Beiträge zum Studium der Lymphe.

I. Mitteilung.

Vergleichende Untersuchung vom Antikörpergehalt des Blutes und der Lymphe und seine Beeinflussung durch verschiedene Lymphagogaarten.

Von

Shungo Osato.

(大 里 俊 吾)

• (Aus T. Kumagai's medizinischer Klinik der Tohoku
Universität zu Sendai.)

Über die Normal- resp. Immunantikörper der einzelnen Körpersäfte sowohl des Menschen wie der Tiere gibt es bisher schon ziemlich viele Berichte.¹⁻¹⁶⁾ Nach den umfangreichen Untersuchungen von Carlson und seinen Mitarbeitern²¹⁻²⁶⁾ sind die Antikörper der verschiedenen Körpersäfte in folgender Reihenfolge vorhanden: Serum, Lymphe vom Ductus thoracicus, Halslymphe, Perikardialflüssigkeit, Zerebrospinalflüssigkeit, Humor aqueus. Kobayashi¹¹⁾ hat auch ähnliche Untersuchungen bei aktiv-immunisierten Pferden ausgeführt.

Pagano,¹⁷⁾ Falloice,¹⁸⁾ Batelli¹⁹⁾ stellten jeder vergleichende Untersuchungen über das Hämolsin des Blut- und Lymphserums bei Hunden an und fanden, dass das Blutserum reicher an Hämolsin als das Lymphserum ist. Meltzer und Norris²⁰⁾ fanden die Lymphe des Ductus thoracicus vom Hund fast gleich stark bakterizid wie das Blutserum auf Typhusbazillen. Nach Carlson und seinen Schülern ist unter den verschiedenen Körpersäften vorwiegend das Blutserum am reichsten an Immunstoff. Sie haben aber ausnahmsweise einige Fälle gesehen, wo die Lymphe vom Ductus thoracicus gleich starke, sogar stärkere Antikörper als das Blutserum hatte. Bei meinen Versuchs-tieren, die mit Typhusbazillen resp. Hammel-Erythrozyten aktiv immunisiert waren, hatte ausnahmslos das Blutserum viel stärkere Immunstoffe als die Thoracicus-Lymphe, wie man in Tabelle I sieht.

Tabelle I.

Agglutinin

Versuchstier	Immunisierung	Datum des Versuches	Blutserum	Lympher
Nr. I. schwarz ♂ 11,25 kg	12. VIII. 1916. $\frac{1}{2}$ Agar Typh. B. (bei 60°C-30' getötet) i.v.	19. VIII. 1916	1: 2,500	1:1,000
Nr. II. fuchs ♀ 7,875 kg	7. X. 1916. $\frac{1}{2}$ Agar, 14. X. $\frac{1}{2}$ Agar, 23. X. $\frac{1}{2}$ Agar i.v.	1. XI. 1916	1:10,000	1:2,500
Nr. III. schwarz ♀ 14,25 kg	17. I. 1917. $\frac{1}{2}$ Agar, 24. I. $\frac{1}{2}$ Agar i.v.	1. II. 1917	1: 2,400	1:1,000
Nr. IV. schwarz ♂ 11,625 kg	3. VII. 1917. $\frac{1}{2}$ Agar, 10. VII. $\frac{1}{2}$ Agar, 18. VII. $\frac{1}{2}$ Agar, 24. VII. 2 Agar i.v.	2. VIII. 1917	1: 3,200	1: 800
Nr. V. schwarz ♂ 11,25 kg	3. VII. 1917. $\frac{1}{2}$ Agar, 18. VII. $\frac{1}{2}$ Agar i.v.	24. VII. 1917	1: 1,250	1: 800
Nr. VI. braunweiss ♀ 6 kg	16. II. 1918. 1 Agar i.p. 22. II. 2 Agar i.p. 26. II. 2 Agar i.v.	5. III. 1918	1: 300 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁵	1: 300 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ³
Nr. VII. grau ♂ 8,25 kg	16. VI. 1919. $\frac{2}{3}$ Agar i.p. 28. VI. $\frac{1}{2}$ Agar, 5. VII. $\frac{1}{2}$ Agar i.v.	11. VII. 1919	1: 1,500	1:1,000
Nr. VIII. braun ♂ 15 kg	23. VI. 1919. 1 Agar i.p. 28. VI. $\frac{2}{3}$ Agar i.p. 3. VII. $\frac{2}{3}$ Agar i.v.	11. VII. 1919	1: 1,500	1:1,000
Nr. IX. grau ♀ 13,125 kg	15. VII. 1919. 1 Agar i.p. 21. VII. 1. $\frac{1}{2}$ Agar. 26. VII. 1 Agar i.v.	2. VIII. 1919	1: 800	1: 600
Nr. X. braunweiss ♂ 7,5 kg	17. XI. 1919. $\frac{2}{3}$ Agar i.v. 24. XI. $\frac{1}{2}$ Agar i.v.	2. XII. 1919	1: 100 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁹	1: 100 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁶
Nr. XI. schwarz ♀ 7,5 kg	2. XI. 1919. $\frac{1}{2}$ Agar, 10. XI. $\frac{1}{2}$ Agar i.v.	17. XI. 1919	1: 300 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁸	1: 300 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁶

Hämolyisin

Nr. I. braun ♀ 10,5 kg	25. IX. 1919. Hammel-Erythrozyten 1 cem i.v., 1. X. 2 cem i.v.	14. X. 1919	1: 30 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁶	1: 30 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ³
Nr. II. braunweiss ♂ 7,5 kg	11. X. " " 1 cem i.v., 16. X. 1 cem i.v.	23. X. 1919	1: 30 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ¹¹	1: 30 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁶
Nr. III. schwarz ♀ 7,5 kg	21. X. " " 1 cem i.v., 29. X. 1,5 cem i.v.	5. XI. 1919	1: 40 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ³	1: 40
Nr. IV. braunweiss ♂ 15 kg	29. X. " " 2 cem i.v., 3. XI. 2 cem i.v.	10. XI. 1919	1: 300 $\times$ ($\frac{3}{2}$) ⁷	1: 300 $\times$ $\frac{3}{2}$

Braude und Carlson²¹⁾ studierten den Einfluss der verschiedenen Lymphagoga auf das Bakterioagglutinin der Hals- und Thoracicuslymphe. Hughes und Carlson²²⁾ untersuchten die Wirkung der Lymphagoga auf das Hämolsin der Lymphe vom Ductus thoracicus und des Blutes. Bevor ich Carlson's Versuche näher bespreche, möchte ich über meine Versuche berichten.

Methodisches: Meine Versuche betreffen alle aktiv-immunisierte Hunde mit Typhusbazillen und Hammel-Erythrozyten. Zur Immunisierung der Tiere injizierte ich, wie in Tabelle I übersichtlich angegeben, $\frac{1}{2}$ –1 Schrägagarkultur von Typhusbazillen—bei 60°–65°C 30 Minuten lang erwärmt—resp. 2–3 ccm von 3–4 mal gewaschenen Hammel-Erythrozyten mit Intervallen von 5–7 Tagen, meist intravenös. Am 8.–11. Tage nach der letzten Injektion wurde der Versuch ausgeführt. Vor jedem Versuche hatte das Tier 48 Stunden lang gefastet.

Nach Heidenhain wurde die direkte Kanüle in den Ductus thoracicus eingelegt und die ausfliessende Lymphe in einer Serie von sterilen Probegläschen aufgefangen, deren Menge nachher möglichst genau gemessen wurde. Während des Versuchs wurden hintereinander mehrere Blutproben entnommen, um eine möglichst parallele Untersuchung des Blutes und der Lymphe auszuführen. Das von selbst heraustretende Blutserum und das mit Glasstäbchen vom Gerinnsel herausgepresste und gut zentrifugierte Lymphserum wurden benutzt. Das Blut und die Lymphe, entnommen nach der Injektion von Lymphagoga I. Ordnung, wobei sehr häufig das Gerinnen ausblieb, wurden einfach zentrifugiert und das darüber stehende Plasma geprüft.

Zur Bestimmung des Bakterioagglutinins wurde das Blut- resp. Lymphserum auf eine Reihe von Probegläschen in fallenden Dosen oder in fortlaufender Verdünnung in einem bestimmten Verhältnis verteilt. Das ganze Volum jedes Gläschens wurde mit physiol. NaCl-Lösung auf 1 ccm ergänzt und je ein Tropfen einer Typhusbazillenaufschwemmung—eine 17–24 stündige Schrägagarkultur wurde in 2 ccm physiol. NaCl-Lösung aufgeschwemmt—hinzugefügt. Die Proben standen 2 Stunden bei 37°C, und dann wurde die Grenze der Agglutination notiert. Die quantitative Bestimmung des Hämolytins geschah wie folgt: Die zu untersuchenden Materialien wurden 30' bei 56°C erwärmt zum Zwecke der Vernichtung des in ihr enthaltenen Komplementes, dann wie beim Bakterioagglutinin fortlaufend verdünnt. Jeder Probe wurde 0,5 ccm 5 % Aufschwemmung von Hammel-Erythrozyten (4 mal gewaschen) und 0,5 ccm 10 % frisches Meer-schweinchenserum hinzugefügt. Das ganze Volum jedes Gläschens wurde mit physiol. NaCl-Lösung auf 2,0 ccm gebracht. Nach zweistündigem Stehenlassen bei 37°C, während dessen die Probe 1–2 mal gut durchgeschüttelt wurde, bleibt die Probe bis zum folgenden Morgen im Eisschrank, um sich die ungelöst gebliebenen Blutzellen gut absetzen zu lassen. Sowohl die vollständige Hämolyse als auch die minimale Auflösung notiert. Alle diese Untersuchungen wurden natürlich unter möglichst sterilen Kautelen ausgeführt.

Die Trockensubstanz und die Asche wurden in der Weise bestimmt, dass man vom gut zentrifugierten Blut- resp. Lymphserum 1–2 ccm im Porzellantiegel wog, der in einem Trockenschrank von anfangs 80–90°C, von nachher über 110°C, über 24 Stunden lang getrocknet wurde. Nach Abkühlung im Exsiccator und genauer Wägung wurde der Tiegel in einen zweiten grossen Tiegel mit etwas Sand auf seinem Boden gelegt und auf

Tabelle II. a

29. X. 1919. Hund braun ♂ Hammel-Erythrozyten 2 ccm i.v.

3. XI. Ebenfalls 2 ccm i.v. 10. XI. Körp. Gew. 15 kg.

Unter Morphin-Äthernarkose Fistel an Ductus thoracicus hergestellt.

Zeit	Lymph- menge (ccm)	Menge pro 1' (ccm)	N.B.	Trocken- substanz (%)	Asche (%)
10h 25'—10h 35' (10') vorm.	6,3	0,63	Lymph I. Leicht blutig Serum klar.	4,65	0,78
10h 30'			Blut I.	8,42	0,65
10h 35'—10h 39' (4') "	5,2	1,30	Lymph II.		
10h 35'—10h 37'		60 ccm 10 % Pepton in V. jugul.			
10h 39'—10h 42' (3') "	11,0	3,66	Lymph III. Weniger blutig, ungerinnbar.		
10h 42'—10h 45½' (3½') "	13,0	3,71	Lymph IV.	6,48	0,76
10h 43'—10h 45'			Blut II. Ungerinnbar	7,88	0,72
10h 45½'—10h 49' (3½') "	9,2	2,67	Lymph V. Wieder ziem- lich blutig		
10h 49'—11h 01' (12') "	21,0	1,75	Lymph VI.		
11h 01'—11h 13' (12') "	14,0	1,17	Lymph VII.		
11h 13'—11h 21' (8') "	7,0	0,83	Lymph VIII.	6,05	0,73
11h 21'—11h 33' (12') "	9,0	0,75	Lymph IX.		
11h 33'—11h 45' (12') "	6,4	0,53	Lymph X.	5,86	0,70
11h 34'—11h 36'			Blut III. Nach langer Zeit geronnen	8,23	0,77
11h 45'—12h 34' (49') nachm.	20,0	0,41	Lymph XI.		
12h 34'—12h 45' (11') "	5,0	0,45	Lymph XII.	5,19	0,80
12h 36'—12h 40'			Blut IV.	8,11	0,77
12h 45'—1h 52' (1h 7') "	25,0	0,37	Lymph XIII. Gerinnbar- keit fast normal.		
1h 52'—2h 17' (25') "	5,0	0,20	Lymph XIV.	5,28	0,67
2h 06'—2h 08'			Blut V.	7,96	0,68

Fig. 1.

(Fig. 1).

Gesamt- N ($\frac{0}{100}$)	Hämolysin												
	300 fach	$300 \times \frac{1}{2}$	$300 \times (\frac{3}{2})^2$	$300 \times (\frac{3}{2})^3$	$300 \times (\frac{3}{2})^4$	$300 \times (\frac{3}{2})^5$	$300 \times (\frac{3}{2})^6$	$300 \times (\frac{3}{2})^7$	$300 \times (\frac{3}{2})^8$	$300 \times (\frac{3}{2})^9$	$300 \times (\frac{3}{2})^{10}$	$300 \times (\frac{3}{2})^{11}$	$300 \times (\frac{3}{2})^{12}$
4,64	kom.	fast kom.	++++	++++	+++	++	+	+	Spur	Spur	-	-	-
9,43	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kup.	+++	+++	++	+
7,56	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kup.	+++	+++	+++	++	+	Spur
8,90	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	+++	+++	++	++	Spur +
6,54	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	fast kom.	+++	+++	+++	+++	++	+	Spur
6,13	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kup.	+++	+++	+++	++	++	+	Spur
8,98	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kup.	+++	+++	+++	++
5,45	kom.	kom.	kom.	kom.	+++	+++	+++	++	++	+	Spur	Spur	--
8,77	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kup.	+++	+++	+++	+++	++
6,20	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kup.	+++	+++	+++	++	++	+	Spur
9,03	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kup.	+++	+++	+++	++

Erklärung der Fig. 1.

I. Verdünnungstiter d. Hämolysins.

II. Trockensubstanz in %.

III. Lymphmenge in ccm.

-----○-----○-----

Hämolysin der Lymphe.

-----●-----●-----

Trockensubstanz der Lymphe.

-----x-----x-----

Lymphmenge pro Minute in ccm.

Bei A 60 ccm 10 % Pepton in V. jugularis injiziert.

Tabelle II. b

11. X. 1919. Hund braun ♀ Hammel-Erythrozyten 1 ccm i.v.

16. X. Ebenfalls 1 ccm i.v. 23. X. Körp. Gew. 7,5 kg.

Unter Morphin-Äthernarkose operiert.

Zeit	Lymph- menge (ccm)	Menge pro 1' (ccm)	N. B.	Trocken- substanz (%)	Asche (%)
9h 32'—9h 50' (18')	4,6	0,26	Lympe I. Klar.	4,84	0,80
9h 35'			Blut I.	7,76	
9h 50'—9h 53' (3')	2,0	0,67	Lympe II.		
9h 50'—9h 53'	45 ccm	18 %	NaCl-Lösung in V. jugul.		
9h 53'—9h 57' (4')	5,8	1,45	Lympe III.	3,49	0,97
9h 57'—10h 00' (3')	7,0	2,33	Lympe IV.	5,94	
9h 59'			Blut II.	3,08	0,91
10h 00'—10h 05' (5')	7,7	1,54	Lympe V.		
10h 05'—10h 11' (6')	6,0	1,00	Lympe VI.		
10h 11'—10h 33' (22')	10,2	0,46	Lympe VII.		
10h 33'—10h 45' (12')	4,6	0,38	Lympe VIII.		
10h 45'—11h 15' (30')	6,5	0,22	Lympe IX.	3,54	0,87
10h 50'			Blut III.	7,10	
11h 15'—11h 40' (25')	6,0	0,24	Lympe X.		
11h 40'—12h 02' (22')	5,0	0,23	Lympe XI.	4,68	0,90
11h 50'			Blut IV.	7,53	
12h 02'—12h 08' (6')	2,5	0,42	Lympe XII.		
12h 03'—12h 04'			Hammel-Erythrozyten 1 ccm in 5 ccm NaCl-Lösung in V. jugul.		
12h 08'—12h 17' (9')	5,4	0,60	Lympe XIII. Ziemlich blutig.	5,79	0,89
12h 17'—12h 50' (33')	15,0	0,45	Lympe XIV.		
12h 50'—12h 22' (32')	5,5	0,17	Lympe XV. Stark blutig.	6,06	0,95

Fig. 2.

(Fig. 2).

Gesamt- N (°/oo)	Hämolysin												
	$30 \times \frac{1}{2}$ fläch	$30 \times \frac{2}{3}$	$30 \times \frac{3}{4}$	$30 \times \frac{4}{5}$	$30 \times \frac{5}{6}$	$30 \times \frac{6}{7}$	$30 \times \frac{7}{8}$	$30 \times \frac{8}{9}$	$30 \times \frac{9}{10}$	$30 \times \frac{10}{11}$	$30 \times \frac{11}{12}$	$30 \times \frac{12}{13}$	$30 \times \frac{13}{14}$
3,15	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kuppe	+++	++	+	+	+	/
7,67	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kuppe	+++
1,94	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	+++	+++	++	+	+	Spur	/
4,39	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kuppe	+++	+++
1,80	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	+++	++	++	+	Spur	Spur	/
2,49	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kuppe	+++	+++	++	+	+	Spur	/
6,44	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kuppe	+++
3,04	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kuppe	+++	++	/
6,84	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kom.	kuppe	+++	+++	+++
5,36										fast kom.			
4,21													

Erklärung der Fig. 2.

- I. Verdünnungstiter d. Hämolysins.
 II. Trockensubstanz in %.
 III. Lymphmenge in cem.
- o----- Hämolysin der Lymphe.
•..... Trockensubstanz der Lymphe.
 -----x----- Lymphmenge pro Minute in cem.
- Bei A 45 cem 18 % NaCl-Lösung in V. jugularis injiziert.

Tabelle II. c

17. XI. 1919 Hund braunweiss ♂, Typhusbazillen $\frac{1}{5}$ Agar (60°-30') i.v.24. XI. $\frac{1}{5}$ Agar i.v. 2. XII. Körp. Gew. 7,5 kg.

Unter Morphin-Äthernarkose operiert.

Zeit	Dauer	Lymph- menge (ccm)	Menge pro 1' (ccm)	N. B.	Trocken- substanz (%)	Asche (%)
11h 25'—11h 35' vorm.	10'	7,0	0,7	Lymph. I.	3,66	0,87
11h 32' "				Blut I.	7,83	0,87
11h 35'—11h 55' "	20'	10,2	0,51	Lymph. II.		
11h 55'—12h 05' nachm.	10'	5,2	0,52	Lymph. III.	3,25	0,84
12h 01' "				Blut II.	7,72	0,88
12h 05'—12h 08' "	3'	2,6	0,87	Lymph. IV.		
12h 05'—12h 07' "	45 ccm 10 % Pepton in V. jugularis.					
12h 08'—12h 15' "	7'	8,6	1,27	Lymph. V. Nicht gerinnbar.	4,40	0,83
12h 10'—12h 13' "				Blut III. "	7,12	0,86
12h 15'—12h 25' "	10'	7,5	0,75	Lymph. VI. "		
12h 25'—12h 35' "	10'	5,0	0,50	Lymph. VII. "	4,50	0,91
12h 35'—1h 03' "	28'	8,6	0,31	Lymph. VIII. "		
1h 03'—1h 30' "	27'	4,4	0,16	Lymph. IX. Gerinn- barkeit herabgesetzt.		
1h 30'—2h 00' "	30'	4,6	0,15	Lymph. X. "	4,07	0,89
1h 45' "				Blut IV. "	8,02	0,89

Fig. 3.

(Fig. 3).

Agglutinin											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
100 fach	$100 \times \frac{2}{3}$	$100 \times (\frac{2}{3})^2$	$100 \times (\frac{2}{3})^3$	$100 \times (\frac{2}{3})^4$	$100 \times (\frac{2}{3})^5$	$100 \times (\frac{2}{3})^6$	$100 \times (\frac{2}{3})^7$	$100 \times (\frac{2}{3})^8$	$100 \times (\frac{2}{3})^9$	$100 \times (\frac{2}{3})^{10}$	$100 \times (\frac{2}{3})^{11}$
+++	+++	+++	++	+	±	-	-	-	-	-	-
/	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	±	-	-
+++	+++	+++	++	+	±	-	-	-	-	-	-
/	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	±	-	-
+++	+++	+++	++	+	+	±	-	-	-	-	-
/	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	±	-	-	-
+++	+++	+++	++	+	+	±	-	-	-	-	-
+++	+++	+++	++	+	±	-	-	-	-	-	-
/	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	±	-	-	-

Erklärung der Fig. 3.

I. Verdünnungstiter des Agglutiniuns.

II. Trockensubstanz in %.

III. Lymphmenge in cem.

- - - - -

Agglutinin der Lymphe.

- - - - -

Trockensubstanz der Lymphe.

- - - - -

Lymphmenge pro Minute in cem.

- - - - -

Bei A 45 cem 10 % Peptonlösung in V. jugularis injiziert.

Tabelle II. d

2. XI. 1919. Hund schwarz ♀. $\frac{1}{3}$ Agar von Typhusbazillen (bei 65°C 30') i.v.
 10. XI. Ebenfalls $\frac{1}{3}$ Agar i.v. 17. XI. Körp. Gew. 7,5 kg.
 Unter Morphin-Äthernarkose operiert.

Zeit	Lymph- menge (ccm)	Menge pro 1' (ccm)	N. B.	Trocken- substanz (%)	Asche (%)
10h 08'—10h 30' (22') vorm.	5,0	0,23	Lympho I. blutig, Serum etwas opak.	6,55	0,84
10h 15'			Blut I	8,19	0,71
10h 30'—10h 34' (4') "	1,4	0,35	Lympho II.		
10h 31'—10h 33' "		60 ccm 10 % NaCl in V. jugul.	Lympho III.		
10h 34'—10h 39' (5') "	6,0	1,20	Lympho IV.	4,85	0,99
10h 39'—10h 46' (7') "	6,6	0,94	Blut II.	5,98	0,98
10h 42'			Lympho V.		
10h 46'—11h 00' (14') "	9,3	0,67	Lympho VI.	3,91	
11h 00'—11h 14' (14') "	7,5	0,54	Lympho VII.		
11h 14'—11h 25' (11') "	5,0	0,45	Lympho VIII.	4,19	0,95
11h 25'—11h 42' (17') "	5,4	0,32	Blut III.	7,44	0,95
11h 36'			Lympho IX.		
11h 42'—12h 00' (18') nachm.	4,0	0,22	Lympho X.		
12h 00'—12h 30' (30') "	5,0	0,17	Lympho XI.	5,05	0,98
12h 30'—12h 45' (15') "	3,5	0,23	Blut IV.	7,65	0,88
12h 41'			Ätherinhalation		
12h 45'			Lympho XII.		
12h 45'—12h 50' (5') "	1,5	0,30	Lympho XIII.	4,95	0,95
12h 50'—1h 00' (10') "	3,5	0,35	Lympho XIV. Künstliche Atmung begonnen und Eröffnung der rechten Thoraxwand.		
1h 00'—1h 10½' (10½') "	4,2	0,40	V. c. inf. wurde oberhalb des Zwerchfells geklemmt.		
1h 10½'			Lympho XV. Ganz klar, nicht blutig, lange Zeit ungeronnen.		
1h 10½'—1h 14' (3½') "	7,0	2,00	Lympho XVI.		
1h 14'—1h 17' (3') "	8,0	2,67	Lympho XVII.	7,70	0,91
1h 17'—1h 20½' (3½') "	4,4	1,26	Klemme d. V. c. inf. weg.		
1h 20½'			Lympho XVIII.		
1h 20½'—1h 25' (4½') "	4,0	0,89	Lympho XIX. Etwas milchig.	6,33	0,95
1h 25'—1h 45' (20') "	9,0	0,45	Lympho XX.	7,61	0,76
1h 45'—2h 00' (15') "	4,2	0,28	Blut V.		
1h 49'

(Fig. 4.)

Gesamt- N ($\frac{2}{100}$)	Agglutinin										
	300 fach	$300 \times \frac{2}{3}$	$300 \times (\frac{2}{3})^2$	$300 \times (\frac{2}{3})^3$	$300 \times (\frac{2}{3})^4$	$300 \times (\frac{2}{3})^5$	$300 \times (\frac{2}{3})^6$	$300 \times (\frac{2}{3})^7$	$300 \times (\frac{2}{3})^8$	$300 \times (\frac{2}{3})^9$	$300 \times (\frac{2}{3})^{10}$
6,69	+++	+++	+++	+++	++	+	±	-	-	-	-
9,31	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	±	±	-
4,45	+++	+++	+++	++	+	±	-	-	-	-	-
6,12	+++	+++	+++	+++	++	±	+	±	-	-	-
3,59	++	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-
4,14	+++	+++	++	+	±	-	+	+	±	-	-
8,09	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	±	-	-
5,17	+++	+++	++	+	+	-	-	+	-	-	-
8,18	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
	+++	+++	++	+	+	-	-	-	-	-	-
7,39	+++	+++	+++	+++	++	++	+	±	-	-	-
7,81	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	±	-	-
8,22	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	±	-	-
5,77	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
8,02	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	±	-	-

Erklärung der Fig. 4.

I. Verdünnungstiter des Agglutinins.

II. Trockensubstanz in %.

III. Lymphmenge in ccm.

-----○-----○-----

Agglutinin der Lymphe.

-----●-----●-----

Trockensubstanz der Lymphe.

-----×-----×-----

Lymphmenge pro Minute in ccm.

Bei A 60 ccm 10 % NaCl-Lösung in V. jugularis injiziert.

B zeigt die Dauer der erneuten Ätherinhalation.

C zeigt die Dauer des Abklemmens der V. c. inf.

einer grossen Flamme bis zur vollständigen Veraschung seines Inhaltes erhitzt. Diese von A. Sato *) angegebene kleine Modifikation der Manipulation der Veraschung gibt immer ein besseres Resultat als die Veraschung über direkter Flamme. Das Gesamt-N des Blut- resp. Lymphserums wurde wie gewöhnlich nach Kjeldahl bestimmt.

Resultat.

Von meinen zahlreichen Versuchen gebe ich hier 4 Versuchsprotokolle wieder, nämlich 2 für Hämolysin (Tabelle II a u. b) und zwei andere für Bakterioagglutinin (Tabelle II c u. d). Meine Ergebnisse lassen sich ganz kurz dahin zusammenfassen: sowohl Hämolysin als auch Bakterioagglutinin der Lymphe vermehren sich durch Lymphagoga I. Ordnung und vermindern sich unter dem Einfluss von Lymphagoga II. Ordnung, und diese Schwankungen gehen im grossen und ganzen parallel mit

Tabelle

23. VI. 1919. Hund braun. Typhusbazillen 1 Agar (bei 65°C-30') i.p.

28. VI. $\frac{2}{3}$ Agar i.p. 3. VII. $\frac{2}{3}$ Agar i.v.

11. VII. Körper Gew. 15 kg. Unter Morphin-Äthernarkose operiert.

Zeit	Lymph- menge (ccm)	Menge pro 1' (ccm)	N. B.
9h 41'-9h 43 $\frac{1}{2}$ (2 $\frac{1}{2}$) vorm.	7,2	2,88	Lymphe I. Klar
9h 43'-9h 52' (8 $\frac{1}{2}$) "	18,0	2,12	Lymphe II. Etwas blutig.
9h 43 $\frac{1}{2}$ "	"	"	Blut I.
9h 50'-9h 55' "	"	50 ccm 5 %	Anadontadekokt in V. jugul.
9h 52'-9h 55' (3') "	16,4	5,47	Lymphe III. Nicht blutig, nicht gerinnbar.
9h 55'-9h 57' (2') "	8,6	4,3	Lymphe IV. "
9h 57'-10h 00' (3') "	9,0	3,0	Lymphe V. "
9h 59'-10h 00' "	"	"	Blut II. Nicht gerinnbar.
10h 00'-10h 04' (4') "	9,0	2,25	Lymphe VI. "
10h 04'-10h 10' (6') "	9,5	1,58	Lymphe VII. Nach langer Zeit halb geronnen.
10h 10'-10h 16' (6') "	8,7	1,45	Lymphe VIII. Leicht blutig.
10h 16'-10h 22 $\frac{1}{2}$ (6 $\frac{1}{2}$) "	9,0	1,38	Lymphe IX. Gerinnbar, stark blutig.
10h 22 $\frac{1}{2}$ -10h 29 $\frac{1}{2}$ (7') "	8,4	1,20	Lymphe X. "
10h 29 $\frac{1}{2}$ -10h 43' (13 $\frac{1}{2}$) "	9,0	0,67	Lymphe XI. "
10h 40'-10h 41' "	"	"	Blut III. Gut gerinnbar.
10h 43'-10h 51' (8') "	9,5	1,19	Lymphe XII. Gerinnsel entnommen.
10h 51'-11h 04' (13') "	7,8	0,60	Lymphe XIII.
11h 04'-11h 16' (12') "	7,7	0,64	Lymphe XIV.
11h 16'-11h 30' (14') "	8,0	0,57	Lymphe XV.
11h 30'-11h 47' (17') "	8,0	0,47	Lymphe XVI.
11h 40'-11h 41' "	"	"	Blut IV.

*) Vorgetragen in der Tohoku-Igakkwai-Sitzung vom Dezember 1919.

der Veränderung der Trockensubstanz und des Gesamtstickstoffes des Lymphserums. Diese Verhältnisse sind in den Figuren gut veranschaulicht (Fig. 1, 2, 3 u. 4).

In den Textfiguren bedeutet:

Ordinate: Lymphmenge pro Minute in ccm (gezogen), Hämolysin resp. Agglutinin im Titer der Verdünnung (gekettet) und Prozentsatz der Trockensubstanz (punktiert) der Lymphe. In der Kurve von Hämolysin wurde die Grenze der kompletten Hämolysen und in der von Bakterioagglutinin die Grenze der Agglutination verzeichnet. In den Fällen von der in Kuppe minimal ungelöst gebliebenen Hämolysen und $\pm$ der Agglutination wurde eine mittlere Position zwischen kompletten und Kuppe resp. + und $\pm$ genommen.

Abszisse: Der zeitliche Ablauf des Versuches in Minuten.

×, ° resp. • in den Kurven zeichnen die wirklich bestimmten Stellen.

III.

Trocken- substanz (%)	Agglutintin							
	300 fach	600	800	1000	1250	1500	1750	2000
5,68	++	++	+	$\pm$	—	—	—	—
8,16	++	++	++	+	+	$\pm$	—	—
6,04	++	++	++	+	—	—	—	—
7,92	++	++	++	+	+	$\pm$	—	—
6,15	++	++	+	+	—	—	—	—
5,36	++	++	+	$\pm$	—	—	—	—
7,87	++	++	++	+	+	$\pm$	—	—
5,52	++	++	+	$\pm$	—	—	—	—
8,38	++	++	++	+	+	$\pm$	—	—

Dieser Parallelismus zwischen Trockensubstanz und Antikörpergehalt der Lymphe scheint ziemlich regelmässig, besonders auf der Höhe der Wirkung der Lymphagoga zu sein. Da mir keine hierauf bezügliche Literatur bekannt ist, so möchte ich diesen Punkt etwas eingehend besprechen.*) Es ist seit Heidenhain²⁷⁾ eine wohlbekannte Tatsache, dass die Trockensubstanz der Lymphe durch Lymphagoga I. Ordnung vermehrt und durch L. II. Ordnung vermindert wird. Wo die Lymphagoga in meinen Versuchen ihre typischen Wirkungen in Bezug auf die Trockensubstanz der Lymphe zeigten, da trat allemal eine Veränderung des Antikörpergehaltes der Lymphe Hand in Hand mit der der Trockensubstanz auf. Was die Lymphagoga I. Ordnung betrifft, so rief das Pepton am kräftigsten eine Vermehrung der Trockensubstanz der Lymphe hervor, und die Vermehrung der Antikörper durch das Pepton war auch am ausgeprägtesten. Ich gebe hier einen Versuch mit Anadontadekokt an, wo die Vermehrung der Trockensubstanz gering war und die Antikörper auch nur geringe Vermehrung zeigten. (Tabelle III)

Ich erwähne noch einen Versuch, wo durch NaCl die Trockensubstanz der Lymphe anfangs eine Vermehrung erfuhr—die primäre Trockensubstanzzunahme nach Cohnstein†)—und die Antikörper sich auch dementsprechend vermehrten. (Fig. 5)

Ich möchte noch eine kurze Bemerkung über den Versuch hinzufügen, wo durch Rohrzucker das Immunhämolysin beeinflusst wurde.

22. VII. 1920. Hund schwarz ♂. Körpergewicht 7,87 kg. Am 13. VII. 5 cem Hammel-Erythrozyten intravenös injiziert. Unter Morphin-Äthernarkose operiert.

	Vor d. Inj.		nach 30'	nach 5 ^h
Trockensubstanz d. Lymphe	6,94 %	100 cem 50% Rohrzucker Lösung in V. ingul.	5,46 %	6,04 %
Titer d. Hämolysins d. Lymphe	$1:300 \times (\frac{3}{2})^6$		$1:300 \times (\frac{3}{2})^3$	$1:300 \times (\frac{3}{2})^4$

Also eine deutliche Abnahme des Hämolysins in der Lymphe wie bei der Injektion mit hypertotonischer NaCl-Lösung. Und zwar ist

*) Granström¹²⁾ hat keinen Parallelismus zwischen dem Hämolysin und Isolysin der Exsudate und Transsudate einerseits und ihrem Eiweissgehalt anderseits gefunden. Seine Untersuchung bezieht sich aber auf individuelle Verschiedenheiten und hat nichts zu tun mit meinen Versuchen, die die Schwankungen bei demselben Individuum zu verfolgen suchen.

†) Cohnstein, Pflüger's Archiv. Bd. 59, S. 508, 1895.

25. X. 1919. Hund braun. ♀ 1 ccm Hammel-Erythrozyten intravenös.

1. X. 2 ccm intravenös. 7. X. ebenfalls 2 ccm. i.v. 14. X. Körp. Gew. 10,5 kg. Unter Äther-Morphinnarkose operiert.

I. Verdünnungstiter des Hämolytins.
 II. Trockensubstanz in %.
 III. Lymphmenge in ccm.
 ---○---○--- Hämolytin der Lymphe.
 ---●---●--- Trockensubstanz der Lymphe.
 —x—x—x— Lymphmenge pro Minute in ccm.
 Bei A 35 ccm 20 % NaCl-Lösung in V. jugularis injiziert.

auch hier der Parallelismus zwischen dem Gehalt der Lymphe an Hämolytin und Trockensubstanz deutlich sichtbar.

Im Versuch von Tabelle II klemmte ich am Ende des Versuches die V. c. inf. direkt oberhalb des Zwerchfells ab. In der Folge vermehrte sich die Trockensubstanz der Lymphe fast maximal, gleichzeitig mit der Vermehrung der Lymphmenge, und der in ihr enthaltene Antikörper erfuhr auch eine enorme Vermehrung.

Braude und Carlson²¹⁾ sahen keine Veränderung der Bakterioagglutinine in der Lymphe durch Lymphagoga. Aber dass die von ihnen angewandte Methode des hängenden Tropfens nicht „as accurate as the precipitation method“ ist, darauf ist von den Laboranten²⁴⁾ in demselben Laboratorium selbst aufmerksam gemacht worden. Auch sie untersuchten bei jedem Versuche als Lymphagogalymphe nur je eine

Probe von 60 Minuten nach der Injektion der Lymphagoga. Wie man aus meinem Versuche ersieht, ist der Einfluss der Lymphagoga auf die Lymphantikörper meist 10–30 Minuten nach der Injektion am ausgeprägtesten, und dann klingt die Wirkung allmählich ab. Hughes und Carlson²²⁾ sahen die Vermehrung des Hämolsins der Lymphe durch Pepton. Sie sahen auch die Vermehrung in zwei Fällen unter 5 Untersuchungen mit Lymphgoga II. Ordnung. Dass sich in meinem Versuche die Antikörper durch L. II. Ordnung verminderten und ihre Vermehrung nur bei primärer Zunahme der Trockensubstanz beobachtet wurde, ist schon oben erwähnt. Auch in den Versuchen von Hughes und Carlson sind die zeitlichen Verhältnisse nicht so klar. Sie schrieben; „In the case of the lymphagogue lymph tests were made on successive samples collected up till one and one half hour after the injection of the lymphagogues, etc.“ Aber in der Tabelle II des Autors gibt es keine zeitliche Angabe über die einzelnen Versuche. Ich sah manchmal am Ende der Versuche, d.h. $2\frac{1}{2}$ –3 Stunden nach der Lymphagogainjektion oder noch später, eine ziemlich hochgradige Zunahme der Antikörper einmal des Blutes, ein andermal der Lymphe, in vereinzeltten Fällen beider. Diese Erscheinung wurde häufiger gesehen infolge L. II. Ordnung, aber auch, nur seltener, infolge L. I. Ordnung. Nach Koike's vor kurzem veröffentlichter Arbeit*) aus unserem Laboratorium scheinen sich die Antikörper des Blutserums sehr häufig mehrere Stunden nach intravenöser Injektion von Salzlösung zu vermehren. Die spätere Vermehrung der Antikörper durch Lymphagoga steht selbstverständlich ausserhalb des tatsächlichen Wirkungskreises der Lymphagoga und ist vielmehr auf die noch nicht genügend geklärte Salzwirkung zurückzuführen. Hier sei bemerkt, dass ich zur Bereitung der Peptonlösung und des Anadonta- oder Krebsmuskeldekokes physiologische NaCl-Lösung gebrauchte.

Hughes und Carlson wollen in 2 Fällen unter 10 ein stärkeres Hämolsin in der Lymphagoga-Lymphe als im Lymphagoga-Serum gesehen haben. Auf Grund dieser Befunde behaupten sie, dass hier ein „more complicated process than mechanical filtration“ eine Rolle spielen muss. Ich habe nie einen solchen Fall gesehen. Selbst in dem Fall, wo ich die V. c. inf. abklemmte und die Trockensubstanz der Lymphe enorm zunahm, übertrug der Lymphantikörper keineswegs den Blutantikörper.

*) Tohoku Igakuzasshi, Bd. 4, S. 296, 1921. (jap.)

Hewlett²⁸⁾ und Pfeiffer²⁹⁾ sahen die Verminderung der Hämolyse und Bakteriolyse des Blutserums durch Pepton. Hughes und Carlson sahen auch oft die Verminderung des Hämolysins des Blutserums durch Pepton. Auch beim grössten Teil meiner Versuche verminderten sich das Hämolysin und Bakteriolysin durch Lymphagoga beider Arten.

Worin man den Mechanismus der Schwankung der Antikörper der Lymphe bei der Salzinjektion suchen muss, scheint mir nicht so schwer zu beantworten. Wie frühere Forscher ziemlich gut dargelegt haben, ruft die in die Blutbahn eingeführte hypertonsche Lösung hydrämische Plethora hervor, indem sie die Gewebsflüssigkeit an sich heranzieht. Die dadurch entstehende Lymphe wird sehr wasserreich. Mit anderen Worten: das Blut und die Lymphe werden sehr verdünnt. Infolgedessen tritt eine Verarmung sowohl an Trockensubstanz als auch an Antikörpern bei beiden Flüssigkeiten ein. Über den Wirkungsmechanismus der Lymphagoga I. Ordnung wurde viel diskutiert.³⁰⁻³⁵⁾ Ich möchte auf diese Frage in späteren Mitteilungen zurückkommen. Soviel ist aber festgestellt, dass die Lymphe bei Lymphagoga I. Ordnung in allen Beschaffenheiten dem Blutplasma näher kommt. Es ist also leicht begreiflich, dass sich die Lymphe dabei mit Trockensubstanz, Gesamt-N und Antikörpern dem Blutplasma annähert. Ob man hier noch einen komplizierten Prozess annehmen muss, wie Hughes und Carlson meinen, möchte ich in den folgenden Mitteilungen besprechen.

Zusammenfassung.

1. Blutserum hat immer kräftigere Immunkörper als gleichzeitig entnommenes Lymphserum.
2. Durch Lymphagoga I. Ordnung vermehren sich die Immunkörper der Lymphe und vermindern sich durch L. II. Ordnung.
3. Diese Veränderung geht im grossen und ganzen mit dem Wert der Trockensubstanz und des Gesamt-Stickstoffs der Lymphe Hand in Hand.

Literatur.

- (1) Blasi, Über die Passage der Antikörper in die Milch und ihre Absorbierung durch den Säuglingsdarm. *Centralb. f. Bakt. I. Abteil.* Ref. 36 (1905), 353.
- (2) Levaditi et Inmann, Contribution à l'étude des opsonines. *Pouvoir op-*

sonisant des sérums normaux (Seconde note). *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **62** (1907), 725.

(3) Marshall, Studies in hemolysis with special reference to the properties of the blood and body fluids of human beings. *Journ. of Exp. Med.* **6** (1905), 348.

(4) Mioni, Présence de sensibilisatrice hémolytique dans le liquide péricardique normale. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **55** (1902), 1592.

(5) Nuttall, Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. *Zeitschr. f. Hyg.* **4** (1888), 353.

(6) Opie, Opsonins of inflammatory exudates. *Journ. of exp. Med.* **9** (1907), 515.

(7) Wassermann und Plaut, Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern. *Deut. med. Wochenschr.* **32** (1906), 1769.

(8) Wright and Reid, On the possibility of determining the presence or absence of tubercular infections by the examination of a patient's blood and tissue fluids. *Proc. of Roy. Soc.* **77** (1906), 194.

(9) Keigi Kimura (木村敬義), Experimentelles Studium über den Übergang des Hämolsins, der Fermente und des Arzneimittels in die Spinalflüssigkeit. *Tokyo-Igakkwai-Zasshi.* **33** (1919), 234. (jap.)

(10) Tsunetomi Yamada (山田恒富), Über die Giftigkeit des Immunserums. III. Mitteilung. *Tokyo-Igakkwai-Zasshi.* **33** (1919), 637. (jap.)

(11) Rokuzo Kobayashi (小林六造), Über den Unterschied der Verteilung der antibakteriellen und der antitoxischen Immunkörper in verschiedenen Körperflüssigkeiten. *Saikin-Gaku-Zasshi.* Nr. 261 (1917), 447. (jap.)

(12) Granström, Die hämolytischen Eigenschaften der Exsudate und Transsudate des Menschen im Zusammenhang mit ihren anderen Eigenschaften (Eiweissmenge, spezifisches Gewicht, Nucleoalbumin, osmotischer Druck, Gerinnbarkeit, Cytodiagnostik). *Biochem. Centralbl.* **5** (1906), 113.

(13) Massaglia, Osservazioni sul potere emolytico del liquido cefalo-rachido. *Biochem. Centralbl.* **5** (1906-07), 200.

(14) Gatti, Über die Anwesenheit der Komplemente des Hämolsins im Humor aqueus. *Biochem. Centralblatt.* **4** (1905-06), 678.

(15) Tamekichi Isawa (伊澤爲吉), Über die Abstammung des Immunkörpers, der durch intravenöse Injektion in die Zerebrospinalflüssigkeit des Immunkaninchens aufgetreten ist. *Nippon-Naika-Gakkwai-Zasshi.* **8** (1920), Nr. 2. (jap.)

(16) Tosaku Fukushima (福島東作), Über das Auftreten des Hämolsins in Körperflüssigkeiten. *Nippon-Naika-Gakkwai-Zasshi.* **8** (1920), Nr. 2. (jap.)

(17) Paganò, cit. bei Becht u. Greer (24).

(18) Falloice, cit. bei Becht u. Greer (24).

(19) Batelli, Pouvoir hémolytique du sérum sanguin comparé à celui de la lymphe. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* **56** (1904), 199.

(20) Meltzer and Norris, The bactericidal action of lymph taken from the thoracic duct of the dog. *Journ. of Exp. Med.* **2** (1897), 701.

(21) Braude and Carlson, The influence of various lymphagogues on the relative concentration of bacterioagglutinin in serum and lymph. *Amer. Journ. of Physiol.* **21** (1908), 221.

(22) Hughes and Carlson, The relative hemolytic power of serum and lymph under various conditions of lymph formation. *Amer. Journ. of Physiol.* **21** (1908), 236.

(23) Greer and Becht, A study of the concentration of antibodies in the body fluids of normal and immune animals. *Amer. Journ. of Physiol.* **25** (1909-10), 292.

- (24) Becht and Greer, A study of the concentration of the antibodies in the body fluids of normal and immune animals. *Journ. of Infect. Diseases.* **7** (1910), 126.
- (25) Hektoen and Carlson, On the distribution of antibodies and their formation by the blood. *Journ. of Infect. Diseases.* **7** (1910), 319.
- (26) Becht and Luckardt, The origin of the antibodies of the lymph. *Amer. Journ. of Physiol.* **40** (1916), 316.
- (27) Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. *Pflüger's Arch.* **49** (1891), 209.
- (28) Hewlett, Über die Einwirkung des Peptonblutes auf Hämolyse und Bactericide. Bemerkungen über die Gerinnung des Blutes. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **49** (1903), 307.
- (29) Pfeiffer, Weitere Beobachtungen über die hämolytische Fähigkeit des Peptonblutes. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* **50** (1903), 158.
- (30) Asher, Die Bildung der Lymphe. *Biochem. Centralbl.* **4** (1905-06), 1 u. 45.
- (31) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. II, Wiesbaden 1904, S. 30.
- (32) Heinz, Handb. der Pathol. und Pharmakol. II, 1, Jena 1906, S. 350.
- (33) Magnus, „Bildung der Lymphe“ in Oppenheimer's Handb. d. Biochemie des Menschen und der Tiere. II, 2, Jena 1909, S. 99.
- (34) Overton, „Über Bildung und Resorption der Lymphe,“ in Nagel's Handb der Physiologie des Menschen. Bd. II. Braunschweig 1907, S. 877.
- (35) Starling, On the mode of action of lymphagogues. *Journ. of Physiol.* **17** (1894-95), 30.
-