

岡山醫學會雜誌第40年第4號(第459號)

昭和3年4月30日發行

OKAYAMA-IGAKKAI-ZASSHI

Jg. 40, Nr. 4 (Nr. 459), April 1928

原 著

Experimentelle Untersuchung über Blutplättchen.

(II. Mitteilung.)

Ueber die immunologische Bedeutung der Blutplättchen.

Von

Dr. Shinzo Otsuka.

Aus dem Hygienischen Institut, Okayama Universität.

(Direktor: Prof. Dr. M. Ogata).

Eingegangen am 26. September 1927.

Auf Grund der Tatsache, dass die Blutplättchen sich im Fieberstadium der akuten Infektionskrankheiten vermindern und in der Rekonvaleszenz sich übernorm vermehren, was von Affanasiew¹⁾, Pizzini²⁾, Laptschinsky³⁾, Halla⁴⁾, v. Emden⁵⁾, Determann⁶⁾, Riess⁷⁾, Hayem⁸⁾, Wright & Kinnicut⁹⁾, Port & Akiyama¹⁰⁾, Aynaud¹¹⁾, Stahl¹²⁾, Kawamura¹³⁾, Tokuda¹⁴⁾, Reimann¹⁵⁾, Beck¹⁶⁾ u. a. gefunden wurde, hat Tschistowitsch¹⁷⁾ die Plättchen für Schutzstoffträger gehalten. Er hat seine Hypothese so gestellt, dass die Blutplättchen bei der bakteriellen Infektion durch Zersetzung die in ihnen enthaltenen Schutzstoffe in den Blutstrom hineinliefern, damit sie sich an dem Kampf des Organismus beteiligen. Diese Hypothese wurde von seinem Schüler Sawtschenko-Matzenko¹⁸⁾ experimentell bestätigt. Sawtschenko-Matzenko gab an, dass sich die Plättchen bei Kaninchen durch Injektion des Diphtherie-toxins verminderten, und dass beim Fehlen dieser Verminderung die Prognose des Versuchstieres immer schlecht war.

Im Jahre 1909 entstand die berühmte Arbeit von Gruber & Futaki¹⁹⁾, nach welcher die Blutplättchen der Kaninchen und der Ratten eine bakterizide Substanz gegen Milzbrandbazillen enthielten, die von ihnen „Plakanthrazidin“ genannt wurde. Barrean²⁰⁾ und Werbitzki²¹⁾ konstatierten, dass das Plakanthrazidin auch im Plättchen des Pferdes vorhanden sei. Ottlenghi²²⁾ gab an, dass das Blutserum der Tiere durch Zersetzung der Plättchen eine bakterizide Kraft erzeuge.

Bernhardt²³⁾, der bei den Leichen der an Scharlach Gestorbenen über den Plättchenzustand in verschiedenen Eingeweiden histologische Forschungen vorgenommen hat, berichtete 1913, dass in der Milz, Leber und in den Mesenterialdrüsen der im Fieberstadium Gestorbenen die zahlreichen Blutplättchen von den Phagozyten aufgestapelt und zerstört wurden. Katsunuma²⁴⁾ gab auch an, dass bei an akuten Infektionen Gestorbenen in den verschiedenen Retikuloendothelien, besonders hochgradig in der Milz die Plättchenzersetzung zu sehen war.

Wenn man diese Angaben der oben erwähnten Autoren zusammenfasst, so erinnert man sich sehr deutlich an die Tschistowitschische Hypothese, nach welcher die Plättchen bei bakteriellen Infektionen in einem bestimmten Organ zerstört werden, um ihre Aufgabe als Schutzstoffträger zu erfüllen. Duke²⁵⁾ hat über den Einfluss der Injektion von Diphtherie- und Tetanustoxin, abgetöteten Typhusbazillen, Benzo und Tuberculin auf die Plättchenzahl Untersuchungen angestellt, und von Seeliger & Gorke²⁶⁾ wurde das Schicksal der Blutplättchen bei der Peptonvergiftung aufgeheilt. Dazu hat Degkwitz²⁷⁾ in seiner hochwertigen Arbeit „Studien über Blutplättchen“ berichtet, dass die Plättchenkurve nach der parenteralen Einverleibung von Blutserum und anderen antigenen Stoffen ganz ähnlich der bei experimenteller Infektion beobachteten war, und er hielt die Plättchenabnahme für einen durchaus notwendigen Vorgang im allgemeinen Immunisierungsmechanismus. So wurde die frühere Hypothese über die Plättchenbiologie jetzt dahin erweitert, dass der Plättchenuntergang nicht nur für die bakteriziden Vorgänge nötig sei, sondern auch im allgemeinen Immunisierungsvorgang eine unentbehrliche Erscheinung wäre. Aus diesem Grunde gab neulich Ishida²⁸⁾ an, dass das Meerschweinchen, das mit dem Antiplättchenserum vorbehandelt wurde, weniger Agglutinine gegen Typhuserreger als ein normales Meerschweinchen erzeuge.

Ist wirklich unbedingt zu glauben, dass die Blutplättchen eine solch wichtige Rolle im allgemeinen Immunisierungsmechanismus spielen? Man muss immer daran denken, dass die Plättchenfrage wegen der Unsicherheit der Untersuchungstechnik umstritten überliefert worden ist. Es gibt ziemlich viele Methoden zur Plättchenforschung, z. B. die Beobachtungen der morphologischen und quantitativen Veränderungen, die Untersuchung mittels Plättchenextraktes oder Antiplättchenserums und die pathologisch-histologische Untersuchung. Vor allem ist die Beobachtung der quantitativen Plättchenveränderung am einfachsten und wurde öfters in vielen Plättchenarbeiten angewendet. Aber auch die Plättchenzählung hat bisher nicht immer sichere Resultate geliefert. Daher unterliegt es keinem Zweifel, dass man den durch so unbestimmte Technik erzielten Ergebnissen nicht ohne weiteres in allem vertrauen darf.

Indessen erscheint mir die Flössner'sche Methode²⁹⁾, die ich 1 jahrelang zu brauchen pflegte, als die bequemste unter den verschiedenen Zählmethoden; mein Rechenehler bleibt immer innerhalb 5.0%. Nach dieser Methode muss die Plättchenforschung durch Zählung genau und einfach ihr Ziel erreichen. So führte ich als Beitrag zur Plättchenfrage hier eine Arbeit über ihre Biologie aus; die Plättchenreaktion gegen parenterale Einverleibung der Bakterien bei normalen und milzlosen oder mit Tusche bockierten Tieren, die Beziehung zwischen Antikörperbildung und Plättchenschwankung wurden systematisch studiert.

E r g e b n i s s e.

1. Die Plättchenschwankung nach der Injektion von *Bact. coli* bei normalen Kaninchen.

Zur Injektion angewendete *Bact. coli* wurde in der Weise behandelt, dass 3 Oesen von ihrer ca. 18 Stunden lang im Brutofen auf schrägem Agar kultivierten Kolonie in 10.0 cc physiologischer Kochsalzlösung emulgiert und bei 60°C 2 Stunden lang erhitzt und abgetötet wurden. So wurde sie intravenös und subkutan injiziert.

(a) Die Plättchenschwankung binnen 6 Stunden nach der Injektion.

Ich beobachtete das Resultat bei Injektion von 1) 0.2 cc 2) 0.5 cc und 3) 1.0 cc Emulsion pro Kg Körpergewicht.

Tabelle I.

Plättchenschwankung bei normalen Kaninchen binnen 6 Stunden nach
der intravenösen Injektion von *Bact. coli* 0,2 cc pro Kg.

Kaninchennummer		81.	82.	86.
Geschlecht und Körpergewicht		♂ 1800 g	♂ 1900 g	♂ 2230 g
Plättchenschwankung	vor der Injekt.	565,000	459,000	274,000
	3 Min. nach d. Inj.	157,000	411,000	265,000
	30 Min. "	299,000	827,000	266,000
	60 Min. "	323,000	454,000	337,000
	3 St. "	481,000	460,000	265,000
	6 St. "	436,000	458,000	236,000

Bei Injektion von 0.2 cc zeigten 2 unter 3 dasselbe Resultat: die Plättchenzahl, die 30 oder 60 Minuten nach der Injektion sich deutlich vermehrte, kehrte nach 6 Stunden wieder zur Norm zurück. Bei Kaninchen 81. verminderte sie sich ausnahmsweise direkt nach der Injektion, mit der Zeit erholte sich die Verminderung zur Norm und nach 6 Stunden verminderte sie sich wieder.

Bei Injektion von 0.5 cc bekam man das gleiche Resultat; eins machte eine Ausnahme, es reagierte ganz analog der Ausnahme bei obigem Falle.

Bei Injektion von 1.0 cc war der Befund sehr charakteristisch; ein plötzlicher Sturz direkt nach der Injektion und ein subnormer Wert sogar nach 6 Stunden. Hier gab es eine partielle Ausnahme; bei Nr. 104. war der Plättchenwert nach 6 Stunden normal. Bei Nr. 105. und Nr. 84. neigte die verminderte Anzahl mit der Zeit zur Vermehrung, aber schliesslich doch wieder zur Verminderung.

Tabelle II.

Plättchenschwankung bei normalen Kaninchen binnen 6 Stunden nach
der intravenösen Injektion von Bact. coli 0.5 cc pro Kg.

Tiernummer		70.	71.	69.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1950 g	♂ 2180 g	♂ 4280 g
Plättchenschwankung	vor d. Inj.	804,000	401,000	509,000
	30 Min. nach d. Inj.	245,000	487,000	668,000
	90 Min. "	470,000	403,000	500,000
	3 St. "	443,000	353,000	483,000
	6 St. "	392,000	403,000	482,000

Tabelle III.

Plättchenschwankung bei normalen Kaninchen binnen 6 Stunden nach
der intravenösen Injektion von Bact. coli 1.0 cc pro Kg.

Tiernummer		7.	9.	84.	104.	105.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1950 g	♂ 2030 g	♂ 1935 g	♂ 2200 g	♂ 1307 g
Plättchenschwankung	vor d. Inj.	734,000	552,000	465,000	435,000	665,000
	3 Min. nach d. Inj.			274,000	256,000	487,000
	30 Min. "			277,000		
	60 Min. "	420,000	294,000	476,000	387,000	635,000
	3 St. "	502,000	441,000	534,000	427,000	367,000
	6 St. "	523,000	442,000	275,000	454,000	471,000

Tabelle IV.

Plättchenschwankung bei normalen Kaninchen binnen 6 Stunden nach
der subkutanen Injektion von Bact. coli (2.0 cc)

Tiernummer		78.	80.	83.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1900 g	♂ 1800 g	♂ 1950 g
Plättchenschwankung	vor d. Inj.	661,000	474,000	590,000
	3 Min. nach d. Inj.		465,000	
	10 Min. "	663,000		585,000
	30 Min. "		424,000	
	60 Min. "	330,000	291,000	293,000
	3 St. "	447,000	263,000	283,000
	6 St. "	313,000	367,000	330,000

Die subkutane Einverleibung der Emulsion wurde bei 3 Kaninchen mit je 2.0 cc ausgeführt. Sie zeigten alle das gleiche Resultat, wie es in Tabelle IV. zu sehen ist. Die deutliche Plättchenschwankung (Verminderung) bei der subkutanen Injektion trat erst nach 1 Stunde ein.

Die verschiedenen oben geschilderten Befunde kann man wie folgt kurz zusammenfassen: die Plättchenschwankung binnen 6 Stunden nach der Coli-injektion bei normalen Kaninchen hängt von der Menge der Bakterien ab, im allgemeinen ist die kleine Menge unter 0.5 cc Emulsion pro Kg unfähig, einen plötzlichen Sturz hervorzurufen, bei 1.0 cc pro Kg ist die Schwankung immer typisch, d. i. ein plötzlicher Sturz durch Injektion und mit der Zeit eine leichte Erholung, aber nach 6 Stunden noch subnormaler Wert. In diesem Falle darf man nicht übersehen, dass die durch Injektion verminderte Plättchenzahl eine Zeit lang zur Vermehrung neigt, aber schliesslich sich doch wieder vermindert.

Ich beobachtete unter denselben Bedingungen den Einfluss der Coli-injektion auf die roten und weissen Blutkörperchen.

Tabelle V.

Die Schwankungen der roten und weissen Blutkörperchen bei normalen Kaninchen binnen 6 Stunden nach der Injektion von Bact. coli.

Tiernummer		81.		82.		84.		78.		80.	
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1800 g		♂ 1900 g		♂ 1930 g		♂ 1900 g		♂ 1800 g	
Injektionsmenge und -modus		pro Kg 0.2 cc intravenös		pro Kg 0.2 cc intravenös		pro Kg 1.0 cc intravenös		2.0 cc subkutan		2.0 cc subkutan	
		(E)	(L)	(E)	(L)	(E)	(L)	(E)	(L)	(E)	(L)
Schwankungen	vor der Inj.	7,400,000	8,000	6,888,000	11,300	5,760,000	7,400	6,976,000	7,500	5,400,000	6,400
	3 Min. nach d. Inj.	7,096,000	5,000	7,400,000	8,200	5,752,000	4,000			5,800,000	6,000
	10 Min. "							6,792,000	5,900		
	30 Min. "	6,576,000	2,400	7,032,000	3,500	5,536,000	2,400			5,304,000	4,900
	60 Min. "	7,088,000	1,600	6,864,000	1,600	5,712,000	1,100	6,928,000	3,530	5,204,000	3,300
	3 St. "	7,216,000	2,100	6,896,000	3,700	5,712,000	700	6,800,000	2,000	6,160,000	1,700
	6 St. "	5,928,000	7,300	6,864,000	10,400	5,760,000	6,200	6,544,000	7,200	5,344,000	5,600

Die Leukozytenschwankung infolge der Coli-injektion war ganz eigentümlich, während der Einfluss auf die Erythrozytenzahl gar nicht zu bemerken war. Unabhängig von der Bakterienmenge und der Injektionsweise zeigte die Leukozytenzahl immer dieselbe Schwankung in demselben Zeitraum; sie verminderte sich allmählich durch Injektion und erreichte den Apex in der 1. oder 3. Stunde, und kehrte dann in der 6. Stunde plötzlich zur Norm zurück.

Nach Nagasaki³⁰⁾ wird solche eigentümliche Schwankung der Leukozyten durch Coli-injektion von den polynukleären Leukozyten gezeigt. Tachigara & Miura³¹⁾ berichteten auch dieselben Befunde bei Kaninchen nach der Injektion von Typhuserregern.

Wenn man die Schwankung der Leukozyten nach der Coli-injektion mit der Plättchenschwankung unter denselben Bedingungen vergleicht, so versteht man folgende 3 Abweichungen. 1) Der Plättchensturz ist plötzlich, aber die Leukozytenabnahme immer allmählich; 2) in der 6. Stunde bleibt die Zahl der Plättchen noch unter normal, die der Leukozyten aber kehrt plötzlich zur Norm zurück; 3) die Injektionsweise beeinflusst bei den Plättchen die Länge des Zeitraumes bis zum Beginn der Verminderung (intravenös sofort, subkutan nach 1 Stunde), bei den Leukozyten aber hat sie keinen Einfluss.

(b) Die Plättchenschwankung während 2 Wochen nach der Injektion.

Mit Coli-emulsion wurden 7 Kaninchen intravenös und 6 Kaninchen subkutan injiziert, von der 24. Stunde nach der Injektion an bis zum 14. oder 15. Tage wurde die Plättchenzahl bei 13 Kaninchen berechnet. Die Resultate sind in Tabellen VI und VII zu sehen.

Tabelle VI.

Die Plättchenschwankung bei normalen Kaninchen während 2 Wochen nach der intravenösen Injektion von Bact. coli.

Tiernummer		7.	70.	9.	69.	71.	84.	86.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1950 g	♂ 1950 g	♂ 2030 g	♂ 2480 g	♂ 2180 g	♂ 1930 g	♂ 2230 g
Injektionsmenge		2.0 cc	1.0 cc	2.0 cc	1.0 cc	1.0 cc	1.8 cc	0.3 cc
Plättchenschwankung	vor d. Inj.	726,000	771,000	565,000	485,000	482,000	465,000	247,000
		734,000	764,000	552,000	509,000	484,000		
	1 T. nach d. Inj.	546,000	400,000	491,000	300,000	413,000	237,000	224,000
	2 T. "	774,000	462,000	650,000	356,000		214,000	490,000
	3 T. "	1,099,000	452,000	650,000	521,000	383,000	459,000	2,000,000
	4 T. "	1,399,000	610,000	1,035,000	1,296,000	988,000	430,000	1,470,000
	5 T. "	1,493,000	2,016,000	1,312,000	1,671,000	695,000	382,000	666,000
	6 T. "	2,286,000	1,143,000		1,336,000	675,000	357,000	659,000
	7 T. "	981,000	890,000	1,717,000	1,500,000	751,000	573,000	
	8 T. "	705,000	1,028,000	1,252,000	1,120,000	660,000	555,000	536,000
	9 T. "	681,000		1,462,000		826,000	318,000	
	10 T. "	772,000	735,000	923,000	763,000		355,000	391,000
	11 T. "		505,000	834,000		595,000		
	12 T. "			669,000	679,000		336,000	286,000
	13 T. "	739,000	500,000			590,000		
	14 T. "				580,000		379,000	285,000
	15 T. "	700,000	516,000	560,000		500,000		

Tabelle VII.

Die Plättchenschwankung bei normalen Kaninchen während 2 Wochen
nach der subkutanen Injektion von Bact. coli.

Tiernummer		72.	73.	74.	79.	76.	77.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1950 g	♂ 1950 g	♂ 1950 g	♂ 2230 g	♂ 1900 g	♂ 2040 g
Injektionsmenge		2.0 cc	2.0 cc	2.0 cc	2.0 cc	2.0 cc	2.0 cc
Plättchenschwankung	vor d. Inj.	614,000	854,000	723,000	518,000	794,000	353,000
	2 T. nach d. Inj.	536,000	860,000	604,000	478,000	615,000	317,000
	4 T. "	1,502,000	1,211,000	1,280,000	830,000	1,173,000	633,000
	6 T. "	1,341,000	820,000	821,000	907,000	967,000	826,000
	8 T. "	702,000	721,000	826,000	635,000	817,000	418,000
	14 T. "	613,000	700,000	802,000	550,000	708,000	355,000

Ausgenommen bei Nr. 84 trat eine deutliche Thrombozytose durch intravenöse Injektion am 3. oder 4. Tage, durch subkutane Injektion bei allen am 4. Tage ein. Die Plättchenzahl am 1. Tage war bei allen 13 Fällen weniger als normal, am 2. oder 3. Tage

Tabelle VIII.

Die Schwankung der roten und weissen Blutkörperchen während
2 Wochen nach der Coli-injektion bei normalen Kaninchen

Tiernummer		73.		74.		77.		84.		86.	
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1950 g		♂ 1900 g		♂ 2040 g		♂ 1930 g		♂ 2230 g	
Injektionsmenge und -modus		2.0 cc subkutan		2.0 cc subkutan		2.0 cc subkutan		1.8 cc intravenös		0.3 cc intravenös	
		(E)	(L)	(E)	(L)	(E)	(L)	(E)	(L)	(E)	(L)
Schwankungen	vor d. Inj.	5,744,000	4,000	4,456,000	6,200	6,072,000	7,700	5,760,000	7,400	5,952,000	8,100
	1 T. nach d. Inj.							5,688,000	15,500	5,712,000	19,600
	2 T. "	5,504,000	8,900	4,832,000	7,300	5,864,000	11,800	5,552,000	13,400	5,880,000	11,000
	3 T. "							5,512,000	14,400	5,400,000	9,200
	4 T. "	6,600,000	7,600	4,608,000	7,300	5,696,000	11,500	5,160,000	13,700	5,568,000	9,800
	5 T. "							4,968,000	8,400	5,560,000	10,800
	6 T. "	5,744,000	7,800	4,760,000	8,600	5,784,000	10,800	5,352,000	8,800	5,104,000	7,100
	7 T. "							5,728,000	12,100		
	8 T. "	5,480,000	5,500	4,624,000	9,200	5,920,000	10,100	5,888,000	9,600	5,464,000	
	14 T. "	6,064,000	4,600	6,416,000	6,300	6,427,000	7,000	5,064,000	7,500	5,704,000	8,000

näherte sie sich allmählich der Norm. Diese Plättchenschwankung hing weder von der Injektionsmenge noch von der Injektionsweise ab.

Der Einfluss der Coli-injektion auf die roten und weissen Blutbilder wurde unter denselben Bedingungen bei 5 Tieren beobachtet (Tabelle VIII).

Während man keine nennenswerte Veränderung in der Zahl der roten Blutkörperchen bemerkt, ist das weisse Blutbild ziemlich charakteristisch; vom Tage nach der Injektion an dauert die Leukozytose etwa 7 Tage, ohne von der Bakterienmenge oder der Injektionsweise abhängig zu sein, d. i. das gleiche Resultat wie bei der früheren Angabe. Hier konnte ich auch Abweichungen zwischen der Blutplättchen- und Leukozytenschwankung nach der Coli-injektion bemerken.

2. Die Plättchenschwankung nach der Injektion von *Bact. coli* bei entmilzten Kaninchen.

Dass in der Milz, die an akuter Infektion gelitten hat, der Plättchenuntergang in ausgedehntem Masse stattfindet, wurde von Bernhardt und Kusunuma histologisch sicher konstatiert. Im Hinblick auf diese Tatsache sprach ich betreffs des Resultates der im vorigen Kapitel ausgeführten Experimente, dass sich nämlich die Blutplättchen nicht sofort nach der Injektion, sondern erst nach einigen Tagen vermehrten, während die Leukozyten bald nach der Injektion eine mässige Leukozytose zeigten, die Vermutung aus, sie könnten sich nicht sofort nach der Thrombozytose ablenken, weil bei der bakteriellen Infektion eine erhöhte Zersetzung in der Milz stattgefunden hätte.

Tabelle IX.

Der Einfluss der Coli-injektion direkt nach der Splenektomie
auf die Plättchenzahl.

Tiernummer		88.		101.		125.	
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 2200 g		♂ 2200 g		♂ 2190 g	
Eingriffe		28/IV { Splenektomie Coli-injekt. (0.5 cc intrav.) }		30/V do.		5/VII { Splenektomie Coli-injekt. (3.0 cc subkutan) }	
		(E)	(T)	(E)	(T)	(E)	(T)
Schwankungen	vor d. Eingr.	5,408,000	652,000	7,040,000	587,000	7,376,000	369,000
	1 St. nach d. Eingr.	5,528,000	92,000	7,240,000	557,000	7,360,000	223,000
	2 St. "	5,496,000	433,000	Dyspnoe Gef. kollabiert.			
	3 St. "	5,224,000	1,308,000	7,888,000	514,000	7,408,000	823,000
	5 St. "			8,000,000	1,231,000	7,376,000	728,000
	7 St. "			7,024,000	1,634,000	7,408,000	557,000
	24 St. "	5,168,000	861,000	7,232,000	301,000	6,888,000	313,000

So, wurde die Plättchenzahl nach der Injektion von *Bact. coli* bei den entmilzten Kaninchen berechnet. Fast jedes milzlose Kaninchen aber ging direkt nach der intravenösen Einverleibung von *Bact. coli* zu Grunde, nur bei Injektion sehr geringer Mengen oder bei subkutaner Injektion konnte es mir endlich in den obigen 3 Fällen gelingen, die Plättchenschwankung durch Coli-injektion bei milzlosen Tieren zu beobachten.

Direkt und in der 1. Stunde nach der Injektion war die Abnahme wie bei den normalen milzhaltigen Tieren, aber von der 2. Stunde an begann sie, sich zu vermehren und in der 3. Stunde zeigte sie eine überrnorme Vermehrung. Von der 5. Stunde an aber begann sie wieder abzunehmen und in der 7. Stunde zeigte sie eine fortgeschrittene Abnahme. Nach 24 Stunden konnte sich die Zahl jedoch fast zur Norm erholen. Bei einem anderen Fall, wo schon 24 Stunden nach der Splenektomie verstrichen waren, zeigte sich sofort nach der Injektion eine Thrombozytose, welche auch von der 5. Stunde an zur Abnahme neigte.

Tabelle X.

Tiernummer		93.	98.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1920 g	♂ 2170 g
Plättchenzahl	vor der Splenekt.	575,000	391,000
	1 St. nach d. Op.	575,000	392,000
	3 St. "	538,000	382,000
	5 St. "		407,000
	7 St. "	371,000	365,000
	24 St. "	678,000	389,000

In der Tabelle X. ist der zeitliche Einfluss der Splenektomie auf die Plättchenzahl als Kontrolle der gleichzeitigen Splenektomie und Coli-injektion aufgezeichnet. Kein Tier zeigt irgend eine Thrombozytose in irgend einer Zeitstufe.

Auf Grund dieser Experimente konnte ich die Tatsache konstatieren, dass bei Fehlen der Milz die Plättchen durch Coli-injektion nach bestimmten Zeiträumen eine hochgradige Zunahme zeigen, was durch die Steigerung der Neubildung begründet ist. Was die Abnahme nach der Thrombozytose anbetrifft, so müsste die Korrelation zwischen irgend einem Organsystem ausser der Milz und dem Blutplättchen herbeigebracht werden.

3. Die Plättchenschwankung nach der Injektion von *Bact. coli* bei Kaninchen mit durch Tusche blockiertem Retikuloendothelialsystem.

Nach meiner Erfahrung³²⁾ steht das Retikuloendothelialsystem bei normalen Kaninchen innig mit den Blutplättchen in Zusammenhang. Die Plättchenschwankung nach

Coli-injektion soll nicht nur von der Milzfunktion, sondern auch vom Funktionszustand des allgemeinen R. E. S. abhängen. Um diese Beziehung klar zu machen, wurden 3 Kaninchen etwa 2 Stunden nach 4 maliger Injektion der Tuschelösung 10.0 cc pro Kg mit Coli-emulsion subkutan injiziert und die Plättchen nach dem Zeitablauf berechnet. Das Ergebnis war wie in der Tabelle XI.

Tabelle XI.
Die Plättchenschwankung nach der Coli-injektion bei
blockierten Kaninchen.

Tiernummer		113.	116.	126.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1930 g	♂ 1900 g	♂ 1800 g
Tuscheinjektion		19/VI, 20/II, 21/II	21/VI, 22/II, 23/II	5/VII, 6/II, 7/II
Coli-injektion		21/VI	23/VI	7/VII
Plättchenschwankung	vor d. I Tuscheinj.	607,000	657,000	620,000
	nach d. III Tuscheinj. vor d. Coli-inj.	273,000	417,000	283,000
	1 St. nach d. Coli-inj.	395,000	642,000	441,000
	3 St. "	795,000	955,000	534,000
	5 St. "	433,000	919,000	316,000
	7 St. "	294,000	841,000	399,000
	1 T. "	771,000	891,000	
	2 T. "	1,093,000	741,000	
	3 T. "	1,134,000	674,000	
	4 T. "	1,075,000	1,397,000	
	5 T. "	1,073,000	862,000	
	6 T. "	650,000	660,000	
	7 T. "	681,000	598,000	

Die Plättchenzahl, die durch Tuscheinjektion hochgradig abgenommen hat, vermehrt sich in der 1. Stunde nach der Coli-injektion um 54.0% bis 81.0%, in der 3. Stunde um über 100%, und zeigt dann in der 5. und 7. Stunde auch die allmähliche Abnahme. Bei 2 von ihnen entsteht vom nächsten Tage an eine sehr hochgradige Thrombozytose, die bei einfacher Blockierung nie zu sehen ist, während auf die Erythrozytenzahl kein nennenswerter Einfluss ausgeübt wird.

Der Befund, auf den man in diesem Versuch achten muss, ist der, dass die Blutplättchen bei Tuschekaninchen infolge der Coli-injektion keine Abnahme in der 1. Stunde zeigen, wie es bei entmilzten Kaninchen beobachtet wurde, sondern sofort im Thrombozytose übergehen.

4. Der Einfluss der Entmilzung auf die Plättchenzahl, die vorher durch Coli-injektion abgenommen hat.

Im Versuche 1. konstatierte man, dass die Plättchen bei normalen Kaninchen während 2 oder 3 Tagen nach der Injektion keine Vermehrung zeigten. Wenn die Milz noch in diesem Stadium als lebhafter Plättchenvernichter funktioniert, weswegen die Thrombozytose nicht entstehen kann, so muss die Splenektomie einige Tage nach der Coli-injektion eine sofortige Thrombozytose resultieren.

Ich operierte 4 Kaninchen, die an den beiden vorhergehenden Tagen mit Coliemulsion injiziert worden waren, und untersuchte die zeitliche Plättchenschwankung nach der Splenektomie.

Tabelle XII.

Der Einfluss der Splenektomie 1 oder 2 Tage nach der Coli-injektion
auf die Plättchenzahl.

Tiernummer		95.	99.	102.	104.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 2000 g	♂ 2540 g	♂ 2000 g	♂ 2200 g
Coli-injektion		19/V 3.0 cc	27/V 3.0 cc	30/V 3.0 cc	2/VI 2.0 cc
Splenektomie		20/V	28/V	31/V	4/VI
Plättchenschwankung	Vor d. Inj.	702,000	519,000	592,000	335,000
	direkt vor d. Splenektomie	566,000	232,000	367,000	286,000
	1 St. nach der Splenektomie	790,000	412,000	428,000	228,000
	2 St. "	945,000	598,000	686,000	230,000
	3 St. "	682,000	994,000	904,000	531,000
	5 St. "	611,000	503,000	792,000	537,000
	7 St. "	571,000	367,000	808,000	371,000
	24 St. "	Exitus	648,000	558,000	560,000

Die Erythrozytenzahl bleibt in den Grenzen der physiologischen Schwankung. Indessen tritt die Plättchenzunahme durch Splenektomie, die am 1. Tage nach der Coli-injektion ausgeführt wurde, von der 1. Stunde an auf, erreicht in der 3. Stunde ihren Apex und neigt von der 5. Stunde an wieder zur Abnahme. Aber in der 7. Stunde dauert noch der hohe Wert an. Bei Nr. 104, das am 2. Tage entmilzt wurde, trat die Plättchenzunahme erst in der 3. Stunde ein und dauerte bis zur 5. Stunde.

Man kann durch diesen Versuch ganz gut verstehen, dass die Milz noch einige Tage nach der Coli-injektion auf die neugebildeten Plättchen zersetzend wirkt.

5. Die Korrelation zwischen der Plättchenschwankung und der Coli-agglutininbildung.

Durch die oben erwähnten Verfahren kann man die einige Tage nach der Coli-injektion gesteigerte Zersetzung der Blutplättchen erkennen, die einerseits durch Neubildung fortwährend ersetzt werden. Warum soll nun der Plättchenuntergang im Anfang der Coli-infektion stattfinden? Bedeutet die Zersetzung wirklich, wie Degkwitz angibt, einen Verbrauch? Wenn die Plättchen nämlich nach der Tschistowitsch'schen Hypothese mit antitoxischer Bedeutung untergehen, so muss der Plättchenuntergang mit der Antitoxinbildung in inniger Korrelation stehen. Unter solchen Ueberlegungen wurde der Agglutinititer gegen *Bact. coli* mit der Plättchenschwankung nach der Coli-injektion verglichen, und ich konnte das folgende Resultat feststellen.

Bei 56°C 30 Minuten lang inaktiviertes Antiserum 1.0 cc, das 1, 2, 4, 8 fach verdünnt angeordnet ist, wird mit 4 gtt Coliemulsion vermischt und in 37°C 2 Stunden lang erhalten, dann wird es bei Zimmertemperatur ca 18 Stunden lang stehen gelassen; hier werden alle Reagenzgläser agglutinoskopiert. Der Titer wird mit dem höchsten Verdünnungsgrad des Antiserums, das unter Agglutinoskop als (+) bemerkt wird, aufgezeichnet. Als Antigen brauchte ich dieselbe Coliemulsion, die ich in den Injektionsversuchen verwendet habe.

Tabelle XIII.

Die Titersteigerung des Agglutinins und die Plättchenschwankung nach intravenöser Injektion von *B. coli*.

Tiernummer	7.		9.		69.		70.		71.	
	Plättchen	Agglutinin	Plättchen	Agglutinin	Plättchen	Agglutinin	Plättchen	Agglutinin	Plättchen	Agglutinin
Normalwert	712,000	1: 40	552,000	1: 40	509,000	1: 100	764,000	1: 100	484,000	1: 40
1 Tag	546,000	1: 40	491,000		300,000	1: 100	400,000		413,000	1: 40
2 "	774,000		650,000	1: 40	356,000		462,000	1: 200	383,000	
3 "	1,099,000	1: 800	650,000	1: 1,000	521,000	1: 1,000	452,000	1: 1,000	383,000	1: 2,000
4 "	1,399,000	1: 8,000	1,035,000	1: 10,000	1,296,000	1: 10,000	612,000	1: 10,000	988,000	1: 10,000
5 "	1,493,000	1: 10,000	1,312,000	1: 10,000	1,671,000	1: 20,000	2,016,000	1: 20,000	695,000	1: 40,000
6 "	2,286,000	1: 20,000			1,336,000	1: 20,000	1,143,000	1: 10,000	675,000	1: 40,000
7 "	981,000	1: 20,000	1,712,000	1: 10,000	1,500,000	1: 20,000	1,028,000	1: 20,000	751,000	1: 40,000
8 "	681,000	1: 20,000	1,252,000	1: 10,000	1,120,000	1: 20,000	890,000	1: 20,000	660,000	1: 40,000

Das in der Tabelle XIII veröffentlichte Resultat ergibt sich bei intravenöser Injektion. Bei allen Fällen fängt die Steigerung des Agglutinititers am 3. Tage an, und die ausgezeichnete Thrombozytose tritt bei 3 Fällen am 4. Tage ein, bei anderen 2 abweichend am 3. und 5. Tage. 3 subkutan injizierte Fälle fallen in der Tabelle XIV ins Auge.

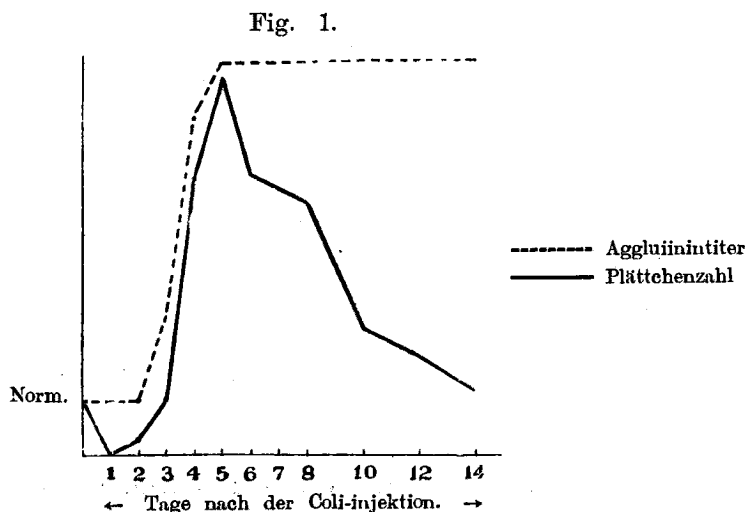
Tabelle XIV.

Die Titersteigerung des Agglutinins und die Plättchenschwankung
nach subkutaner Injektion von B. coli.

Tiernummer	72.		73.		74.	
	Plättchen	Agglutinin	Plättchen	Agglutinin	Plättchen	Agglutinin
Normalwert	614,000	1: 80	854,000	1: 100	723,000	1: 100
2 Tag	536,000	1: 100	860,000	1: 100	604,000	1: 200
4 "	1,502,000	1: 4,000	1,211,000	1: 2,000	1,280,000	1: 2,000
6 "	1,341,000	1: 20,000	820,000	1: 10,000	821,000	1: 10,000
8 "	702,000	1: 20,000	721,000	1: 10,000	826,000	1: 20,000

Am 4. Tage sind die Agglutinine mässig produziert und die Thrombozytose ist schon deutlich.

Kurz, die Thrombozytose trat an demselben Tage oder am nächsten Tage nach Anfang der Titersteigerung des Agglutinins im Blutserum auf. Man kann das Verhältnis mit folgender Kurve einbündig bezeichnen.



Wenn man diese Thrombozytose als Zeichen für das Aufhören der Zersetzung annimmt, so müsste die Plättchenzersetzung bei Coli-injektion etwa eine antitoxische Bedeutung besitzen, weil das Aufhören des Plättchenunterganges nach der ausgedehnten Produktion des Antitoxins aufgetreten ist. Um diese meine Annahme zu bestätigen, führte ich weiter folgenden Versuch aus: die durch die erste Coli-injektion vollkommen immunisierten 5 Kaninchen wurden am 8. Tage mit der gleichen Menge Bakterien wieder injiziert und die Plättchenreaktion wurde beobachtet.

Tabelle XV.

Der Einfluss der Coli-injektion auf die Plättchenzahl der vorher
den Agglutinin in sich erhaltenen Kaninchen.

Tiernummer		78.	80.	77.	75.	89.
Titer des Agglutinins		16/IV 1:10,000	24/IV 1:4,000	24/IV 1:4,000	1/V 1:200,000	1/VI 1:100,000
Coli-inj.		17/IV 2.0 cc subcutan	25/IV 2.0 cc subcutan	25/IV 2.0 cc subcutan	2/V 1.8 cc intravenös	2/V 2.0 cc intravenös
Plättchenschwankung	vor d. Inj.	558,000	485,000	588,000	700,000	721,000
	5 Min. nach d. Inj.	/	/	/	428,000	227,000
	1 St. "	225,000	319,000	309,000	738,000	380,000
	1 T. "	722,000	553,000	748,000	751,000	668,000
	2 T. "	447,000	564,000	514,000	706,000	730,000
	3 T. "	559,000	591,000	522,000	621,000	663,000
	4 T. "	521,000	526,000	525,000	527,000	734,000
	5 T. "	536,000	529,000	500,000	647,000	686,000
	6 T. "	558,000	551,000	551,000	674,000	604,000

Direkt nach der Injektion nimmt die Plättchenzahl wie bei normalen Kaninchen plötzlich ab, aber am nächsten Tage zeigt sie schon eine ausgedehnte Zunahme und vom 2. Tage an kann man nicht mehr eine nennenswerte Schwankung bemerken. Dieses Resultat scheint die Frage zu beantworten, ob das Blutplättchen des antitoxisch gemachten Tieres sich bei der Einführung der Toxine nicht mehr zu zersetzen braucht.

Ich habe nie vergessen, unter derselben Bedingung bei 4 Kaninchen das Schicksal der entstandenen Agglutinine zu untersuchen; bei allen Fällen kam ich zum gleichen Schluss, dass sich die Agglutinine durch die zweite Injektion einige Tage lang verminderten und vom 4. Tage an sich zum eigenen Titer erholten, aber nicht mehr im Ueberschuss produziert wurden.

6. Der Einfluss der Injektion von artfremdem Blutserum und der Eiklar auf die Plättchenzahl.

Degkwitz²⁷⁾ und Boshamer³³⁾ gaben an, dass durch Injektion sowohl von artfremdem Blutserum als auch von der Eiklar die gleichsinnige Schwankung der Blutplättchen wie bei der Toxininjektion hervorgerufen wurde. Nach Degkwitz nimmt sogar die Anzahl der Plättchen bei vollständiger Ausbildung des Präzipitins durch Reinjektion des Antigens nicht mehr ab. Ich konnte die Plättchenreaktion auf die parenterale Einverleibung des bakteriellen Antigens zwar erkennen, aber ob sie bei

Präzipitin- und Hämolysebildung ebenfalls gleichsinnig reagiert oder nicht, darüber müsste ich mir durch weitere Versuche Sicherheit verschaffen. Die Experimente 6. und 7. wurden zu dem Zweck, diese offen gelassenen Fragen aufzuhellen, ausgeführt. Tabelle XVI und XVII enthalten das Ergebnis, auf Grund der Injektion des Serums und der Eiklar, einerseits der kleineren Menge (0.5 cc pro Kg) andererseits der grossen Menge (2.0 cc pro Kg).

Als Massstab für die Präzipitinmenge benutzte ich die von Prof. M. O g a t a erfundene Ueberschichtungsmethode (die Methode von der Titerbestimmung des Präzipitins in der Bindungszone). Das mit Meerschweinchenserum in bestimmter Ordnung verdünnte Antiserum wird nach dem Grad der Verdünnung des Antigens in der nötigen Reihe aufgestellt; über jede Reihe desselben schichtet man mit der Kapillarpipette je eine Art der verdünnten Antigenlösung. Dann findet man nach gewissem Zeitraum (2 Stunden nach der Ueberschichtung) die stärkste präzipitierende Reaktion in irgend einer Reihe der Antigenlösung, der dieser Reihe entsprechende Verdünnungsgrad des Antigens wird als Bindungszone bezeichnet, und der in Bindungszone reagierende höchste Verdünnungsgrad des Antiserums ist der Titer des Präzipitins. Wir bezeichnen daher den Titer des Präzipitins z. B. wie folgende: Titer 1:1,000 in Bindungszone 1:200.

Tabelle XVI.

Die Plättchenschwankung und Präzipitinproduktion nach der Injektion von Eiweisslösung bei normalen Kaninchen (1).

Tiernummer	90.		91.		94.	
Geschlecht u. Körpergewicht	♂ 2180 g		♂ 1950 g		♂ 2070 g	
injizierte Eiweisslösung	Ziegenserum 0.5 cc		Pferdeserum 0.5 cc		Hammelserum 0.5 cc	
	Plättchen	Präzipitin	Plättchen	Präzipitin	Plättchen	Präzipitin
Normalwert	575,000	(—)	694,000	(—)	652,000	(—)
5 Min. nach d. Injek.	563,000		727,000		845,000	
1 St. "	570,000		757,000		721,000	
3 St. "	860,000		959,000		679,000	
6 St. "	625,000		529,000		698,000	
1 T. "	664,000	(—)	682,000	(—)	824,000	(—)
2 T. "	550,000		695,000		616,000	
3 T. "	545,000	1: 4	813,000	1: 8	815,000	1: 4
4 T. "	567,000		811,000		666,000	
5 T. "	565,000	1: 16	696,000	1: 32		1: 25
6 T. "	564,000		700,000		650,000	
7 T. "	563,000	1: 100	696,000	1: 100	646,000	1: 25

Tabelle XVII.

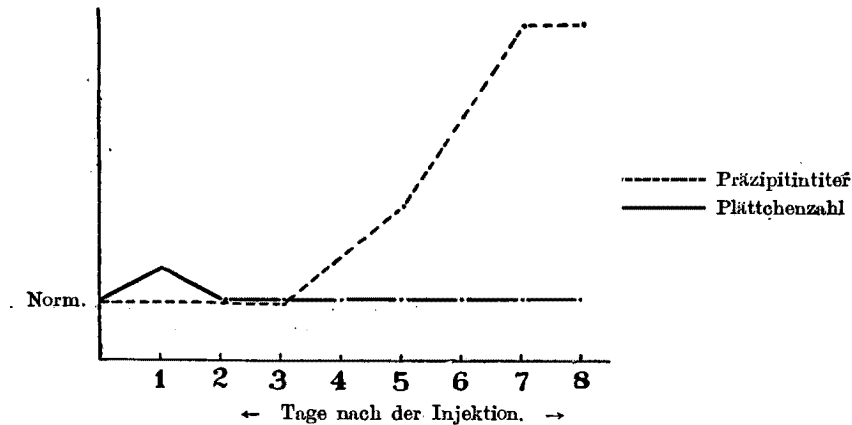
Die Plättchenschwankung und Präzipitinproduktion nach der
Injektion der Eiweisslösung bei normalen Kaninchen (2).

Tiernummer	107.		108.		109.	
Geschlecht u. Körpergewicht	♂ 1800 g		♂ 2170 g		♂ 2210 g	
injizierte Eiweisslösung	Ziegen Serum pro Kg 2.0 cc		Meerschweinchen Serum pro Kg 2.0 cc		Eiklar pro Kg 2.0 cc	
	Plättchen	Präzipitin	Plättchen	Präzipitin	Plättchen	Präzipitin
Normalwert	494,000	(—)	493,000	(—)	429,000	(—)
5 Min. nach d. Injek.	495,000		496,000		403,000	
60 Min. "	561,000		808,000		393,000	
3 St. "	503,000		855,000		575,000	
6 St. "	516,000		716,000		574,000	
1 Tag "	546,000		590,000		760,000	
2 T. "	574,000	(—)	719,000	(—)	916,000	(—)
3 T. "	670,000		695,000		827,000	
4 T. "	841,000	(—)	670,000	(—)	535,000	
5 T. "	809,000		708,000		924,000	
6 T. "	791,000	(—)	836,000	(—)	656,000	
7 T. "	647,000	1: 16		1: 32	730,000	1: 25
8 T. "	877,000	1: 100	803,000	1: 100	744,000	1: 25
10 T. "	744,000	1: 250	Diarrhoe		649,000	1: 25
12 T. "	614,000	1: 50			475,000	1: 25
14 T. "	640,000	1: 50			487,000	1: 25
16 T. "	551,000					

Bei beiden Fällen bemerkte man keine eigene Schwankung der roten Blutkörperchen. Die Leukozyten nahmen aber direkt nach der Injektion plötzlich ab, ohne von der eingeführten Menge des Antigens abhängig zu sein, aber bald kehrten sie zur Norm zurück, und vom nächsten Tage an schwankten sie bei Injektion kleiner Menge in den physiologischen Grenzen, bei grosser Menge blieben sie etwa 2 Wochen lang im Zustand der leichten Leukozytose. Die Blutplättchen zeigten binnen 6 Stunden nach der Injektion keine Verminderung, es war sogar eine leichte Vermehrung zu bemerken, welche bei kleiner Menge Antigen 1 oder 2 Tage lang, bei grosser Menge ca 2 Wochen lang dauerte. An der Titersteigerung des Präzipitins konnte man keine besondere Beziehung zu der Plättchenschwankung finden. In der folgenden Kurve ist dieses Verhältnis klar gezeigt

worden.

Fig. 2.



Auf Grund oben erwähnter Tatsache kann man leicht vermuten, dass durch parenterale Einverleibung des Serum- oder Eiereiweisses die Plättchen nicht zu Grunde gehen, sondern nur ihre Neubildung befördert wird. Indessen hat folgender Schluss viel Wahrscheinlichkeit für sich: die Plättchen vermindern sich nicht durch das Serum oder die Eiklar, weil sie von diesen Stoffen mehr hinsichtlich des Angebotes (der Neubildung) als hinsichtlich der Nachfrage (der Zersetzung) gefördert würden. Zur Bekräftigung dieses Gedankens waren mir einige weitere Experimente nötig; die Entmilzungsversuche direkt vor und 1 Tag nach der Injektion der artfremden Eiweisslösungen.

Tabelle XVIII.

Der Einfluss der Seruminjektion direkt nach der Splenektomie
auf die Plättchenzahl des Kaninchens.

Tiernummer		117.	118.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1920 g	♂ 1900 g
Splenektomie u. Injektion von		Meerschweinchenserum 1.0 cc	Ziegen Serum 1.0 cc
Plättchenzahl	Vor d. Eingriffe	649,000	622,000
	5 Min. nach d. Eingr.	650,000	616,000
	1 St. "	633,000	639,000
	3 St. "	711,000	809,000
	5 St. "	818,000	615,000
	7 St. "	772,000	603,000
	24 St. "	656,000	443,000

Die Plättchenschwankung infolge Einspritzens von Meerschweinchen- oder Ziegen Serum direkt nach der Splenektomie zeigte keinen Unterschied von dem Resultat des

Injektionsversuchs bei normalen Kaninchen. Ich konnte eine so deutliche Thrombozytose, wie beim Coli-injektionsversuch, nie bemerken.

Tabelle XIX.
Der Einfluss der Splenektomie 1 Tag nach der Seruminjektion
auf die Plättchenzahl.

Tiernummer		119.	120.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1800 g	♂ 1900 g
Inj. von		Ziegenserum 1.0 cc	Meerschweinchenserum 1.0 cc
Splenektomie		24 St. nach d. Inj.	23 St. nach d. Inj.
Plättchenzahl	vor d. Inj.	436,000	579,000
	direkt vor d. Splenektomie	530,000	682,000
	1 St. nach d. Op.	545,000	638,000
	3 St. "	520,000	682,000
	5 St. "	541,000	648,000
	7 St. "	438,000	636,000
	24 St. "	607,000	496,000

Auf die Plättchenzahl hatte die am Tage nach der Einspritzung des Serumeiweisses ausgeführte Splenektomie ganz und gar keinen Einfluss, während man beim Coli-injektionsversuche einen deutlichen Einfluss bemerkte.

Ich konnte nun die Tatsache konstatieren, dass bei Einspritzung des artfremden Eiweisses die Blutplättchen nicht verbraucht wurden, während einerseits ihre Neubildung leicht gesteigert wurde.

7. Der Einfluss der Injektion von artfremden Blutkörperchen auf die Plättchenzahl.

Degkwitz behauptet, dass auch bei Hämolysinbildung die Plättchenreaktion gleich der bei Antitoxinbildung ist. Da ich im vorigen Versuche konstatiert habe, dass die Plättchenschwankung zu der Präzipitinbildung in keiner Beziehung gestanden hat, ist es für mich eine selbstverständliche Pflicht, die Beziehung zwischen Blutplättchen und Hämolysinbildung zu untersuchen.

3 Kaninchen wurden 10.0% Hammel- und Ziegenblutkörperchen, je 3.0 cc, intravenös injiziert und die Plättchenreaktion wurde mit der Hämolysinbildung verglichen.

Die Hämolysinprobe wurde, wie folgt, ausgeführt: man mischte je 0.5 cc inaktivierte und in verschiedenen Reihen verdünnte Antisera, 5.0% entsprechende Blutkörperchenemulsion und 10.0% Meerschwein-

chenserum (Komplement). Nachdem dieses hämolytisches System 1 Stunde lang in den Brutofen gelegt wurde, betrachtete man den Grad der Hämolyse. Als Hämolysintiter wurde die kleinste Menge des vollständig hämolysierten Antiserums bezeichnet.

Tabelle XX.

Die Plättchenschwankung und die Hämolysinproduktion nach der Injektion der Blutkörperchen bei normalen Kaninchen.

Tiernummer	92.		96.		97.	
Geschlecht u. Körpergewicht	♂ 2000 g		♂ 2500 g		♂ 1950 g	
Injektion von	10.0% Hammelblut 3.0 cc		10.0% Ziegenblut 3.0 cc		10.0% Ziegenblut 3.0 cc	
	Plättchen	Hämolysin	Plättchen	Hämolysin	Plättchen	Hämolysin
Normalwert	747,000	0.1	617,000	0.2	567,000	0.2
5 Min. nach d. Injektion	324,000		532,000		203,000	
1 St. "	689,000		796,000		555,000	
3 St. "	619,000		981,000		794,000	
6 St. "	585,000		998,000		562,000	
1 Tag "	976,000	0.06	777,000	0.2	608,000	0.2
2 T. "	722,000	0.06	674,000	0.2	467,000	0.2
3 T. "	760,000	0.06	818,000	0.2	511,000	0.2
4 T. "	692,000	0.01	859,000	0.01	561,000	0.01
5 T. "	729,000	0.002	650,000	0.002	587,000	0.002
6 T. "			632,000	0.002	566,000	0.002
7 T. "	735,000	0.002	610,000	0.002	556,000	0.002
8 T. "	746,000	0.002	617,000	0.002	581,000	0.002

Aus obiger Tabelle sieht man, dass bei Einspritzung der Blutkörperchen dieses Grades die Schwankung der Plättchenzahl ganz analog derjenigen bei Seruminjektion ist. Aber man sieht eine plötzliche Plättchenabnahme unmittelbar nach der Einspritzung der Blutkörperchen. Die Leukozytenzahl verhält sich auch ebenso wie die Plättchenschwankung, d. i. ein plötzlicher Sturz direkt nach der Injektion, sofortige Erholung und weiter Leukozytose. Die hämolytische Kraft des Serums beginnt am 4. Tage sich zu steigern und erreicht am 5. Tage den höchsten Punkt; sie hat auch wie bei Präzipitin nichts mit der Plättchenschwankung zu tun. Die Fig. 3. bezeichnet ihren Verlauf mit der Kurve.

Auch in diesem Versuche habe ich nicht vergessen, die Beteiligung der Milzfunktion an den Blutplättchen bei Injektion der Blutkörperchen zu prüfen.

Fig. 3.

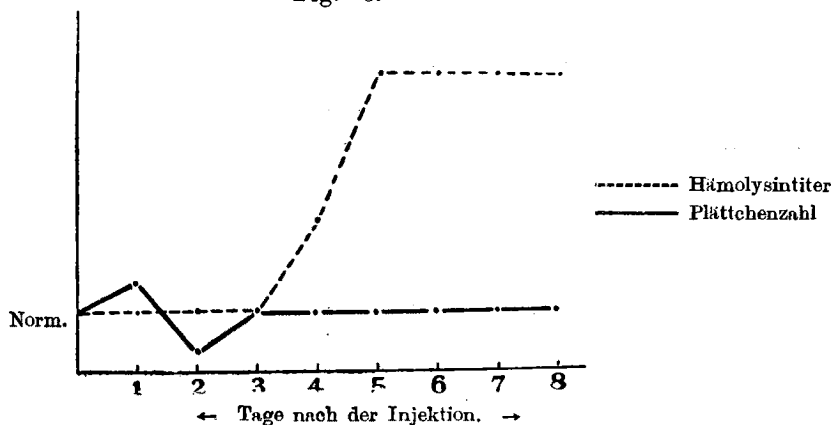


Tabelle XXI.

Der Einfluss der Blutkörpercheninjektion direkt nach
der Splenektomie auf die Plättchenzahl.

Tiernummer		121.	122.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 1800 g	♂ 1830 g
Splenektomie u. Inj. von		10.0% Ziegenblut 3.0 cc	10.0% Hummelblut 3.0 cc
Plättchenzahl	Vor dem Eingriffe	545,000	473,000
	5 Min. nach d. Eingr.	132,000	219,000
	1 St. "	522,000	610,000
	3 St. "	584,000	684,000
	5 St. "	487,000	430,000
	7 St. "	485,000	552,000
	24 St. "	417,000	607,000

Tabelle XXII.

Der Einfluss der Splenektomie 1 Tag nach der Injektion
der Blutkörperchen auf die Plättchenzahl.

Tiernummer		123.	124.
Geschlecht u. Körpergewicht		♂ 2000 g	♂ 1900 g
Eingriffe		29/VI Inj. von 10.0% Hummelblut 30/VI Splenektomie	30/VI Inj. von 10.0% Ziegenblut 1/VII Splenektomie
Plättchenzahl	vor d. Inj.	459,000	438,000
	vor d. Op.	571,000	482,000
	1 St. nach d. Splenektomie	544,000	486,000
	3 St. "	554,000	481,000
	5 St. "	551,000	477,000
	7 St. "	521,000	432,000
	24 St. "	491,000	510,000

Das Ergebnis ist gleich dem bei den Seruminjektionsversuchen. Man bemerkt keinen Einfluss der Splenektomie auf die Plättchenschwankung bei Blutkörpercheninjektion.

Durch diesen Versuch wurde bewiesen, dass es sich bei Blutkörpercheninjektion um keinen Plättchenuntergang in der Milz handelt.

Diskussion.

Auf Grund der bisher geschilderten Ergebnisse kann ich hier über die immunologische Bedeutung des Blutplättchens mein Urteil abgeben.

Die Stoffe, über die ich zur Applikation verfügen konnte, besaßen alle die antigene Eigenschaft; *Bact. coli*, Eiklar, Blutserum und Blutkörperchen sind nämlich alle Eiweisskörper, der durch parenterale Einverleibung den entsprechenden Antikörper erzeugen kann. Aber hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaft stehen sie nicht immer auf einer Linie. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ihre verschiedenen Eigenschaften verschiedene charakteristische Resultate ergeben haben. Ich muss also die Plättchenreaktion auf die Antigenapplikation von dem Gesichtspunkt aus beurteilen, welcher die biologischen Eigenschaften des Antigens berücksichtigt. Es scheint mir sogar die Plättchenreaktion kurze Zeit nach der Antigenapplikation aus anderer Genese zu stammen, als die Reaktion nach mehreren Stunden.

1) Die Plättchenreaktion direkt nach der Antigenapplikation ist je nach der Eigenschaft des Antigens ganz verschieden. Die Injektion des Antigens, dessen Toxität sehr stark ist, wie es bei Bakterieneiweiss der Fall ist, ruft immer eine plötzliche Verminderung der Plättchenzahl hervor, sobald es in den Blutstrom hineingeht; aber nach einiger Zeit erscheint eine Neigung zur Zunahme, die sich allerdings bald wieder für Verminderung entscheidet. Bei Injektion des artfremden Blutserums, das nicht so stark toxisch ist, kann man gar keine Plättchenabnahme bemerken, die Plättchenzahl nimmt sogar immer weiter zu. Ein plötzlicher Plättchensturz tritt jedoch infolge von Injektion der artfremden Blutkörperchen ein, die hinsichtlich der Toxität nicht so stark sind, während sie hinsichtlich der physikalischen Eigenschaft ganz anderes sind als das Blutserum. In welchem Momente soll dann das Wesen solch eigentümlicher Plättchenreaktion, hervorgerufen durch verschiedenen Antigencharakter, gesucht werden?

Nach Seeliger & Gorke²⁶⁾ treten die Erschlaffung des venösen Gefässsystems und die Erniedrigung des Blutdrucks durch die Injektion des Wittepeptons auf, damit die allgemeine venöse Hyperämie resultiert wird. Diese Erschlaffungshyperämie des Venensystems und die Abschwächung der Herzkontraktion rufen eine Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes hervor, als dessen Folge die Stagnation des Blutes in der Milz, dem Knochenmark, der Leber, den Mesenterialdrüsen und in der Lunge erscheint. Bei dieser Stagnation sammeln und verkrampfen sich die Blutplättchen

sehr reichlich, was die Thrombopenie im peripheren Gefäße resultiert. Seeliger & Gorke erkennen die Goldscheider'sche Verschiebungsleukopenie an, nachdem sie über die Leukozytenreaktion bei Peptonvergiftung Untersuchungen angestellt haben.

Meine Experimente mittels Coli-injektion, in denen die Leukozytenschwankung mit den früheren Angaben übereinstimmt, zwingen mich zur Anerkennung der Verschiebungsleukopenie, aber ob der Plättchensturz kurz nach der Coli-injektion auch durch dasselbe Moment begründet ist, darüber kann ich jetzt noch nichts Sicheres sagen. Doch scheint mir die Sache ziemlich klar zu werden, wenn ich an die Tatsache denke, dass sich die Plättchenzahl kurz nach der Injektion immer vermindert, da das eingespritzte Antigen korpuskulärer Natur ist, ohne Rücksicht auf die Bedingungen der Versuchstiere, d. i. ohne Auswahl der Kaninchen, ob sie normal oder vorher mit demselben Antigen immunisiert worden sind. Nur bei den Tuschekaninchen liegt die Sache anders; die Blutplättchen des Kaninchens, dessen R. E. S. mit Tuschelösung blockiert ist, vermindern sich nicht durch Injektion der geformten Antigene. Aus dieser Tatsache kann man leicht ersehen, dass zwischen der Funktion des R. E. S. und dem Plättchensturz irgend eine wichtige Beziehung besteht.

Dass das Wesen der Thrombopenie bei der Antigendarreichung keineswegs gleich dem der dabei entstehenden Leukopenie ist, kann man auch leicht erkennen, wenn man die Verminderungsweise der Thrombozyten mit der der Leukozyten vergleicht; die Leukopenie tritt sofort nach der Injektion auf, ohne Rücksicht auf die Injektionsweise, die Thrombopenie aber tritt sofort nur bei der intravenösen Antigeninjektion auf, und bei der subkutanen Injektion dauert es über 30 Minuten bis zum Erscheinen der Thrombopenie; die Entwicklung der Leukopenie ist sehr langsam, während die Thrombopenie ganz plötzlich und stürmisch auftritt. Wenn es sich auch in der Thrombopenie um die Verschiebung handelt, soll doch das Moment der Verschiebung nie dasselbe wie in der Leukozytose sein. Kürzlich wurde die Beziehung zwischen vegetativem Nervensystem und der Verteilung der Leukozyten im Blutstrom bestritten. Ob es auch zwischen den Thrombozyten und dem vegetativen Nervensystem irgend eine Beziehung gibt oder nicht, das wird ein neues Thema in die Plättchenfrage hineinbringen.

Meiner Ansicht nach wären für das Auftreten der Thrombopenie zwei Eigenschaften der Antigene als Vorbedingung nötig, als erste möchte ich die Körperlichkeit des Antigens nennen. Wie seit Bizzozero³⁴⁾ und Hayem³⁵⁾ als Characteristicum angegeben wird und wie auch neulich von Govaerts³⁶⁾ und Roskam³⁷⁾ ihr Wesen erklärt wurde, kleben die Blutplättchen am Fremdkörper im Blutstrom fest. Sie müssen also an den korpuskulären Antigenen anhaften, sobald die Antigene in den Blutstrom eingeführt werden, und deswegen würde sich ihre Anzahl im peripheren Blutstrom vermindern. Die obige Annahme erscheint möglich, wenn man daran erinnert, dass das kolloidale Antigen keine Thrombopenie hervorrufen konnte, während durch ganz indifferente Tuschelösung eine bedeutende Verminderung der Plättchen aufgetreten ist.

Suguro's Angabe³⁸⁾ entspricht meiner Annahme; er sah beim Phagozytosenversuch zahlreiche Blutplättchenklümpchen, die in ihrem Zentrum ein oder einige Streptokokken enthielten und sich mit der Zeit allmählich verminderten.

Die zweite Vorbedingung, die sich auf die Thrombopenie bezieht, wäre die Toxität des Antigens. Durch die Wirkung der Toxität gewissen Grades würde eine Veränderung in das venöse Gefäßsystem gebracht, damit die Verschiebungsthrombopenie zunächst eintrete. Für solche Vermutung spricht das Ergebnis, dass die Plättchen sich infolge der Injektion des bakteriellen Antigens von kleiner Menge nicht vermindern, während sie auch bei Blutserum von grosser Menge nicht abnehmen. Ich stimme da der Hypothese bei, dass die toxische Wirkung der Antigene nicht nur in dem Hervorrufen der Verschiebungsthrombopenie besteht, sondern dass sie auch den Plättchenuntergang bestimmt, einer Hypothese im Sinne der immunologischen Bedeutung. Diese Hypothese soll auf Grund der Tatsache, dass die durch Coli-injektion verminderten Plättchen mit der Zeit zur Zunahme neigten, aber bald wieder zur Verminderung übergangen, aufgestellt werden.

Kurz gefasst, die Thrombopenie wird sehr hochgradig auftreten, wenn das Antigen stark toxisch und gleichzeitig körperlich ist; aber die Blutplättchen vermindern sich nicht, wenn das Antigen kolloidal und nicht toxisch ist, sondern nehmen immer zu. Zu starke Toxität verursacht jedoch nicht nur die Verschiebung und Zersetzung, sondern greift auch die Mutterzellen an, und die Neubildung der Plättchen kann verhindert werden.

2) In den Befunden ist auffällig, dass 24 Stunden nach der Antigeninjektion die Plättchenreaktion auf Coli-injektion ganz verschieden ist von der auf Serum- oder Blutkörpercheninjektion. Auf Coli-injektion reagieren die Blutplättchen mit Abnahme in einigen Tagen und mit Thrombozytose nach einigen Tagen. Nach der Serum- oder Blutkörpercheninjektion zeigen die Plättchen dagegen eine leichte Vermehrung von Anfang an. Der Unterschied zwischen beiden Fällen soll hauptsächlich von der Toxität des Antigens abhängen. Die Degkwitz'sche Angabe, dass die Plättchenreaktion auf Blutserum- und Blutkörpercheninjektion, soweit sie die antigene Eigenschaft besitzen, gleich der Reaktion auf Toxininjektion ist, weil die Injektion des primär ungiftigen artfremden Eiweisses auch eine Art der Infektion ist, konnte ich nicht bestätigen. In meinen Experimenten spielt die Toxität eine wichtige Rolle als Plättchenregulator. Demnach kann die Thrombozytose durch das primär giftige Bakterieneiweiss trotz der gesteigerten Plättchenbildung kurz nach der Injektion nicht eintreten, weil ja der Plättchenuntergang vor sich geht. Das Auftreten der Thrombozytose ist das Zeichen für's Aufhören des Plättchenunterganges. Gestützt auf das Resultat, dass das Aufhören des Plättchenunterganges mit der Bildung des Antitoxins eine Korrelation hat, kann man als wahr annehmen, dass sich die Plättchen an dem Kampf des Organismus gegen die Infektion mit ihrer Zersetzung beteiligen. Durch primär ungiftiges Serum- oder Eiereiweiss

ist kein Plättchenuntergang für den Organismus bedingt.

Man könnte jedoch gegen meine obige Annahme einen Einwand erheben, wenn man an die schon früher bestätigte Tatsache erinnert, dass die Milz bei der Produktion des Antikörpers, besonders des Agglutinins, eine wichtige Rolle spielt. Der Untergang der Blutplättchen bei der Agglutininbildung mag also nur eine Nebenerscheinung der Hyperfunktion der Milz sein. Hier kann man aber sehr leicht den Gegenbeweis führen, wenn man auf das Resultat meines 7. Experimentes blickt, dass selbst bei der Hämolysebildung, wo die Milzfunktion gesteigert ist, was von London³⁹⁾, Takahata & Iwai⁴⁰⁾, Kameoka⁴¹⁾, Hecton⁴²⁾, Castellani⁴³⁾, Seto⁴⁴⁾, Motohashi⁴⁵⁾, Weiss & Stein⁴⁶⁾, Watanabe⁴⁷⁾, und Omura⁴⁸⁾, bestätigt wurde, kein Plättchenuntergang nachgewiesen werden konnte. Ausserdem widerlegt den Einwand der Befund, dass die Plättchenschwankung zu der Hämolyse- oder Präzipitinbildung in keiner Beziehung steht, während sie auf die Bakterienagglutininbildung sich sehr innig bezieht.

Man kann auch aus der Tatsache, dass sich die Plättchen des mit *Bact. coli* injizierten Kaninchens durch Splenektomie prompt vermehrt haben, während bei normalem Kaninchen die Splenektomie keinen sofortigen Einfluss auf sie ausgeübt hat, folgendem Schluss kommen: die Vermutung, dass die durch Infektion zur Hyperfunktion gebrachte Milz die Plättchenneubildung unterdrückt, muss vielleicht negiert werden, weil die normale Funktion der Milz der Plättchenbildung nie hemmend ist, was ich nicht nur in der vorigen Mitteilung angegeben hatte, sondern auch in diesem Versuch durch Entmilzung konstatiert habe (sich Tabelle X.).

Zusammenfassung.

1) Die Blutplättchen bei Kaninchen vermindern sich einige Tage lang durch Injektion von *Bact. coli*, dann tritt die auffällige Thrombozytose auf, die nach einigen Tagen zur Norm zurückkehrt.

2) Die Blutplättchen bei Kaninchen vermehren sich von Anfang an durch Injektion von Blutserum oder Blutkörperchen, bei der Injektion der letzteren geht allerdings eine vorübergehende Verminderung direkt nach der Injektion vorher. Die Vermehrung dauert einige Tage bis eine Woche, sie ist aber weniger hochgradig als bei der Injektion von *Bact. coli*.

3) Die Plättchenreaktion auf Coli-injektion steht zu der Coliagglutininbildung in inniger Beziehung, während sie bei der Injektion des Blutserums oder der Blutkörperchen keine Korrelation mit Präzipitin- oder Hämolysebildung aufweist.

4) Die Plättchenzahl bei Kaninchen, die vorher entmilzt oder blockiert werden, vermehrt sich kurz nach der Coli-injektion, aber bei Blutserum- oder Blutkörpercheninjektion kann man kaum einen Einfluss der Splenektomie bemerken. Auch die Splenek-

tomie, die am Tage nach der Injektion ausgeführt wird, vermehrt die Plättchen bei Coli-injektion sofort, bei Serum- oder Blutkörpercheninjektion aber übt sie keinen Einfluss aus.

5) Die Plättchen des Kaninchens, bei dem die Agglutinine völlig produziert worden sind, reagieren nicht mehr auf die Injektion der Coliemulsion.

6) Aus obigen Ergebnissen könnte man schliessen, dass sich die Blutplättchen bei Kaninchen durch Coli-injektion im Sinne der antitoxischen Wirkung in der Milz oder irgend einem R. E. S. zersetzen, aber bei allgemeinem Immunisierungsmechanismus gar keine Bedeutung haben.

7) Die Plättchenreaktion auf das Eindringen des Fremdkörpers hängt von der Toxität und der physikalischen Eigenschaft ab. Die primär toxischen oder die geformten Fremdkörper vermindern die Plättchenzahl, aber die ungiftigen und kolloidalen Fremdkörper üben keinen Einfluss aus. Die Verminderung der Plättchenzahl ist also am stärksten bei Anwendung der toxischen und geformten Antigene, was vielleicht durch die gleichzeitige Verschiebung und Zersetzung begründet wurde.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. M. Ogata zu danken, der mich bei dieser Arbeit immer in liebenswürdiger Weise genügend angeleitet hat.

Literaturverzeichnis.

- 1) Affanasiew, Deut. Arch. f. klin. Med. 1884. 2) Pizzini, cit. nach Port & Akiyama (10).
- 3) Laptschinsky, Zeitschr. f. med. Wissenschaft 1874. 4) Halla, Zeitschr. f. Heilkunde 1883.
- 5) v. Emden, Fortschr. d. Med. 1893. 6) Determann, Deut. Arch. f. klin. Med. 1893. 7) Riess, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 190, 1904. 8) Hayem, cit. nach Stahl (12). 9) Wright & Kinnicut, cit. nach Kawamura (13).
- 10) Port & Akiyama, Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. 106, 1912. 11) Aynaud, cit. nach Bernhardt (23). 12) Stahl, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, 1923.
- 13) Kawamura, Naikagaku-zasshi Bd. 22, Nr. 2 & 3. 14) Tokuda, Tohoku Igakuzasshi Bd. 8.
- 15) Reimann, Journ. of experim. med. vol. 40, No. 4, 1924. 16) Beck, Monatschr. f. Kinderheilkunde Bd. 29, Heft 6, 1925. 17) Tschistowitsch, Fol. haematol. 1907, S. 295. 18) Sawtschenko-Matzenko, Fol. serol. 1908 (cit. nach Werbitzki).
- 19) Gruber & Futaki, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 249. 20) Barrean, Arch. f. Hygiene Bd. 70, S. 331, 1909. 21) Werbitzki, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 68, 1911. 22) Ottlenghi, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 17. 23) Bernhardt, Ziegler's Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 55, S. 35, 1913. 24) Katsunuma, cit. nach Hamaguchi (Tokio-igakkaizasshi Bd. 39.). 25) Duke, Amer. med. assoc. Vol. 65, p. 1600, 1915.
- 26) Scelger & Gorke, Zeitschr. f. experim. Med. Bd. 24, S. 322, 1921. 27) Degkwitz, Fol. haematol. Bd. 25, H. 3, S. 153, 1920. 28) Ishida, Igaku-chuwosasshi Bd. 24, Nr. 15, 1927. 29) Flössner, Zeitschr. f. Biol. Bd. 77, S. 113, 1923. 30) Nagasaki, Chiba-igakkaizasshi Bd. 5, Nr. 4, 1927. 31) Tachigara & Miura, Mitteilungen aus d. med. Fakult. d. kaiserl. Universität zu Tokio Bd. VII, S. 271, 1915.
- 32) Otsuka, Okayama-igakkaizasshi Jg. 39, Nr. 7, 1927. 33) Boshamer, cit. nach Hoffmann (Deut.

med. Wochenschr. 1926.) 34) Bizzozzero, cit. nach Frank (Krankheiten d. Blutes u. d. blutbild. Organe II Bd. 1925.) 35) Hayem, do. 36) Govnerts, do. 37) Roskam, do. 38) Suguro, Tokio-igakkaizasshi Bd. 38, S. 208. 39) London, Arch. f. biol. Wissenschaft 1901. 40) Takahata & Iwai, Tokio-igakkaizasshi Nr. 2132. 41) Kameoka, Nisshin-igaku 1927. 42) Hecton, Journ. of inf. dis. 1920. 43) Castellani, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1901. 44) Seto, cit. nach Watanabe (47). 45) Motohashi, do. 46) Weiss & Stein, Wien. klin. Wochenschr. 1922. Nr. 6. 47) Watanabe, Tokio-igakkaizasshi Bd. 40. 48) Omura, do.

内 容 大 意

血小板ニ關スル實驗的研究 (第2回報告)

血小板ノ免疫學の意義ニ就テ

岡山醫科大學衛生學教室 (主任緒方教授)

醫學士 大塚 珍 三

血小板ノ生物學の機能ノ中免疫學の意義ニ就テノ檢索ハ Tchistowitsch (1907) 以來カナリ多ク行ハレ之ニ關スル假説、實驗ハ殊ニ近來佛蘭西醫學界ニ於テ旺盛ナルヲ見ル。著者ハ家兎血小板ニ就キテソノ大腸菌注入時ニ於ケル態度、更ニ一般免疫機轉ニ際シテノ血小板反應ヲ専ラ數量の觀察ヲ以テ檢索シテ述ノ如キ成績推論ニ到達セリ。

1) 家兎ニ大腸菌浮游液ヲ注射スル時ハ數日間ノ潜伏期 (此期間ニ於テハ注射前ト同様乃至減少) ヲ經テ血小板增多症ヲ現出ス此血小板增多ハ數日ニシテ止ム。

2) 上記血小板增多ノ現出スル時期ハ常ニ大腸菌凝集素發生ノ時期ト密接ナル關係ニアリ。

3) 豫メ脾臟ヲ剔出シ又ハ墨汁ヲ數回注射セル家兎ニ大腸菌ヲ注射スル時ハ血小板ハ注射後短時間内ニ增多ヲ來ス。又上記潜伏期ニ於テ脾臟ヲ剔出スル時ニモ剔出後間モナク血小板增多ヲ起ス。

4) 以上ノ事實ニヨリ家兎血小板ハ大腸菌注入後短時間内ニ新生亢進スレドモ脾臟ソノ他網狀織内被細胞組織ノ何レカニ於テ血小板ノ破壊亢進ガ起ル爲メニ增多ヲ現出シ得ズ、而シテソノ增多現出ノ時期ハ大腸菌ニ對スル凝集素產出後ナルコトヨリ見レバ前記血小板破壊亢進ハ抗毒の意義ヲ有スルモノナルコトヲ推定シ得ベシ。

5) サレバ既ニ凝集素產生セラレタル家兎ニ大腸菌ノ再注射ヲ行フトモ第1回注射ニ於ケルガ如キ血小板反應ヲ見ルコト能ハズ。

6) 家兎ニ異種血清、卵白、異種血球ヲ注射スルニ血球ニ於テ注射直後一時的減少ヲ起ス外少シモ減少セズ初メヨリ増加ス。

7) ソノ沈降素及ビ溶血素產生トノ關係ハ全然之ヲ認ムルコト能ハズ。

8) 脾剔出家兎ニ血清血球等ノ注射ヲ行フモソノ血小板反應ハ有脾正常家兎ニ於ケルモノト異ル所ナシ。即チ之等抗原ノ注射ニ當リテハ脾臟ニ於ケル血小板破壊ヲ認ムル能ハズ。

9) 之ニヨリテ見レバ家兎血小板ハ細菌感染ニ對シテハ破壊ニヨル一種ノ免疫の意義ヲ有スト雖モ沈降素產生、溶血素產生ニ於テハ何等關與スルモノニ非ズト云フヲ得ベシ。

10) 諸種抗原注射直後ニ於ケル血小板反應ハ該抗原ノ物理的竝ニ生物學の性状ニヨリテ左右セラル。球形ニシテ原發の毒力強キ抗原ハ血小板本來ノ性質タル粘着凝集性ト血管系統異常ニ因スル分布異常トニヨリテ強度ノ減少ヲ來セドモ膠質ニシテ原發の無毒ナル抗原ハ何等ノ影響ヲモ與ヘザルモノナリ。