spielen Erregungen, Muskelanstrengungen, statische und chemische Einflüsse eine gewisse Rolle.

Wahrscheinlich hat man in den oben mitgeteilten Fällen zu tun mit Veränderungen der Leukocytenverteilung in den Blutgefäßen.

Amsterdam, Emma-Kinderkrankenhaus.