

Acta Medica Okayama

Volume 6, Issue 3

1938

Article 7

MÄRZ 1940

Klinische und experimentelle Beiträge zum Leukozytenbild bei Uramie

Sunao Wada*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Klinische und experimentelle Beiträge zum Leukozytenbild bei Uramie*

Sunao Wada

Abstract

Wir haben nun gesehen, daß man absolute Lymphopenie wenigstens im Endstadium der Uramie klinisch beobachten kann. Dieselbe Lymphopenie habe ich auch bei Kaninchen erwiesen, welche experimentell uramisch gemacht wurden. An der Gesamtzahl der Leukozyten konnte ich aber in solchem Falle weder Vermehrung noch Verringerung nachweisen. Pseudoeosinophile Leukozyten ändern ihre Zahl ungefähr parallel mit der Gesamtzahl der Leukozyten. Alle anderen Arten von Leukozyten weisen keine bestimmte Veränderung auf. Nach der Operation steigt die Menge des Reststickstoffes und Kreatinins im Blut rasch, aber diese Steigerung läuft nicht ganz parallel mit der Verringerung der Lymphozyten. Die Erscheinung der absoluten Lymphopenie wird durch Exstirpation der Milz mehr oder weniger verstärkt, aber keineswegs geschwächt. Durch histologische Untersuchungen der zur Bildung der Lymphozyten in engster Beziehung stehenden Lymphdrüsen und der Milz haben wir weiter eine starke Atrophie am Lymphfollikel beobachtet; nur das Knochenmark zeigt dagegen ein Bild der Hyperfunktion. Danach muß man annehmen, daß die von mir erwiesene Verringerung der Lymphozyten im zirkulierenden Blut wenigstens im Endstadium der Uramie nicht durch veränderte Verteilung der Leukozyten verursacht wird, sondern dadurch, daß die Bildung der Lymphozyten infolge organischer Veränderungen behindert wird. Organische Veränderungen der blutbildenden Organe darf man wohl so deuten, daß dieser Vorgang durch intermediäre Stoffwechsel- oder Faulnisprodukte im Darm hervorgebracht wird. Um das Wesen dieser Produkte klarzustellen, werde ich die Untersuchungen erneut fortführen. Es sei hier noch bemerkt, daß die oben dargestellte Methode der Kreatininbestimmung nach Popper u.a. als Hilfsmittel zur Bestimmung der Reststickstoffmenge geeignet zu sein scheint, weil sie die mit der Reststickstoffmenge ungefähr parallelen Werte liefert und sich schnell und einfach ausführen läßt.

*Copyright (C) OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. K. Kitayama).

Klinische und experimentelle Beiträge zum Leukozytenbild bei Urämie

Von

Sunao Wada.

Eingegangen am 17. Juni 1939.

1. Einleitung.

Es sind im lebenden Organismus vor allem Blut und blutbildende Organe, die gegen verschiedenartige Reize am schnellsten und zugleich am empfindlichsten reagieren. In den Gewebsflüssigkeiten eines an Urämie leidenden Körpers kann man stets Veränderungen der absoluten und relativen Menge verschiedener Substanzen nachweisen. Darum scheint es nur natürlich zu sein, wenn man annimmt, daß dabei das Blut und die blutbildenden Organe eigentümliche Veränderungen erleiden.

An dieser Stelle sei bemerkt, daß mit dem Worte „Urämie“ eine bestimmte klinische Kondition bezeichnet wird, aber nicht die Niereninsuffizienz, bei der man im Blut bloß chemische Veränderungen nachweisen kann; außer diesen Veränderungen müssen bei der Urämie klinische Symptome zum Vorschein kommen.

Es ist nun eine oft festgestellte Tatsache, daß bei den an Urämie leidenden Kranken im Endstadium sowohl der Prozentsatz wie die absolute Zahl der im zirkulierenden Blut befindlichen Lymphozyten sich vermindern. Diese Tatsache ist jedoch von Klinikern bis jetzt nicht viel beachtet worden.

Im Mai des Jahres 1937 konnte ich bei einem Jüngling von 18 Jahren, der wegen chronischer Nephritis in der medizinischen Klinik darniederlag, ein klares Beispiel der beträchtlichen Verminderung der absoluten Zahl der Lymphozyten im zirkulierenden Blut beobachten (Tabelle 1, Nr. 4), nachdem der Jüngling zuletzt an echter Urämie litt. Ich sah in der Literatur nach, um irgendwelche Mitteilungen über eine solche Erscheinung zu finden und wurde gewahr, daß darüber erst in den letzten Jahren zwei Berichte von *Reichel*¹⁾ und von *Gottsegen*²⁾ gemacht worden waren. *Reichel* schrieb näm-

lich im Jahre 1936, daß in dem Blutbild der an echter Urämie schwer erkrankten Individuen fast ausnahmslos eine Verringerung der absoluten Zahl der Lymphozyten zu beobachten sei und diese absolute Lymphopenie, da sie bei den anderen Erkrankungen nur höchst selten erscheine, für die Feststellung der Urämie von Bedeutung sei. *Gottsegen* fand im folgenden Jahre 9 Fälle der von *Reichel* berichteten absoluten Lymphopenie unter 25 an echter Urämie Leidenden, d. h. 36 vom Hundert aller Fälle, und er schloß aus der Tatsache, daß diese 9 Individuen kurz nachher sämtlich starben, daß die absolute Lymphopenie ein Zeichen dafür sein müsse, daß die Urämie in das Endstadium eingetreten sei. Dadurch hat er der Ansicht von *Reichel* bis zu einem gewissen Grade zugestimmt. Er teilte auch mit, daß er den Entstehungsmechanismus der absoluten Lymphopenie nicht habe feststellen können, weil ihm die zu diesem Zwecke unternommenen Tierversuche mißlungen wären.

Durch diese Mitteilung veranlaßt, habe ich nun versucht, den Entstehungsmechanismus der absoluten Lymphopenie klarzustellen. Ich war in der glücklichen Lage, einen Teil der erwarteten Resultate zu gewinnen, indem ich im Protokoll der Krankengeschichte der von *Volhard* so genannten echten Urämie das Leukozytenbild beobachtete und weiter noch experimentelle Forschungen darüber anstellte. Hier sollen die Errungenschaften meiner Untersuchungen zur Darstellung kommen.

2. Klinische Beobachtungen.

Die Erscheinung, daß bei Urämie eine Leukozytose vorkommt, wurde bereits von *Brunner*³⁾ im Jahre 1898 festgestellt. Später bestätigten dann *Volhard*⁴⁾, *Tillgren*⁵⁾ u. a. diese Tatsache. Aber *Kollert* und *Paschkis*⁶⁾ waren der Ansicht, daß die Leukozytose bei der Urämie keine gesetzmäßige, sondern eine beim gleichzeitigen Vorhandensein einer Entzündung (meist Bronchopneumonie) auftretende Erscheinung sei. *Reichel* und *Gottsegen* teilen mit ihnen die gleiche Ansicht. *Gottsegen* und *Winkler*⁷⁾ veröffentlichten im Jahre 1933 die Feststellung, daß bei Urämie keine eigentümliche Veränderung des Blutbildes zu beobachten sei. Dagegen fand *Voltera*⁸⁾ bei der Untersuchung des Blutbildes von 12 Urämiekranken die Erscheinung der neutrophilen Leukozytose. *De Giorgi*⁹⁾ beachtete im Jahre 1934 Neutrophilie ohne Leukozytose, d. h. relative Neutrophilie, im Blutbild. *Gualdi*¹⁰⁾ beobachtete im Jahre 1935 eine leichte Leukozytose zusammen mit Neutrophilie. Zuletzt kam *Todomi*¹¹⁾ im Jahre 1937 zu einem Resultat, das fast gleich wie bei *Voltera* war.

Tabelle 1. Blutbild von echten Urämiekranken.

Nummer	Name	Alter	Geschlecht	Klinische Diagnose	Rest-N im Blute (mg/dl)	Hb-gehalt n. Sahli (%)	Blutbild										Ausgang bei Entlassung	Existenzdauer n. d. letzten Blutuntersuchung	Bemerkungen	
							Erythrozytenzahl (Millionen)	Farbeindex	Leukozytenzahl (Hundert)	Arten der Leukozyten						große Monozyten u. Ubersansform				absolute Zahl
										Neutrophile	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Ubersansform	Neutrophile	Lymphozyten					
1	Si.	39	M	Echte Urämie	112.8	114	384	1.49	104	87	9	0	4	9048	936	0	416	ge-storb.	21 Tage	
2	Sy.	43	M	"	168.0	48	124	1.93	104	93	6	0	1	9672	624	0	104	"	1 Tag	
3	Ao.	46	M	"	50.5	89	399	1.12	50	80	18	0	2	4000	900	0	100	ernst	4 Monate	
4	Wa.	18	M	Chronische Nephritis	152.7	40	200	1.00	55.4	64	28	5	3	3546	1551	277	166	ernst		(gestorb. am Tag der Entlassung)
5	Ni.	50	M	Echte Urämie	225.0	57	186	1.53	90	88	11	1	0	7920	990	90	0	ernst		
6	Od.	35	M	Chronische Nephritis (Urämie ?)	95.3	47	235	1.00	64	79	13	5	3	5056	832	320	192	ge-storb.	18 Tage	
7	Wb.	44	M	Echte Urämie	214.0	40	240	0.83	62	79	17	4	0	4898	1054	248	0	ernst	unklar	
8	Ta.	49	M	"	52.5	69	250	1.38	82	78	16	3.5	2.5	6396	1312	287	205	ge-storb.	24 Tage	
9	Se.	19	F	"	61.0	75	321	1.17	90	83	14	2	1	8470	1260	180	90	ernst	55 Tage	
				"	175.0	20	112	0.89	50	64	26	8	2	3200	1300	400	100	ge-storb.	59 Tage	

So sind die Mitteilungen mehrerer Autoren über das Leukozytenbild von Urämiekranken nicht nur nicht ganz übereinstimmend, sondern weisen zudem auch verschiedene Unklarheiten auf. Jedoch die Autoren, die die Erscheinung der Lymphopenie zum erstenmal systematisch beobachteten, sind, wie bereits in der Einleitung erwähnt, *Reichel* und *Gottsegen*.

Die Resultate, die ich durch Beobachtungen des Leukozytenbildes von 9 Patienten im Protokoll der Krankengeschichte bezüglich der echten Urämie erworben habe, sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Wenn man diese meine Angaben mit den in der Tabelle 2 aufgeführten Leukozytenzahlen des menschlichen Körpers innerhalb der Normalgrenzen, d. h. den Zahlen, welche *Kollert* und *Paschkis*⁶⁾ als Mittelwert aus zahlreichen Analysen verschiedener Autoren

Tabelle 2. Normalgrenzen der Leukozytenzahlen des Menschen.

	Absolute Zahl (in 1 mm ³)	Prozentsatz
Gesamtzahl	6000 - 8000	
Neutrophile	3300 - 5200	55 - 65
Eosinophile	120 - 320	2 - 4
Basophile	30 - 40	1/2
Monozyten	120 - 480	2 - 6
Lymphozyten	1200 - 2400	20 - 30

berechnet haben, vergleicht, kann man mit Ausnahme der Fälle 1 und 2 keine bedeutsame Vermehrung oder Verminderung der Leukozyten feststellen. Die untersuchten Fälle sind noch sehr wenige, trotzdem halte ich es auch für richtig, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Urämie und Leukozytose nicht anzunehmen ist.

Was die Lymphozyten anbelangt, kann man erkennen, daß ihr Prozentsatz und ihre absolute Zahl in den aufgeführten 9 Fällen von 1 bis 6 sich deutlich vermindert, während bei den übrigen drei Fällen ihre absolute Zahl sich kaum unterhalb der Normalgrenze hält, aber in den Fällen 7 und 8 ebenso eine geringe Senkung des Prozentsatzes erkennbar ist. Insbesondere ist der Fall 4 wie bereits erwähnt, beachtenswert, weil die Zahl der Lymphozyten, welche im Verlauf der chronischen Nephritis in 1 mm³ 1551 betragen hatte, nach dem Hinzukommen von Urämie sich beträchtlich verminderte, bis zu 990.

Die Zahl der neutrophilen Leukozyten verhält sich ungefähr parallel zu der Gesamtzahl der Leukozyten, und es ist unmöglich, an

den eosinophilen Leukozyten, den großen Monozyten und der Übergangsform bestimmte Veränderungen zu finden.

Die Quantität des Reststickstoffes im Blut steigt in allen Fällen; insbesondere ist sie bedeutsam in sechs Fällen, nämlich im 1., 2., 4., 5., 6. und 9. Falle. Aber zwischen dem Grad der Steigerung des Reststickstoffes und dem der Verringerung der Lymphozyten scheint kein bestimmtes Verhältnis zu bestehen. Die Tatsache, daß alle Kranken der neun Fälle bis auf den Fall 6, dessen Ausgang nicht bekannt ist, allesamt starben und auch ein Kranker von Fall 3, der am längsten am Leben blieb, doch nach 4 monatlichem schwerem Leiden endlich auch unterlag, spricht für die Angabe von *Gottsegen*, daß die Erscheinung der absoluten Lymphopenie als Endstadium der Urämie zu betrachten sei.

3. Tierexperimente.

Wie oben erwähnt, wird im Endstadium der echten Urämie eine Verringerung des Prozentsatzes und der absoluten Zahl der Lymphozyten im zirkulierenden Blut beobachtet. Es ist nun sehr interessant festzustellen, ob dieselbe Verringerung gleichfalls bei Tierexperimenten beobachtet werden kann. *Gottsegen*²⁾ hielt das Tierexperiment für nicht durchführbar, weil er an Kaninchen und Hunden, nachdem er diese Tiere durch Unterbindung beider Ureteren urämisch gemacht hatte, die absolute Lymphopenie nicht nachweisen konnte. Da es mir nun gelang, durch experimentelle Urämie bei den Versuchstieren dieselbe absolute Lymphopenie hervorzubringen, wie die klinische Beobachtung sie festgestellt hatte, habe ich weiter die blutbildenden Organe bei dieser Erscheinung histologisch untersucht und zuletzt noch die Einflüsse der Exstirpation der Milz auf dieselbe Erscheinung beobachtet.

Als Versuchstiere habe ich männliche weiße Kaninchen gewählt, welche zirka 2 Kg. wogen. Bei weiblichen Kaninchen mag es wohl vorkommen, daß das Blutbild infolge der Schwangerschaft irgendwie Veränderungen erleidet; auch bei allzu jungen wie bei altersschwachen Kaninchen darf man kein stabiles Blutbild erwarten. Die so ausgewählten Kaninchen habe ich wenigstens über eine Woche in bestimmten Kästen mit einer Art von Rückständen der Sojabohnen, dem sog. „Okara“, ernährt und dann zum Versuche herangezogen, nachdem ich mich der Gesundheit dieser Kaninchen versichert hatte. Um in ihnen Urämie experimentell hervorzubringen, habe ich stets nur das mechanische Verfahren auf operativem Wege angewendet und die pharmakologische Methode der Nierenstörung vermieden, weil das Nierengift, falls es zur Anwendung kommt, nicht nur die Nieren, sondern auch andere Organe mehr oder weniger schädigt, wie aus der Literatur eindeutig hervorgeht. Das mechanische Verfahren zur Herbeiführung der experimentellen Urämie besteht in der Exstirpation beider Nieren, in der Unterbindung beider Nieren oder in

der Unterbindung der beiderseitigen Ureteren und beider Nierengefäße. Nach der Operation habe ich das täglich sich verändernde Blutbild untersucht, ebenso die Reststickstoff- und Kreatininwerte, welche ebenfalls sich verändern, und ferner an den Kaninchen, welche 4 oder 6 Tage nach der Operation starben oder getötet wurden, die blutbildenden Organe wie Lymphdrüse, Milz, Knochenmark und Leber, histologisch geprüft. Daneben habe ich mit der Unterbindung der Ureteren zugleich die Milz extirpiert, um die Einwirkungen der Exstirpation der Milz auf das Blutbild zu beobachten. Außerdem habe ich noch das Blutbild der Kaninchen, an denen nur Laparotomie als Kontrollversuch ausgeführt wurde, untersucht. Die Desinfektion wurde streng vorgenommen, sodaß jede Operation sauber und steril ausgeführt werden konnte. Narkotika verwendete ich in keinem Falle. Das Blut wurde in gewöhnlicher Weise aus den Ohrvenen tropfenweise entnommen, indem dazu immer der Hungerzustand gewählt und alle Ursachen, die auf das Blutbild künstliche Wirkungen ausüben, ausgeschaltet wurden.

Für die Messung des Hämoglobingehaltes und der Menge der roten und weißen Blutkörperchen bediente ich mich der von der Firma Thoma-Zeiss hergestellten Zählapparate, wie der sog. Melangeur und Zählkammer und nahm in übrigen alles vorschrittmäßig vor. Das Strichpräparat wurde mit Methylalkohol fixiert; für die Färbung wurde verdünnte *Giemsa*sche Lösung verwendet. Den Prozentsatz der verschiedenen weißen Blutkörperchen berechnete ich derart, daß ich als Grundlage stets 400 Leukozyten annahm.

Für die Bestimmung des Reststickstoffes im Blut benutzte ich die *Kjeldalsche* Methode, für die Kreatinin-Bestimmung eine Methode, welche im Jahre 1937 *Popper* und zwei andere Forscher¹²⁾ ausbildeten. Letztere Methode, welche von ihnen als das leichteste Verfahren für die Bestimmung des Kreatinins im Blut bezeichnet wird, beruht auf der Theorie der sog. *Jaffé*-Reaktion, bei der die Pikrinsäure durch Kreatinin reduziert wird und sich rotbraun färbt. *Popper* und andere behaupten aber, daß man ohne die Hilfe der Standardlösung einfach am Farbton die Menge des Kreatinins im Blut mutmaßlich berechnen könne, wenn man nur reiche Erfahrungen besitzt. Ich erkannte jedoch, daß der durch die *Jaffé*-Reaktion erworbene Farbton fast gleich ist mit demselben, den die Wasserlösung des Kalium bichromicum zeigt. Infolgedessen habe ich mit dieser Kaliumlösung Standardlösungen von verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Auf diesen Konzentrationsgrad und die Menge des Reststickstoffes im Blut Rücksicht nehmend, habe ich die diesen beiden parallel laufende Kreatininmenge mit den besonderen Zeichen (—) (+) (++) (###) bezeichnet.

Für die histologische Untersuchung habe ich bei Milz und Leber einen bestimmten Teil jedes dieser Organe, bei der Lymphdrüse die Mesenteriallymphdrüse, beim Knochenmark das des Oberschenkelbeins gewählt. Nachdem ich diese Organ- teil mit 10 %iger Formalinlösung fixierte, bettete ich sie in Paraffin ein, färbte sie mit Hämatoxylin-Eosin und untersuchte sie dann zuletzt histologisch.

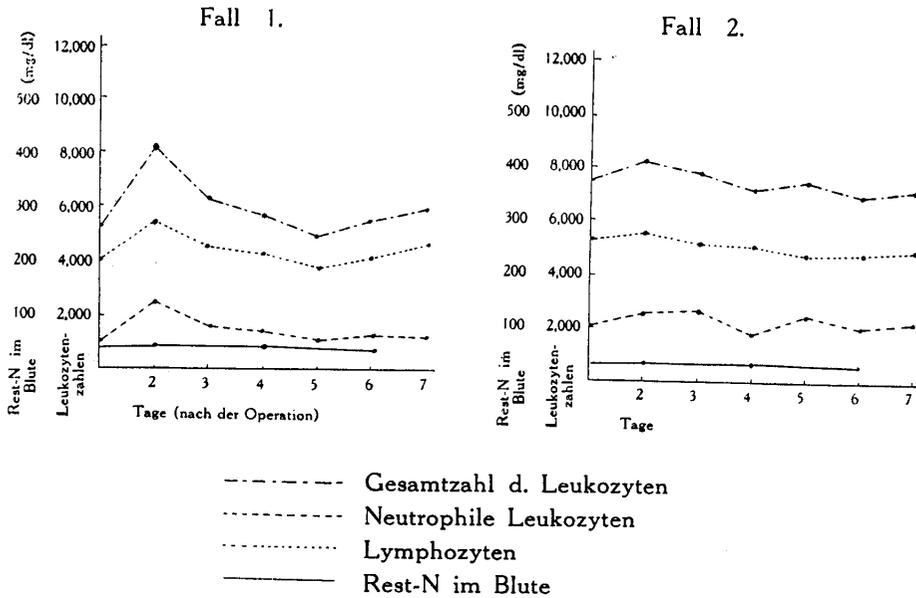
A. Versuche über das Leukozytenbild bei Kaninchen.

- 1) Kontrolle: Leukozytenbild der Kaninchen (nur Laparotomie ausgeführt).

Wie aus der Tabelle 3, Abb. 1 ersichtlich, macht sich am Tage nach der Operation eine leichte Leukozytose bemerkbar, aber im

allgemeinen tauchen keine bedeutsamen Veränderungen im Leukozytenbild auf. Die Reststickstoffmenge steigt nicht nach der Operation; die Kreatininwerte zeigen sich als negativ.

Abb. 1.



2) Leukozytenbild von Kaninchen, die experimentell urämisch gemacht werden waren.

Die Exstirpation beider Nieren und die Unterbindung der beiderseitigen Ureteren und beider Nierengefäße ergeben in fast allen Fällen dasselbe Resultat, sodaß hier alles zusammengefaßt zur Darstellung gebracht wird.

Nach der Operation verlieren die Kaninchen gänzlich den Appetit, leiden an Durchfall, verlieren allmählich alle Lebhaftigkeit, reagieren nicht auf Reize, verenden schließlich infolge völliger Entkräftung; sogar die Kaninchen, welche am längsten am Leben bleiben, können eine Woche nicht überleben.

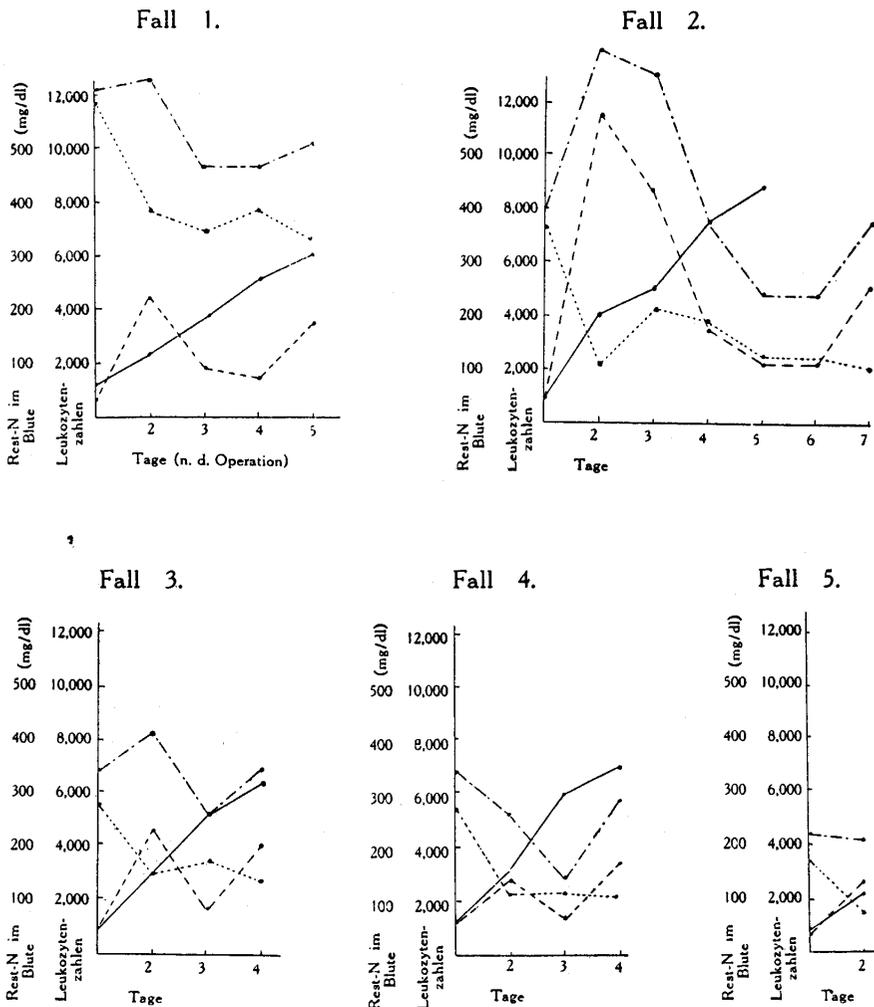
Die Resultate dieser Versuche sind im einzelnen in Tabelle 4, Abb. 2, Tabelle 5, Abb. 3 und Tabelle 6, Abb. 4 verzeichnet.

Die Reststickstoffwerte stiegen am ersten Tage nach der Operation rasch und dementsprechend erhöhte sich der positive Charakter der Kreatininreaktion.

Bei einigen Kaninchen machte sich eine Zeit lang nach der Operation eine Vermehrung der Leukozytenzahl bemerkbar, aber das soll als eine direkte Einwirkung der Operation betrachtet wer-

den ; bei den anderen Kaninchen konnte ich keine erhebliche Vermehrung bzw. Verminderung beobachten. Dagegen wiesen die Lymphozyten vom ersten Tage nach der Operation an bis zum Verenden der Tiere fortwährend eine Erniedrigung des Prozentsatzes

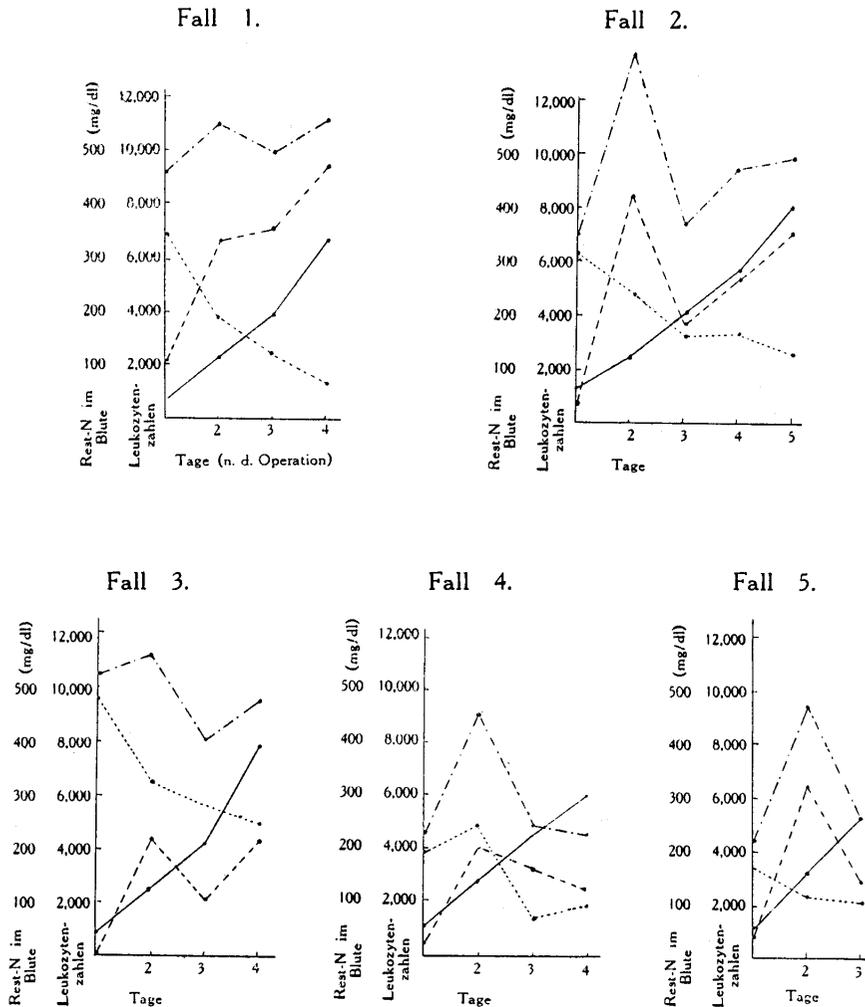
Abb. 2.



und der Absolutzahl auf. Die Lymphozyten verminderten sich nicht immer parallel mit der Steigerung der Reststickstoff- bzw. der Kreatininwerte. Die Menge der pseudoeosinophilen Leukozyten entsprach ungefähr der Gesamtzahl der Leukozyten. An den großen

Monozyten, an der Übergangsform, an den eosinophilen Leukozyten, den basophilen Leukozyten und an den jungen Formen ließ sich keine bestimmte Veränderung beobachten.

Abb. 3.

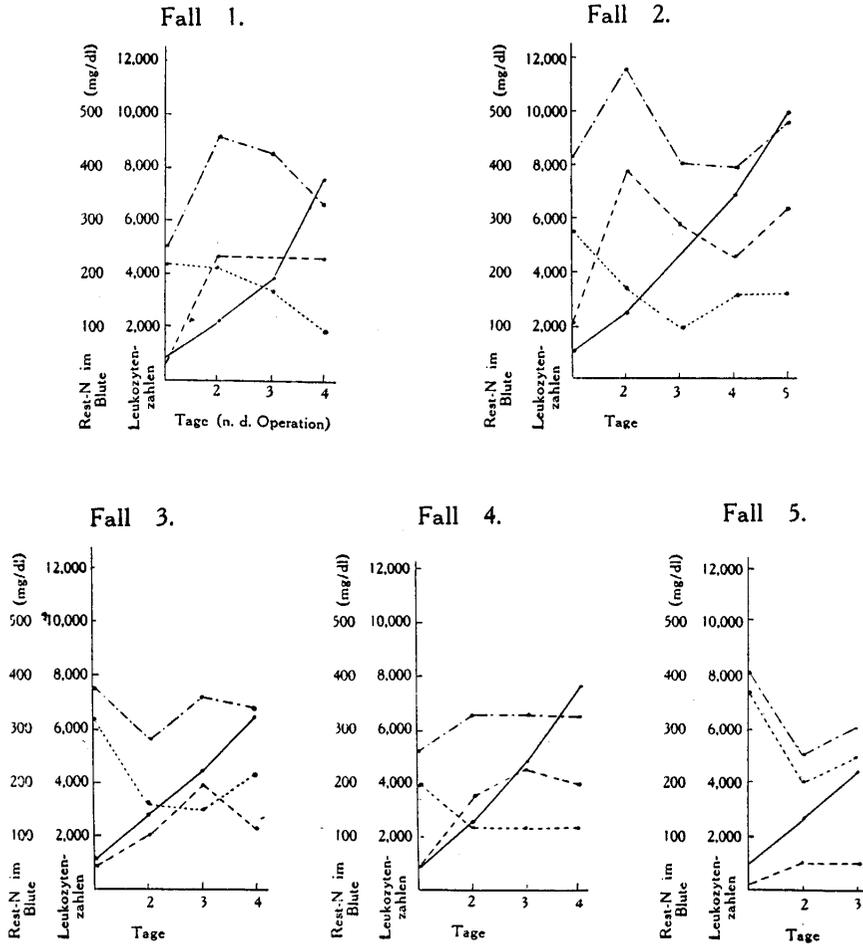


3) Leukozytenbild der Kaninchen bei Unterbindung der beiderseitigen Ureteren und der Exstirpation der Milz.

Wie oben dargestellt, ist es nun erwiesen, daß bei der experimentell hervorgebrachten Urämie die absolute Zahl der Lymphozyten sich deutlich vermindert. Um zu erkennen, wie diese Ver-

minderung durch die Exstirpation der Milz bewirkt wird, stellte ich die obengenannten Versuche an und gewann die Resultate, die in der Tabelle 7, Abb. 5 aufgeführt und im großen und ganzen fast identisch sind mit den Resultaten bei der experimentell hervorge-

Abb. 4.



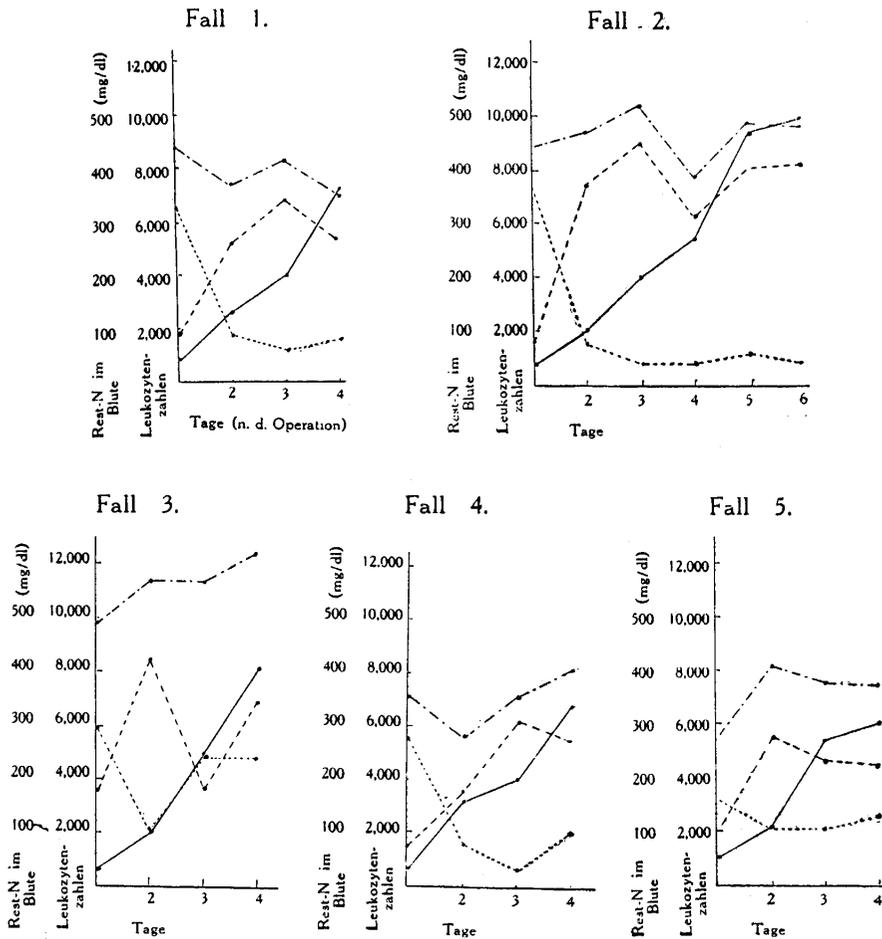
rufenen Urämie. Nur beim 1. und 2. Falle darf man annehmen, daß der Verringerungsgrad der Lymphozyten einigermaßen erhöht ist.

B. Histologische Untersuchungen über die blutbildenden Organe.

Daß bei der experimentellen Urämie die Erscheinung der absoluten Lymphopenie zustande kommt, habe ich oben erwiesen. Es

fragt sich nun, was für Veränderungen die blutbildenden Organe, die mit dem Blutbild in unmittelbarer Beziehung stehen, bei der experimentellen Urämie erleiden. Und weiter noch, ob der Entstehungsmechanismus der absoluten Lymphopenie nicht durch histologische Untersuchungen der blutbildenden Organe beobachtet werden kann.

Abb. 5.



1) Kontrolle: Histologisches Bild der blutbildenden Organe bei Kaninchen (nur Laparotomie ausgeführt).

Wie in Fig. 1 gezeigt wird, bilden sich in den Lymphdrüsen deutlich Follikel, in deren Mittelpunkt ein Keimzentrum erkennbar ist. Im Bereich des Sinus ist nur Infiltration von geringen Mengen der Histiozyten und Monozyten zu erkennen. In der Milz (Fig. 3) sind die Follikel, in deren Mittelpunkt oder etwas davon exzentrisch

Lymphdrüse.

(Zeiss K 7 × 20, Ausz. 32 cm)



Fig. 1. Kontrolle. Follikelbildung deutlich.

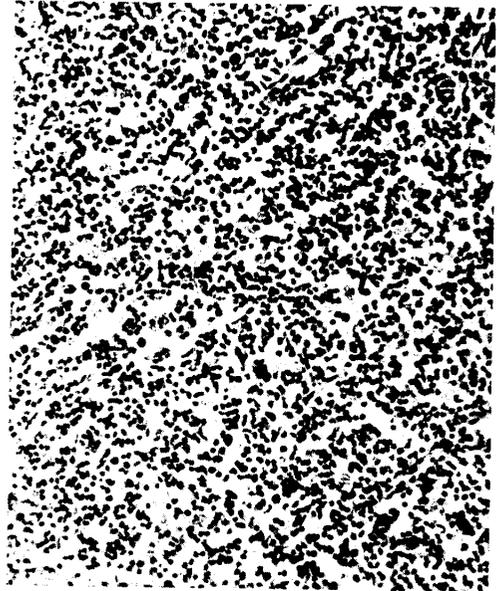


Fig. 2. Urämie. Undeutliche Follikelbildung und Verminderung der Lymphozyten.

Milz.

(Zeiss K 7 × 5, Ausz. 32 cm)



Fig. 3. Kontrolle. Follikelbildung deutlich.



Fig. 4. Urämie. Atrophische Follikel und Verminderung der Lymphozyten.

Knochenmark.

(Zeiss K 7 × 5, Ausz. 32 cm)

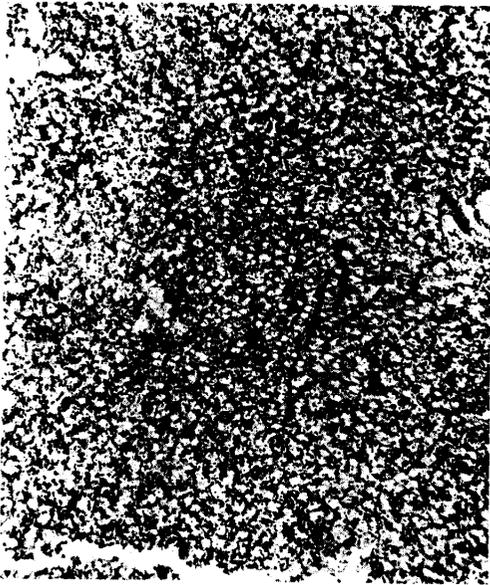


Fig. 5. Kontrolle.



Fig. 6. Urämie. Wucherung der Parenchymzellen.

Leber.

(Zeiss K 7 × 10, Ausz. 30 cm)

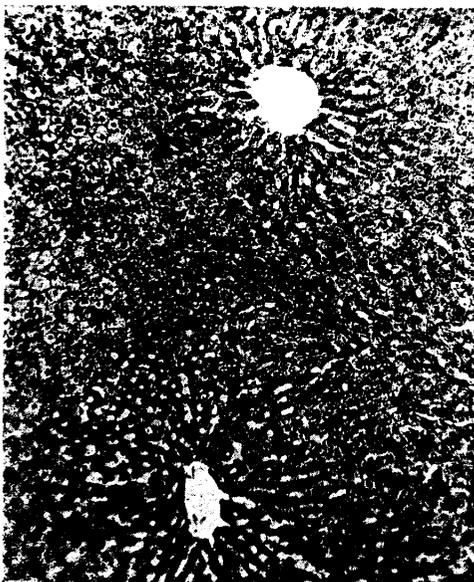


Fig. 7. Kontrolle.

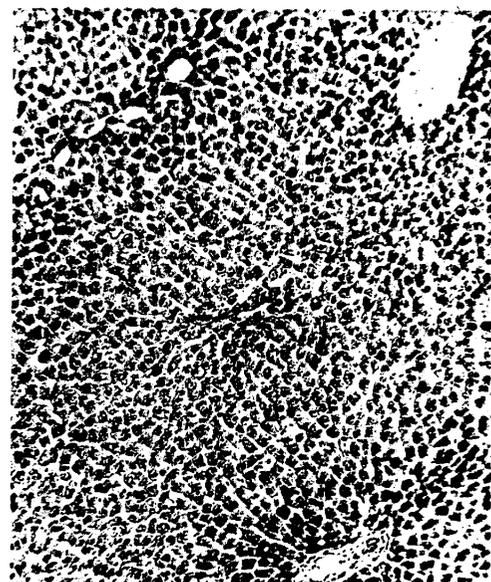


Fig. 8. Urämie. Trübe Schwellung der Parenchymzellen.

die Zentralarterien sich befinden, von ihrer Umgebung verhältnismäßig klar abgegrenzt. Der Sinus selbst erfährt weder Stauung noch Erweiterung. Das Knochenmark enthält im Sinus der Retikulumzellen reichlich myeloische Zellelemente verschiedener Art (Fig. 5). Die Leberläppchen setzen sich aus den Leberzellen und den Blutgefäßen zusammen und beide sind radiär angeordnet (Fig. 7).

2) Histologisches Bild der blutbildenden Organe bei Kaninchen, die experimentell urämisch gemacht wurden.

Die Lymphdrüsen scheinen gelockert zu sein, indem sie im allgemeinen Verminderung der Lymphozyten und eine sehr undeutlich oder fast unerkennbar werdende Follikelbildung erfahren (Fig. 2). Die Piknose bzw. Karyorrhesis des Kernes ist nicht so deutlich wie beim Kontrollversuche. Die Retikulumzellen wuchern und hypertrophieren, und im Sinus ist die Infiltration der Histiozyten, Monozyten und pseudoeosinophilen Leukozyten ziemlich klar zu erkennen.

In der Milz wuchert und hypertrophiert der Sinus beträchtlich und ist voll von roten Blutkörperchen. Es vermindert sich im allgemeinen der Follikel, dessen Größe sich ebenfalls sehr verkleinert. Nicht die geringste Spur von Keimzentren läßt sich erkennen. Wie bei den Lymphdrüsen, so wird auch im Kern die Piknose bzw. Karyorrhesis nicht deutlich gebildet. Dagegen wuchern und hypertrophieren im allgemeinen die Retikulumzellen (Fig. 4).

Die Knochenmarkzellen vermehren sich stark und zeigen ein Bild, das an Hyperfunktion denken läßt. Ebenso vermehren sich die Retikulumzellen (Fig. 6).

In der Leber befinden sich die Leberzellbalken in normaler Lage, aber die Zellen schwellen ausnahmslos und zeigen trübe Schwellung d. h. eine leichte Degeneration an (Fig. 8).

An den oben dargelegten histologischen Bildern läßt sich folgendes feststellen :

Die Follikeln in den Lymphdrüsen und der Milz erleiden Atrophie; das Keimzentrum verschwindet fast vollständig; das Übergangsbild des Kernes ist nicht deutlich erkennbar; das Knochenmark zeigt auch die Hyperfunktion.

Das alles sind interessante Resultate, die zu der Annahme führen müssen, daß die absolute Lymphopenie, die ich zur Aufgabe meiner Untersuchungen gemacht habe, durch Beschädigung der Lymphozytenbildung hervorgerufen wird.

4. Schlußfolgerung und Zusammenfassung.

Wir haben nun gesehen, daß man absolute Lymphopenie wenigstens im Endstadium der Urämie klinisch beobachten kann. Die-

selbe Lymphopenie habe ich auch bei Kaninchen erwiesen, welche experimentell urämisch gemacht wurden. An der Gesamtzahl der Leukozyten konnte ich aber in solchem Falle weder Vermehrung noch Verringerung nachweisen. Pseudoeosinophile Leukozyten ändern ihre Zahl ungefähr parallel mit der Gesamtzahl der Leukozyten. Alle anderen Arten von Leukozyten weisen keine bestimmte Veränderung auf. Nach der Operation steigt die Menge des Reststickstoffes und Kreatinins im Blut rasch, aber diese Steigerung läuft nicht ganz parallel mit der Verringerung der Lymphozyten.

Die Erscheinung der absoluten Lymphopenie wird durch Exstirpation der Milz mehr oder weniger verstärkt, aber keineswegs geschwächt. Durch histologische Untersuchungen der zur Bildung der Lymphozyten in engster Beziehung stehenden Lymphdrüsen und der Milz haben wir weiter eine starke Atrophie am Lymphfollikel beobachtet; nur das Knochenmark zeigt dagegen ein Bild der Hyperfunktion. Danach muß man annehmen, daß die von mir erwiesene Verringerung der Lymphozyten im zirkulierenden Blut wenigstens im Endstadium der Urämie nicht durch veränderte Verteilung der Leukozyten verursacht wird, sondern dadurch, daß die Bildung der Lymphozyten infolge organischer Veränderungen behindert wird. Organische Veränderungen der blutbildenden Organe darf man wohl so deuten, daß dieser Vorgang durch intermediäre Stoffwechsel- oder Fäulnisprodukte im Darm hervorgebracht wird. Um das Wesen dieser Produkte klarzustellen, werde ich die Untersuchungen erneut fortführen.

Es sei hier noch bemerkt, daß die oben dargestellte Methode der Kreatininbestimmung nach *Popper* u. a. als Hilfsmittel zur Bestimmung der Reststickstoffmenge geeignet zu sein scheint, weil sie die mit der Reststickstoffmenge ungefähr parallelen Werte liefert und sich schnell und einfach ausführen läßt.

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. med. *K. Kitayama* für seine freundliche Anleitung und seine Durchsicht dieser Arbeit meine herzliche Dankbarkeit ausdrücken.

Literatur.

- ¹ *H. Reichel*, Kl. Wschr. Nr. 26, S. 926, 1936. — ² *G. Gottsegen*, Ebenda Nr. 1, S. 275, 1937. — ³ *Brunner*, Zitiert nach Reichel. — ⁴ *Volhard*, Mohr und Staehelin, Handbuch der Inneren Medizin 6. Tl., 1 u. 2. — ⁵ *Tillgren*, Acta med. Scand. 7, 275, 1924. — ⁶ *V. Kollert* u. *K. Paschkis*, Z. klin. Med. 112, 275, 1930. — ⁷ *G. Gottsegen* u. *E. Winkler*, Z. exper. Med. 87, 481, 1933. — ⁸ *M. Voltera*, Riv. clin. med. 34, 1, 1933. — ⁹ *De Giorgi*, Ebenda 35, 902, 1934. — ¹⁰ *A. Gualdi*, Policlinico. Sez. med. 42, 136, 1935. — ¹¹ *Todomi*, Kaigun-Gunikai-Zassi 4, 290, 1937 (Japanisch). — ¹² *H. Popper*, *E. Mandel* u. *H. Mayer*, Kl. Wschr. Nr. 28, 987, 1937.

Tabelle 3. Blutbild der Kaninchen.
(nur Laparotomie ausgeführt.)

Datum 1939	Tage n. d. Operation	Körpergewicht (g)	Rest-N im Blute (mg/dl)	Kreatininreaktion	Hb-gehalt n. Sahli (%)	Erythrozytenzahlen (Millionen)	Farbeindex	Leukozytenzahlen (Hundert)	Arten der Leukozyten																	
									Prozentsatz					absolute Zahl												
									Segment.	Stabkern.	Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyelozyten	Segment.	Stabkern.	Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyelozyten		
20. I		2140	39.05	—	80	411	0.97	53	19	2	21	78	0	0.5	0.5	0	0	1007	106	1013	4134	0	26	0	0	
22. I	2	2050	41.08	—	81	405	1.00	81	24	7.5	31.5	67	0.5	0.5	0.5	0	0	1944	607	2551	5427	41	41	0	41	0
23. I	3	2030			78	402	0.97	63	22	3.5	25.5	72	0.5	1.5	0.5	0	0	1386	220	1606	4536	31	94	0	0	0
24. I	4	2100	40.29	—	83	420	0.99	57.5	23	2	25	75	0	0	0	0	0	1222	115	1437	4313	0	0	0	0	0
25. I	5	2150			82	425	0.96	49	20	2.5	22.5	77	0	0.5	0	0	0	980	122	1102	3773	0	25	0	0	0

Fall I

Be-merkungen		getötet und histologisch untersucht																						
26. I	6	2110	38.28	—	79	415	0.95	55	21	3	24	75	0	0.5	0.5	0	1155	165	1320	4125	0	27	27	0
27. I	7	2160			79	417	0.95	58.5	18.5	2.5	21	79	0	0	0	0	1082	146	1228	4621	0	0	0	0

Be-merkungen		getötet und histologisch untersucht																						
20. I		2060	32.68	—	98	554	0.88	76	23	5	28	69.5	0.5	1	1	0	1748	380	2128	5282	38	76	76	0
22. I	2	2000	37.11	—	91	503	0.90	82	25.5	6	31.5	67	0	1.5	0	0	2091	492	2583	5494	0	123	0	0
23. I	3	2000			93	515	0.90	78	26	8	34	65	0	1	0	0	2028	624	2652	5070	0	78	0	0
24. I	4	2050	38.05	—	90	510	0.88	71	20.5	6.5	27	71	0.5	1	0.5	0	1456	461	1917	5041	36	71	36	0
25. I	5	2030			95	560	0.85	75	29	3.5	32.5	63	1	2.5	1	0	2175	262	2437	4725	75	187	75	0
26. I	6	2010	33.05	—	94	557	0.84	70	26	4	30	68	0	1.5	0.5	0	1820	280	2100	4760	0	105	35	0
27. I	7	2080			97	561	0.86	72	28.5	3	31.5	66.5	0.5	1.5	0	0	2052	216	2268	4788	36	108	0	0

Fall 2

10. VII	5	1930	440.86	III	60	190	1.58	48	39	9	48	51	0	1	0	0	1872	432	2304	2448	0	48	0	0
11. VII	6	1880		III	54	180	1.50	48	40	7	47	52	0	1	0	0	1920	336	2256	2496	0	48	0	0
12. VII	7	1850		III	52	165	1.58	76	58	11	69	31	0	0	0	0	4408	836	5244	2356	0	0	0	0
Be-merkungen		gestorben																						

Fall 3

11. VII		1760	49.86	—	85	412	1.03	68	12.5	4	16.5	82	0	0.5	0.5	0.5	850	272	1122	5576	0	34	34	34
13. VII	2	1630		++	83	410	1.01	82	44	13.5	57.5	40.5	0	1	1	0	3608	1107	4715	3321	0	82	82	0
14. VII	3	1630	263.89	##	70	365	0.96	53	29	3.5	32.5	66.5	0	0.5	0.5	0	1537	186	1723	3525	0	27	27	0
15. VII	4	1580	321.05	###	65	320	1.02	70	53	6	59	40.5	0	0	0.5	0	3710	420	4130	2835	0	0	35	0
Be-merkungen		gestorben																						

Fall 4

18. IX		1990	62.58	—	85	501	0.85	68	17	1	18	80	0	0.5	1	0.5	1156	68	1224	5440	0	34	68	34
20. IX	2	1930	155.51	++	82	428	0.96	52	36	18.5	54.5	44	0	1	0.5	0	1872	962	2834	2288	0	52	26	0
21. IX	3	1890	299.10	##	82	404	1.01	38	33	4.5	37.5	61	0	1	0	0.5	1254	171	1425	2318	0	38	0	19
22. IX	4	1740	350.65	###	69	394	0.88	58	49	12	61	38	0	1	0	0	2842	696	3538	2204	0	58	0	0
Be-merkungen		getötet und histologisch untersucht																						

Fall 5

18. IX		2100	46.63	—	80	396	1.01	44	18.5	1	19.5	80	0	0	0.5	0	814	44	858	3520	0	0	22	0
20. IX	2	1800	113.95	++	77	392	0.98	42	49	13	62	35	0.5	1	1	0.5	2058	546	2604	1470	21	42	42	21
Be-merkungen		gestorben																						

Tabelle 5. Blutbild der durch Unterbindung beider Ureteren urämisch gemachten Kaninchen.

Datum 1938	Tage n. d. Operation	Körpergewicht (g)	Rest-N im Blute (mg/dl)	Kreatininreaktion	Hb-gehalt n. Sahli (%)	Erythrozytenzahlen (Millionen)	Farbeindex	Leukozytenzahlen (Hundert)	Arten der Leukozyten															
									Prozentsatz					absolute Zahl										
									Segment. eosinophile Stabkern. Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyelozyten	Segment. eosinophile Stabkern. Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyelozyten				
13. XI		2190	36.50	—	87	496	0.88	92	15.5	7.5	23	76	0	1	0	1426	690	2116	6992	0	0	92	0	
15. XI	2	2090	115.04	++	72	356	1.01	109	38.5	22	60.5	35.5	0	1.5	1.5	4196	2398	6594	3869	0	163	109	163	
16. XI	3	2050	193.27	##	68	340	1.00	99	38.5	33.5	72	24.5	0	2	1.5	3811	3316	7127	2425	0	0	198	147	
17. XI	4	1990	332.51	###	66	330	1.00	110	52	34	86	13	0	0	1	5720	3740	9460	1430	0	0	0	110	
Be- merkungen			getötet und histologisch untersucht																					
													Fall 2											
2. IX		2360	62.58	—	85	556	0.76	70	8	0.5	8.5	91	0	0.5	0	560	35	595	6370	0	0	35	0	
4. IX	2	2180	120.01	++	80	464	0.86	137	53.5	8.5	62	37	0.5	0.5	0	7329	1164	8493	5069	68	0	69	0	
5. IX	3	2130	207.35	##	75	404	0.93	74	44	7	51	45	0	2.5	1	3256	518	3774	3330	0	185	74	37	
6. IX	4	2110	281.13	###	65	306	1.06	95	49	8	57	35.5	0	3.5	3	4655	760	5415	3372	0	332	285	95	
7. IX	5	2070	404.42	###	64	308	1.04	99	63.5	7.5	71	26.5	0	1.5	1	6287	742	7029	2623	0	149	99	0	

Be-merkungen		gestorben																						
Fall 3																								
17. VII		1990	48.38	—	83	438	0.95	210	5	0.5	5.5	92.5	0	1.5	0.5	0	1050	105	1155	19425	0	311	105	0
19. VII	2	1750	125.56	††	79	406	0.97	225	26	12.5	38.5	56.5	0	2	2	1	5850	2813	8663	12712	0	451	450	225
20. VII	3	1740	211.06	‡‡	75	388	1.00	160	23	3.5	26.5	71.5	0.5	1.5	0	0	3680	560	4240	11440	80	240	0	0
21. VII	4	1600	392.28	‡‡‡	65	360	0.71	193	37	8	45	53	0	1	1	0	7141	1544	8685	10229	0	193	193	0
Be-merkungen		gestorben																						
Fall 4																								
20. IX		2250	52.38	—	86	427	1.01	94	14.5	1	15.5	81.5	0	2	1	0	1363	94	1457	7661	0	188	94	0
22. IX	2	2180	143.79	††	85	483	0.88	180	42	2.5	44.5	52.5	0	2	1	0	7560	450	8010	9450	0	360	180	0
23. IX	3	2130	225.87	‡‡	68	312	1.09	98	60	6.5	66.5	28.5	0	1.5	3	0	5880	637	6511	2793	0	147	294	49
24. IX	4	2100	299.81	‡‡‡	60	306	0.98	91	52.5	2	54.5	42.5	0.5	2	0.5	.50	4778	182	4960	3867	46	182	46	0
Be-merkungen		gestorben																						
Fall 5																								
10. IX		2400	47.17	—	96	483	0.99	86	19.5	2	21.5	76	0	1.5	0.5	0.5	1677	172	1849	6536	0	129	43	43
12. IX	2	2270	160.65	††	80	524	0.76	185	57	12	69	25	0	2	3	1	10545	2220	12765	4625	0	370	555	185
13. IX	3	2210	261.52	‡‡	82	498	0.82	103.5	43	12.5	55.5	41	0	2	1.5	0	4450	1294	5744	4243	0	207	155	0
Be-merkungen		getötet und histologisch untersucht																						

Tabelle 6. Blutbild der durch Unterbindung beider Nierengefäße urämisch gemachten Kaninchen.

Datum 1938	Tage n. d. Operation	Körpergewicht (g)	Rest-N im Blute (mg/dl)	Kreatininreaktion	Hb-gehalt n. Sahli (%)	Erythrozytenzahlen (Millionen)	Farbeindex	Leukozytenzahlen (Hundert)	Arten der Leukozyten																	
									Prozentsatz						absolute Zahl											
									Segment.	Stabkern.	Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyelozyten	Segment.	Stabkern.	Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyelozyten		
10. IX		2100	43.29	—	90	494	0.92	52	11.5	1	12.5	87	0	0.5	0	0	0	598	52	650	4524	0	26	0	0	
12. IX	2	2110	114.88	++	80	466	0.86	92	48	3	51	47	1	0	1	0	0	4416	276	4692	4324	92	0	0	92	0
13. IX	3	2010	191.47	##	70	383	0.93	86	45.5	8.5	54	39.5	1.5	1.5	3	0.5	0.5	3913	731	4644	3397	129	129	258	43	0
14. IX	4	1960	382.53	###	61	289	1.06	66	66	4	70	29	0	1	0	0	0	4356	264	4620	1914	0	66	0	0	0
Be- merkungen				gestorben																						
20. IX		2170	51.01	—	86	430	1.00	82	21.5	4.5	26	70	0.5	2	1.5	0	0	1763	369	2132	5740	41	164	123	0	0
22. IX	2	1930	124.69	++	86	436	0.99	116	53.5	13	66.5	29	0	2	1	1.5	0	6206	1508	7714	3364	0	232	116	174	0
23. IX	3	1940		##	65	374	0.87	80	63.5	9	72.5	24	0.5	1	2	0	0	5080	720	5800	1920	40	80	160	0	0
24. IX	4	1880	342.54	###	55	296	0.92	78	53.5	3.5	57	39.5	0	1.5	2	0	0	4173	273	4446	3081	0	107	156	0	0
25. IX	5	1910	489.54	###	55	313	0.88	96	58.5	7	65.5	33.5	0	1	0	0	0	5616	672	6288	3216	0	96	0	0	0

Be-merkungen		getötet und histologisch untersucht																						
Fall 3																								
19. VII	2	1900	51.00	—	70	382	0.92	75	10	2.5	12.5	85	0	0.5	1.5	0.5	750	188	938	6375	0	38	112	38
21. VII	3	1750	145.02	++	63	230	1.37	56	29	8.5	37.5	60	0.5	1.5	0.5	0	1624	476	2100	3360	28	84	28	0
22. VII	4	1710	213.67	###	63	238	1.32	72	47.5	7.5	55	42.5	0	1	0.5	0	3420	540	3960	3060	0	72	36	0
23. VII	4	1630	336.24	###	60	174	1.72	68	28.5	6.5	35	65	0	0	0	0	1938	442	2380	4420	0	0	0	0
Be-merkungen		getötet und histologisch untersucht																						
Fall 4																								
5. VII	2	2140	48.06	—	85	428	0.99	101	17	3	20	78	0	2	0	0	1717	303	2020	7878	0	202	0	0
7. VII	3	1950	137.86	++	75	360	1.04	128	48	10	58	40	0	2	0	0	6144	1280	7424	5120	0	256	0	0
8. VII	4	1900	241.05	###	65	317	1.03	136	51	15	66	33	0	1	0	0	6936	2040	8976	4488	0	136	0	0
9. VII	4	1850	381.62	###	60	229	1.31	126	50	12	62	37	0	1	0	0	6300	1512	7812	4662	0	126	0	0
Be-merkungen		gestorben																						
Fall 5																								
19. VII	2	2000	40.11	—	81	440	0.92	162	8	0	8	91	0	0.5	0	0.5	129€	0	129€	14742	0	81	0	81
21. VII	3	1830	130.99	++	77	401	0.96	106	16	2	18	77	0.5	2	2	0.5	169€	212	2908	8162	53	212	212	53
22. VII	4	1720	221.03	###	70	390	0.90	122.5	14	5	19	79	0	1	1	0	1715	613	2328	9677	0	123	123	0
Be-merkungen		gestorben																						

Tabelle 7. Leukozytenbild der Kaninchen bei der Unterbindung beider Ureteren und der Exstirpation der Milz.

Datum 1938	Tage n. d. Operation	Körpergewicht (g)	Rest-N im Blute (mg/dl)	Kreatininreaktion	Hb-gehalt n. Sahli (%)	Erythrozytenzahlen (Millionen)	Farbeindex	Leukozytenzahlen (Hundert)	Arten der Leukozyten																	
									Prozentsatz					absolute Zahl												
									Segment. Stabkern.	Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyleozyten	Segment. Stabkern.	Summe	Lymphozyten	Eosinophile	große Monozyten u. Übergangsform	Basophile	Metamyleozyten				
20. X		2200	39.02	—	102	582	0.88	88	19	2	21	74	1	1	3	0	1672	176	1848	6512	88	88	88	0	0	
22. X	2	2130	132.08	+	96	449	1.07	74	56	13	69	24	1	1	5	0	4144	962	5106	1776	74	74	74	0	0	
23. X	3	2030	196.54	##	75	370	1.01	82	76.5	6	82.5	14.5	0.5	2.5	0	0	6273	492	6765	1189	41	205	0	0	0	
24. X	4	1920	353.86	###	68	279	1.22	70	70	6	76	23	0	1	0	0	4900	420	5320	1610	0	70	0	0	0	
Be- merkungen			getötet und histologisch untersucht																							
20. X		2300	40.11	—	100	530	0.94	89	15	3	18	82	0	0	0	0	1335	267	1602	7298	0	0	0	0	0	
22. X	2	2170	105.38	++	81	454	0.90	94	61	18	79	17	0	1	1	2	5734	1692	7426	1598	0	94	94	188	188	
23. X	3	2100	201.92	##	66	306	1.10	104	66	21	87	8	0	2	1	2	6864	2184	9048	832	0	208	104	208	208	
24. X	4	2130	275.61	###	58	288	1.01	77	66	14	80	11	0	8	0	1	5082	1078	6160	847	0	616	0	77	77	
25. X	5	2190	467.36	###	58	287	1.01	97	58	24	82	13	0	4	0	1	5626	2328	7954	1261	0	388	0	97	97	

26. X	6	2110	490.03	###	53	304	0.87	95	66	20	86	10	0	2	0	2	6270	1900	8170	950	0	190	0	190
	Be- merkungen	gestorben																						

Fall 3																								
13. XI		2080	32.64	—	87	450	0.97	97	22	14.5	36.5	61.5	0	1	0.5	0.5	2134	1407	3541	5965	0	97	49	49
15. XI	2	1970	99.07	+	80	437	0.92	113	38.5	37	75.5	18.5	0	1	0.5	4.5	4350	4181	8531	2096	0	113	57	508
16. XI	3	1960	249.53	###	72	424	0.85	113	29.5	18	47.5	42.5	0.5	6	2	1.5	3333	2034	5367	4802	56	678	226	169
17. XI	4	1920	405.16	###	72	420	0.86	124	37	19	56	39	0	2.5	1	1.5	4588	2356	6944	4836	0	310	124	186
	Be- merkungen	gestorben																						

Fall 4																								
1. XI		1900	35.27	—	97	616	0.79	152	17	6.5	23.5	73.5	0	2.5	0	0.5	2584	988	3572	11172	0	380	0	76
3. XI	2	1830	160.10	++	90	502	0.90	114	31.5	33	64.5	31	0	2	0.5	2	3591	3762	7353	3534	0	228	57	228
4. XI	3	1750	199.01	##	60	375	0.80	148	39	44	83	11	0	4	0	2	5772	6512	12284	1028	0	592	0	296
5. XI	4	1660	338.63	###	58	350	0.83	162	34.5	34	68.5	27	0	2.5	0	2	5589	5508	11097	4374	0	405	0	324
	Be- merkungen	gestorben																						

Fall 5																								
4. XI		2070	50.13	—	82	440	0.93	113	19	16.5	35.5	60	0.5	1	1	2	2147	1865	4012	6780	56	113	113	225
6. XI	2	2020	108.64	++	87	450	0.97	165	31.5	36.5	68	27.5	0	1.5	0.5	2.5	5197	6022	11219	4437	0	248	82	412
7. XI	3	2000	265.18	##	60	363	0.83	158	25.5	34.5	60	30.5	0	1	6.5	2	4029	5451	9480	4819	0	158	1027	316
8. XI	4	1800	296.33	###	52	280	0.93	154	26.5	33	59.5	34	0	0.5	4	2	4081	5082	9163	5236	0	77	616	308
	Be- merkungen	getötet und histologisch untersucht																						