

XIII.

Aus dem Chirurgisch-poliklinischen Institute der Universität Leipzig
(Prof. Dr. Friedrich).

Eosinophile Zellen und Knochenmark, insbesondere bei chirurgischen Infektionskrankheiten und Geschwülsten.

Von
Dr. Hans Noesske,
Assistenzarzt.

Die folgenden Mittheilungen schliessen sich zeitlich wie sachlich eng an die von Herrn Prof. Friedrich und mir in Ziegler's Beiträgen zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie (Bd. XXVI. 1899, S. 470 ff.) bereits mitgetheilten Studien über die Localisirung des Tuberkelbacillus im Thierkörper an; sie sind das Ergebniss einer langen Reihe von experimentell-pathologischen Untersuchungen, die im Laufe der letzten Jahre theils parallel mit jenen Versuchen, theils im Anschluss daran vorgenommen wurden. Einige Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits bei Gelegenheit eines Vortrages des Herrn Dr. Teichmüller über das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen im Sputum, gehalten in der Medicinischen Gesellschaft am 22. Februar 1898, von Herrn Prof. Friedrich in der Discussion kurz erwähnt, während ich selbst im vorigen Jahre¹⁾ in der Biologischen Gesellschaft zu Leipzig über die Bedeutung der eosinophilen Zellen bei Infektionsprocessen von Menschen und Thieren einen Vortrag zu halten die Ehre hatte.

Die Veranlassung zu diesen Untersuchungen gab die bei den erwähnten Versuchen über den Verlauf der arteriellen Impftuberculose des Kaninchens gewonnene Beobachtung, dass unter gewissen Bedingungen der Tuberkelbacillus im Kaninchenorganismus in einer Form auftreten kann, die ihrer Aehnlichkeit halber mit dem *Actinomyces bovis* als Strahlenpilzwuchsform bezeichnet werden musste. Diese strahligen Gebilde, demonstrirt von Prof. Friedrich auf der 71. Naturforscher-Versammlung zu München, um die Tuberkelbacillenherde herum

1) Sitzung vom 2. Juni 1899.

entwickelten sich nur dann, wenn der inficirte Organismus eine gewisse Widerstandskraft gegen die tuberculöse Infection aufzubringen im Stande war, um den Keim zu diesen Hemmungsbildungen, wie sie von uns seinerzeit gedeutet wurden, zu zwingen. Es traten daher auch diese Bildungen nur in den ersten Wochen der tuberculösen Infection in die Erscheinung, und sie verschwanden bei jenen chronisch verlaufenden, über Monate sich hinziehenden Impftuberculosen allmählig ganz spontan wieder und waren bei der Obduction so verendeter Thiere nicht mehr zu beobachten.

Hand in Hand mit dem Auftreten der strahlenpilzähnlichen Wuchsformen des Tuberkelbacillus ging nun stets auch eine gewisse typische Reaction des benachbarten Gewebes: die Nekrose trat gegenüber der lebhaften Wucherung epithelioider Zellen und kräftigen Bindegewebes wesentlich in den Hintergrund. Die Infiltrationszone von Leukocyten um die Tuberkelherde herum war meist nur unbedeutend, das inficirte Organ bot im Uebrigen kaum von der Norm merklich abweichende Befunde dar, sodass z. B. nach intraarterieller Injection vollvirulenter Tuberkelbacillen, der stets beiderseitige embolische Nierentuberculose folgte, die eine Niere nach Exstirpation der anderen anscheinend noch vollkommen functionstüchtig blieb.¹⁾

Wie sich nun bei späteren Untersuchungen, die lediglich dem Studium der durch die intraarterielle Injection des Tuberkelbacillus bedingten Gewebsveränderungen gewidmet waren, herausstellte, war diese Strahlenbildung des Tuberkelbacillus noch von einer bisher nicht beschriebenen, unmittelbar die Strahlenpilze umschliessenden, feinkörnigen Infiltration begleitet, die sich später als hauptsächlich von eosinophilen Zellen herstammend erwies.

Der ursprüngliche Plan der folgenden Untersuchungen war daher zunächst nur der eines näheren Studiums dieser letztgenannten Erscheinung. Aus den hierbei ermittelten Beobachtungen ergab sich aber sehr bald die Nothwendigkeit einer vergleichenden Prüfung der beim Kaninchen erhobenen Befunde mit solchen bei anderen Versuchsthiere und anderen Infectionsprocessen; es wurden an einem grösseren Versuchsmaterial die Ursachen und Bedingungen des Auftretens der fraglichen Körnelungen zu ermitteln versucht, und nach einem tieferen Einblick in diese Vorgänge beim thierischen Organismus lag es nahe, auch beim Menschen nach ähnlichen Befunden zu forschen.

1) Siehe Friedrich, Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der chirurgischen Tuberculose, insbesondere der Knochen, Gelenke und Nieren u. s. w. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. Bd. LIII.

Aus diesem mannigfaltigen und umfangreichen Versuchsmaterial erklärt sich zum Theil die lange Ausdehnung der vorliegenden Untersuchungen über einen Zeitraum von 3 Jahren. Die im Zusammenhange mit jenen Strahlenpilzstudien gewonnenen Beobachtungen über das Auftreten eosinophiler Zellen im tuberculös infectirten Kaninchenorganismus fanden zunächst von uns, wie dies weiter unten erörtert werden wird, eine von unserer späteren Anschauung wesentlich abweichende Erklärung, sodass wir erst nach der Erkenntniss eines gewissen gesetzmässigen Auftretens und der muthmaasslichen Bedeutung dieser Zellen bei der tuberculösen Infection nunmehr auch systematische und vergleichende Versuche mit anderen Infectionserregern in bestimmter Richtung anstellen konnten und namentlich auch gewisse typische Erscheinungen für die Infectionsvorgänge im menschlichen Körper zu ermitteln suchten.¹⁾

Den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen bildete die immer wiederkehrende Beobachtung, dass in unmittelbarer Nachbarschaft jüngerer, etwa 10—25 tägiger Pilzrasen des Tuberkelbacillus, namentlich der Nierenrinde, gelegentlich sehr bedeutende, hier und da auch geringere Mengen grösserer und kleinerer, mit Eosin lebhaft roth gefärbter Körner lagerten, Gebilde, die im normalen Zustande dieses Organs nicht zu beobachten sind.

In dem Auftreten dieser körnigen Gebilde liess sich eine gewisse Gesetzmässigkeit erkennen, in der Weise nämlich, dass, je jünger die Strahlenpilzbildungen waren, die Anzahl der sie umgebenden Körnelungen um so grösser war, und dass in älteren Herden mit ausgebildeten Strahlenpilzformen dieselben mehr oder weniger an Zahl abnahmen oder verschwanden. Bei Versuchen über den zeitlichen Eintritt der Strahlenbildung des Tuberkelbacillus nach intraarterieller Injection vollvirulenten Reinculturmateriales, also in frühen Stadien der tuberculösen Infection, waren diese Granula oft in ganz besonders reichlicher Anzahl nachzuweisen.

Die scheinbar innige Beziehung dieser Körnchen zu den strahligen Gebilden, die in ihren ersten Entwicklungsstufen ebenfalls nur als feine, ovale, bezw. rundliche Pünktchen am freien Ende der Tu-

1) Eine Wiedergabe der zahlreichen, zu diesen Untersuchungen gehörigen Versuchstabellen hielten wir zur Beurtheilung und Erläuterung der mitgetheilten Versuchsergebnisse für nicht unbedingt erforderlich. Die wichtigsten Versuche sind in gedrängter Form im Text angeführt worden. Von einer bildlichen Darstellung mancher besonders interessanten Befunde, so namentlich solcher vom Menschen, haben wir vorläufig Abstand genommen, behalten uns aber vor, dieselbe bei anderer Gelegenheit wiederzugeben.

berkelbacillen erschienen, das gleiche Färbungsverhalten beider Elemente dem Eosin gegenüber, ihre häufig radiäre Anordnung zu den Pilzrasen, ihr correspondirendes Auftreten und dazu die wichtige Beobachtung, dass dort, wo die Strahlenbildung um die Tuberkelbacillenherde herum ausgeblieben war, auch jene Anhäufung der fraglichen Körnelungen mehr oder minder vermisst wurde bzw. ganz fehlte, liess die Vermuthung in uns aufkommen, dass diese Körnchen in irgend einem genetischen Zusammenhange mit der Entwicklung jener strahligen Gebilde stehen, vielleicht das Bildungsmaterial für dieselben liefern könnten. Diese Vermuthung gewann für uns noch dadurch an Wahrscheinlichkeit, dass es gar nicht selten gelang, einzelne solcher Körnchen unmittelbar an die noch nicht völlig entwickelten Strahlen angelagert zu finden, gleich als ob dieselben im Begriffe wären, mit der Substanz der Strahlen zu verschmelzen.

In der umfangreichen Litteratur über die Impftuberculose des Kaninchens fanden wir nirgends die Erwähnung ähnlicher Befunde verzeichnet, obwohl es ja keinem Zweifel unterliegen kann, dass alle Forscher, die ihre Tuberculosestudien an Kaninchen und, wie wir gleich noch hinzufügen können, auch an Meerschweinchen gemacht haben, ganz dieselben Befunde erhoben haben würden bei Anwendung der gleichen Färbetechnik. Ich glaube nicht irre zu gehen, wenn ich die abweichende Färbetechnik als einen Hauptgrund dafür verantwortlich mache, dass diese Bildungen nicht schon früher beobachtet wurden. Es erscheint mir daher angebracht, die bei diesen Untersuchungen geübte Färbetechnik hier kurz zu skizziren unter Hinweis auf die ausführlichere Darstellung derselben in der bereits erwähnten Arbeit über die Localisation des Tuberkelbacillus.

Die zu untersuchenden Organe wurden, wo es irgend anging, lebend warm in 4proc. Formol 12—24 Stunden fixirt, in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Mit der Celloidinmethode wurde nirgends gearbeitet. Die Fixirung in Müller'scher Lösung erwies sich als weniger geeignet, bessere Resultate noch lieferten 5proc. Sublimat und die von Altmann empfohlene 3proc. Salpetersäure bei kurzdauernder (1—2 stündiger) Fixirung. Die 3—8, durchschnittlich 5 μ starken Schnitte wurden mit einer 1proc. wässrigen Lösung des Grübler'schen wasserlöslichen Eosins 2 bis 3 Minuten gefärbt, mit Wasser abgespült und mit einer alkalischen Methylenblaulösung von folgender Zusammensetzung differenzirt: Concentrirte wässrige Lithiumcarbonatlösung 5,0, destillirtes Wasser 80,0, Spiritus vini 10,0, concentrirte alkoholische Methylenblaulösung 2,0. Mit dieser Farblösung wurden die mit Eosin überfärbten Schnitte reichlich übergossen und nach etwa einer halben Minute oder längerer Zeit, je nach Fixirung und Stärke des Schnittes, mit absolutem Alkohol kurz abgespült, in Xylol aufgehellt und in Canadabalsam eingebettet.

In so gefärbten Schnitten blieben nur die strahligen Gebilde um die Tuberkelbacillenherde herum und die fraglichen Granula in deren unmittelbarer Nähe, sowie die eosinophilen Zellen und zum Theil die rothen Blutkörperchen lebhaft rothgefärbt, während das übrige Gewebe einen blauen Farbenton angenommen hatte. Handelte es sich um gleichzeitige, distinctere Darstellung der Tuberkelbacillen, so wurde mit dieser Färbung in der früher angegebenen Weise die Gram'sche Methode combinirt. Die alkalische Beschaffenheit der zur Differenzirung des Eosins benutzten Methylenblaulösung erschien uns von besonderer Wichtigkeit, indem dieselbe in weit höherem Maasse als die schwach alkoholischen oder wässrigen neutralen Lösungen des Methylenblaus das Eosin überall dort sicher aus dem Schnitt entfernt, wo es nicht fester an Gewebselemente gebunden ist.

Diese Technik hat uns bis in die neueste Zeit die schönsten und gleichmässigsten Bilder geliefert; doch sind wir in letzter Zeit wiederholt von ihr abgewichen aus Gründen, die hier kurz angeführt werden mögen. Die Benutzung der Gram'schen Färbung zur Darstellung des Tuberkelbacillus weicht insofern von dem geläufigen Typus der Tuberkelbacillenfärbung ab, als wir zumeist gewohnt sind, diesen Keim nach den von Koch-Ehrlich bzw. Ziehl-Neelsen eingeführten Färbungsmethoden mit basischem Fuchsin roth zu färben, wobei derselbe am prägnantesten seine schlanke Stäbchennatur in fast unverkennbarer Deutlichkeit gegenüber dem blaugefärbten Gewebe erkennen lässt. Die sonst so treffliche Gram'sche Methode steht in ihrer Leistungsfähigkeit für den Tuberkelbacillus entschieden hinter den letzterwähnten Färbungen zurück.

Aber gerade die allgemeine übliche Darstellungsweise des Tuberkelbacillus im Gewebe hat die nachtheilige Eigenschaft, alle jene feineren Zellelemente und -structuren, auf die es uns bei unseren Untersuchungen besonders ankam, mehr minder zu verwischen bzw. zu verdecken. Es wurde daher der Versuch gemacht, die gewöhnliche Tuberkelbacillenfärbung beizubehalten und mit einer geeigneten Contrastfärbung zur distincten Darstellung der Strahlenbildungen und des benachbarten Gewebes zu verbinden. Die Lösung dieser färbetechnischen Aufgabe würde an und für sich keine Schwierigkeiten gehabt haben, wenn wir Farbstoffe besäßen, die in ihrem tinctoriellen Charakter ähnlich dem Eosin, doch von contrastirendem Farbenton, die Eigenschaft intensiver Protoplasmafärbung besäßen. Solche Farbstoffe scheint es aber nicht zu geben. Die zahlreichen blauen und grünen Farbstoffe, die in den Handel gebracht werden, stehen, soweit wir sie prüfen konnten, alle in der Eigenschaft, das Protoplasma mit ähnlicher Intensität zu färben wie das Eosin, und gleichzeitig sich gut differenziren zu lassen, hinter dem letzteren weit zurück. Von den näher untersuchten blauen und grünen Farbstoffen (Malachitgrün, Methylgrün, Brillantgrün, Jodgrün, Nilblau, wasserlösliches Berliner Blau, Wasserblau, Azoblau, Indulin, Thion, Cyanin, Bleu de Lyon) schien am geeignetsten das Bleu de Lyon zu sein, wie es auch bereits mehrfach in der Litteratur zu Protoplasmafärbungen empfohlen worden ist (vgl. Teichmüller).

Die früher von uns geübte Bleu de Lyon-Färbung (vgl. Ziegler's Beiträge. Bd. XXVI. 1899. S. 510 und Tafel XX, Figur 3) lieferte zwar zur

Darstellung der Strahlenbildungen des Tuberkelbacillus ganz vortreffliche Bilder, war aber für eine besonders eclatante Differenzirung des die Bacillenherde umgebenden Gewebes, namentlich die Differenzirung der eosinophilen Zellen in unseren späteren Untersuchungen nicht sonderlich geeignet. Es wurden daher in letzter Zeit noch einmal Versuche mit dem Bleu de Lyon angestellt, die ein wesentlich befriedigenderes Resultat gezeitigt haben. Die zu der neuen Färbemethode erforderliche Farblösung bedarf zu ihrer Herstellung besonderer Sorgfalt und hat folgende Zusammensetzung: 1. 20 Theile einer 1 proc. wässrigen Bleu de Lyon-Lösung werden mit einem Tropfen officineller Kalilauge versetzt, ca. 5 Minuten gekocht und mit 20 Theilen Spiritus vini verdünnt. 2. In gleicher Weise werden 20 Theile einer 1 proc. Bismarckbraunlösung mit 1 Tropfen officineller Kalilauge versetzt, circa 5 Minuten gekocht und mit 20 Theilen Spiritus vini verdünnt. 30 Theile der ersten Stammlösung werden nun mit 5 Theilen der zweiten unter Umschütteln vermischt, dieses Gemisch mit 25 Theilen Spiritus vini versetzt und mit destillirtem Wasser ad 100 aufgefüllt. Mit dieser Farblösung von bräunlich-violettem Farbenton färbt man die Schnitte durch vorsichtiges Erwärmen über der Flamme nach Art der Ziehl-Neelsen'schen Tuberkelbacillenfärbung, bis reichlich Dämpfe aufsteigen, und lässt dann langsam abkühlen. Darauf werden die Schnitte, die einen bräunlich-gelben Farbenton angenommen haben, mit salzsaurem Alkohol abgespült, wodurch sich die bräunliche Färbung der Schnitte in eine mattblaue umwandelt, und nunmehr erfolgt eine vorsichtige, kurze Uebergiessung mit einem Gemisch gleicher Theile reinen Anilins, Spiritus vini und destillirten Wassers. Diese letztere Differenzirungsfähigkeit darf nur so lange einwirken, bis die Schnitte eben noch leicht bläulich angehaucht erscheinen, ein Process, der sich meist schon in wenigen Secunden abspielt. Unmittelbar nach dieser Differenzirung erfolgt die Abspülung in Alkohol, Aufhellung in Xylol und Einschliessung in Canadabalsam.

Will man mit dieser Tinction die Färbung der Tuberkelbacillen verbinden, so empfiehlt es sich, dieselbe der Färbung mit dem Bleu de Lyon-Bismarckbraungemisch, also vor der Abspülung mit salzsaurem Alkohol, unmittelbar anzuschliessen. Hierbei scheint das Koch-Ehrlich'sche Anilinwasser-Fuchsin dem Ziehl-Neelsen'schen Carbofuchsin entschieden überlegen zu sein. Falls die Schnitte durch die genannten Differenzierungsmittel der Bismarckbraunfärbung verlustig gegangen sein sollten, so kann man dieselben nach kurzem Abspülen in Alkohol noch auf einige Minuten in eine wässrige dünne Bismarckbraunlösung einlegen, bevor man sie endgültig einbettet.

Diese Färbung hat uns in neuester Zeit ganz ausgezeichnete Dienste geleistet und ausserordentlich klare und übersichtliche Bilder eosinophiler Zellkörner, namentlich auch in menschlichen Geweben (Granulationsgeschwülsten und Neoplasmen) geliefert. Die so gewonnenen Präparate haben sich bis heute unverändert gut erhalten, während die nach den Drüner'schen Angaben ¹⁾ hergestellten bald zu verblassen pflegten, ein

1) Drüner, Jenaische Zeitschrift. Bd. XXVIII. S. 296. Die Lösung besteht nach Teichmüller (S. 584) aus: 1,0 wässriger 1 proc. Bleu de Lyon-Lösung mit 30,0 Grenacher'schem Boraxcarmin. Färbung 3 Stunden. Differenzirung in 70 proc. salzsaurem Alkohol.

Grund vielleicht, der neben der Langwierigkeit jenes Färbungsverfahrens der Bleu de Lyon-Färbung bisher wenig Eingang verschafft hat. Nach diesen technischen Vorausschickungen gehen wir zur Mittheilung unserer histologischen Befunde über.

Wie erwähnt, handelte es sich zunächst um die Deutung der Körnchenansammlungen in der Nachbarschaft jüngerer, etwa 10—15-tägiger, strahlenbildender Tuberkelbacillenherde, namentlich in der Kaninchenniere. Hier und da konnte die ungeheure Menge solcher Körnchen wohl den Verdacht auf histochemische Kunstproducte erwecken, und dieser Argwohn lag um so näher, als uns aus der Litteratur verschiedene Fälle von irrthümlichen Deutungen künstlicher Farbstoffausscheidungen u. dgl. bekannt sind, es sei z. B. hier nur an die Versuche von v. Wittich¹⁾ und Chrzonszewski²⁾ über die Carminabscheidung in der Niere erinnert, deren zum Theil irrige Resultate der zu den betreffenden Versuchen benutzten, selbst nach vorsichtiger Filtrirung immer noch Körnchen enthaltenden Carminlösung zuzuschreiben waren, und deren Richtigstellung erst Adolf Schmidt gelang.

Es konnte daher auch uns der Einwand gemacht werden, dass es sich bei diesen Körnchenansammlungen um Farbstoffniederschläge handeln dürfte, etwa um körnige Niederschläge des Eosins. Unsere Farbstofflösungen wurden zu Controllpräparaten stets frisch hergestellt und filtrirt. Mikroskopisch liessen sich, wie dies in neutralen bezw. schwachsauren, gelegentlich sogar in leicht alkalischen Carminlösungen unschwer gelingt, in unseren Eosinlösungen nie körnige Ausscheidungen nachweisen. Es hätte also höchstens im Verlaufe des Färbungsprocesses eine solche körnige Ausscheidung von Eosin stattfinden können. Dem war aber nicht so, denn Versuche mit Körnchen enthaltenden Eosinlösungen, die durch einen geringen Zusatz von Essigsäure gewonnen wurden, ergaben bei Anwendung der im Uebrigen gleichen Färbetechnik unter dem Mikroskop niemals derartige körnige Elemente; im Gegentheil wurden die durch die Anwendung der schwachsauren Eosinlösung hervorgerufenen Niederschläge durch die nachfolgende, zur Differenzirung des Eosins benutzte alkalische Methylenblaulösung wieder gelöst und aus den Präparaten ausgespült, während die fraglichen Körner in ihrer typischen Lage und Anordnung intensiv roth gefärbt blieben. Auch die verschiedenen Fixierungsmethoden hatten keinen merklichen Einfluss auf

1) v. Wittich, Archiv f. mikroskop. Anatomie. Bd. XI. S. 75.

2) Chrzonszewski, Virchow's Archiv. Bd. XXXI. S. 153.

die Structur und Lage dieser Körner, nur dass die Müller'sche Lösung sie weniger prägnant erkennen liess.

Handelte es sich also nicht um sog. Kunstproducte, so blieb nur noch die andere Möglichkeit übrig, dass es sich um gewisse histologische Elemente handeln müsse. Es konnten hierbei etwa folgende Bildungen in Frage kommen: Hyaline Tropfen, nekrotische Partikel von zerfallenem Protoplasma (albuminöse Trübungen), Mikroorganismen (Kokken), in verschiedener Höhe quer- bzw. schräggesechnittene Strahlen benachbarter, theils höher, theils tiefer liegender Strahlenpilzrasen, Mastzellenkörner, granulirte Leukocyten, eosinophile Zellen. Gegen die hyaline Natur dieser Körnchen sprachen mehrere Momente. Die hyalinen Tropfen pflegen nie in so reichlicher Anzahl und so feiner Vertheilung aufzutreten; auch kommt es bei grösserer Anhäufung hyaliner Substanz meist zu einer Confluenz mehrerer hyaliner Tropfen, also zu Bildungen, wie sie nach Grösse und Form in unseren Präparaten nicht vorlagen. Dazu kommt auch noch eine für den geübteren Mikroskopiker leicht erkennbare Differenz im Färbungsverhalten des Hyalins gegenüber jenen Körnchenbildungen. Beide Elemente färben sich intensiv mit sauren Anilinfarbstoffen, vor allem mit Eosin und Säurefuchsin, das Hyalin aber mit dem Unterschiede, dass es regelmässig statt des hellrothen Farbentons der Körnchen einen mehr blassrothen annimmt und den Farbstoff bei Differenzirung mit alkalischer Methylenblaulösung wesentlich leichter wieder abgibt als die fraglichen Körner. Die Deutung der letzteren als Körner von Mastzellen scheitert a priori an dem abweichenden tinctoriellen Verhalten beider Formelemente. Während wir die Körner der Mastzellen als hochgradig basophil bezeichnen müssen, da sie die Gram'sche Färbung intensiv festhalten und deshalb gelegentlich zu Verwechslungen mit Mikrokokkenhaufen Veranlassung geben können, sind jene Körnchen ausgesprochen acidophil, sie färben sich nicht nach Gram, wohl aber sehr lebhaft in wässrigen Eosin- und Säurefuchsinlösungen.

Die häufig in tuberculösen Herden zu beobachtenden körnigen Zerfallelemente kamen bei der Beurtheilung der in Rede stehenden Körnchenbildungen ebenfalls kaum ernstlich in Frage; ihre unregelmässige Gestalt und willkürliche Lagerung, ihr Farbstoffen gegenüber mehr oder weniger indifferentes, träges Verhalten im Gegensatze zu jenen lebhaft hellrothen, scharfumschriebenen, acidophilen Körnchen liess sie ohne Weiteres als abgestorbene, nekrotische Gewebspartikel erkennen.

Wesentlich schwieriger gestaltete sich die sichere Unterscheidung der acidophilen Körner von in verschiedener Höhe quer- oder schräggesechnittenen Strahlen. Die letzteren können zweifellos gelegentlich als freie, runde und ovale Körner imponiren, zumal sie in ihren Färbungs-

eigenschaften sich annähernd gleich verhalten. Durch eine genaue mikroskopische Controlle zahlreicher Serienschritte gelang es aber, mit Sicherheit zu constatiren, dass die fraglichen Körner nicht quer- oder schräggetroffene Strahlen sein konnten, da sich gelegentlich auch an nur wenige Strahlen tragenden Tuberkelbacillenherden grosse Mengen solcher Körner fanden und die letzteren ihre Form und Grösse auch dann bewahrten, wenn die Schnittdicke beliebig gewechselt wurde, während die mehr oder weniger schräg- bzw. quergeschnittenen Strahlen in stärkeren Schnitten (etwa 10—15 μ starken) sich unschwer als solche erkennen und von jenen Granulirungen leicht unterscheiden liessen.

So blieb denn nach Erwägung der nach unserem Ermessen in Frage kommenden Möglichkeiten nur noch die Deutung dieser Körner als freigewordene Granula eosinophiler Zellen übrig.¹⁾

Die vorstehende ausführliche Erörterung der für die Deutung dieser Körnchen eventuell in Betracht kommenden Structurelemente mag vielleicht nunmehr überflüssig erscheinen; und doch hielten wir uns für verpflichtet, den angesichts des Fehlens solcher Angaben bei anderen Autoren möglicherweise uns zu machenden Einwänden von vornherein thunlichst zu begegnen. Besondere Veranlassung dazu bot uns eine Notiz in der von Babes und Levaditi über die Strahlenbildung des Tuberkelbacillus veröffentlichten Mittheilung²⁾, worin diese Autoren auf einer Tafel im epithelioiden Gewebe nahe einem Strahlenpilz vereinzelte Körner abbilden, die sie als „grains colorés“ schlechthin bezeichneten, ohne sich über deren Natur näher zu äussern. Da Babes und Levaditi unter ganz ähnlichen Versuchsbedingungen, wie wir seinerzeit, die Strahlenbildung des Tuberkelbacillus studirt haben, so müssten sie bei Anwendung geeigneter Färbungsmethoden weit mehr solcher Körner auf ihren Figuren abzubilden in der Lage gewesen sein, als sie dies mit ihrer Saffranin- und Gram-Färbung vermochten. Dies ist die einzige Mittheilung von Körnchenbildungen dieser Art, die wir in der einschlägigen Litteratur ermitteln konnten.

Woher kamen nun diese reichlichen acidophilen Körnchen? Die genaue mikroskopische Betrachtung geeigneter Präparate liess regelmässig in der weiteren Peripherie des einen Strahlenpilz umgebenden epithelioiden Gewebes typische eosinophile Zellen in mehr oder minder reichlicher Anzahl erkennen. Dieselben reichten nur selten in grösserer Anzahl unmittelbar an den Strahlenkranz der Tuberkelbacillen heran,

1) Die Möglichkeit einer Verwechslung mit den sogen. pseudocosinophilen Zellen haben wir weiter unten (S. 225) erörtert.

2) Babes, V., et Levaditi, C., Sur la forme actinomycosique du bacille de la tuberculose. Archives de méd. expér. et d'anat. pathol. T. IX. 1897. p. 1041ff.

dagegen lehrte die mikroskopische Untersuchung, namentlich von Nierenschnitten vor 8—15 Tagen intraarteriell mit virulentem Tuberkelbacillen-Reinculturmateriel injicirter Kaninchen, dass die eosinophilen Zellen, sobald sie in gewisse Nähe von dem Bacillenherd gekommen sind, ihren Inhalt, d. h. ihre Granula, freigeben, förmlich ausschütten und gleichsam wie Geschosse gegen die Bacillencolonie richten.

Es machte in der That häufig den Eindruck, als gingen diese Körnchen schliesslich in den Strahlen auf, lieferten vielleicht das Material zu ihrem Aufbau. Erst eine genauere Prüfung des chemischen Verhaltens der eosinophilen Körner und der Strahlensubstanz Verdauungssäften gegenüber erwies die Irrthümlichkeit dieser Vermuthung.

Nach dem Vorgange Altmann's wurden auf durch Chloroform entfetteten Objectträgern möglichst gleichmässig dünne, glatte Paraffinschnitte von 3—5 μ Stärke aufgeklebt, bei einer Temperatur von 40—43° im Thermostaten getrocknet, darauf nach Entfernung des Paraffins durch Xylol auf mehrere Stunden behufs Entfettung in Chloroform gelegt und nach Abspülen mit Alkohol und Wasser der Einwirkung künstlicher Verdauungssäfte unter physiologischen Temperaturen im Brutofen ausgesetzt. Zur Pepsinverdauung diente ein Gemisch von 1 promill. officineller Salzsäure mit dem künstlichen Dr. Grübler'schen Pepsin-Glycerin, das sich sehr gut bewährte.¹⁾

Das Ergebniss der Pepsinverdauung war, dass solche, nach einem mehrtägigen Verdauungsprocess²⁾ in der angegebenen Weise gefärbte Präparate nur hier und da noch vereinzelte eosinophile Körnchen erkennen liessen, während die Mehrzahl derselben vollständig verschwunden war. Die Bacillencolonien sammt den sie umgebenden Strahlen waren aber regelmässig fast vollkommen unversehrt erhalten geblieben. Somit ergab sich, dass die Strahlenbildungen des Tuberkelbacillus sich anders verhielten als die eosinophilen Körner.

Bei der Trypsinverdauung blieben sowohl die eosinophilen Granula als auch die Strahlen unverdaut, letztere waren aber manchmal beträchtlich gequollen. Dieselben Resultate wie bei der Verdauung auf dem Objectträger ergaben sich bei Verdauung gut entfetteter Nierenstücke von 2—3 mm Dicke, die 48 Stunden bei einer Temperatur von 37,5° C. den Verdauungssäften ausgesetzt waren. Die Strahlen des Tuberkelbacillus

1) Zur Trypsinverdauung wurde das Grübler'sche Pancreas siccum nach der Kühne'schen Vorschrift benutzt: 1 Theil Pancreas siccum wird mit 5 Theilen 0,1proc. Salicylsäure einen Tag lauwarm extrahirt, dann abgepresst, filtrirt und das Filtrat mit kohlensaurem Ammonium oder Soda schwach alkalisch gemacht.

2) Es erscheint mir wichtig, die langdauernde Einwirkung der Verdauungssäfte zu betonen, da bei kurzer Einwirkung derselben die eosinophilen Granula unverdaut bleiben. So erklärt auch Weiss in seinen Beiträgen zur histologischen und mikrochemischen Kenntniss des Blutes: „Die eosinophilen Körnerzellen zeigen unter allen Elementen des Blutes gegen verschiedene Reagenzflüssigkeiten die bedeutendste Widerstandsfähigkeit. Auch der Verdauung unterliegen die Granula nicht“ (a. a. O. S. 27).

verhielten sich Verdauungssäften gegenüber analog den Kolben des *Actinomyces bovis*.

Nach diesen Versuchen war es klar, dass die eosinophilen Körner mit der Substanz der strahligen Gebilde unmöglich identisch sein konnten, und es musste daher nach einem anderen Grunde für das reichliche Auftreten derselben geforscht werden. Es war uns nun bei einer vergleichenden Durchsicht der zahlreichen Versuchs- und Obductionsprotocolle aufgefallen, dass gelegentlich sowohl die Strahlenbildung wie auch das reichlichere Auftreten eosinophiler Zellen und Granula in mit Tuberkelbacillen verschiedenen Virulenzgrades intraarteriell injicirten Kaninchenkörpern fast gänzlich ausgeblieben war. Bei näherer Prüfung der Versuchsprotocolle ergab sich nun das interessante Verhältniss, dass in allen jenen Fällen, in denen es nicht zur Strahlenbildung gekommen war, auch die eosinophilen Zellen und Körner mehr oder minder vermisst wurden. Eine darauf gerichtete Durchmusterung unserer Versuchstabellen liess erkennen, dass in den inneren Organen der 60—100 Tage und noch später nach der endoarteriellen Tuberkelbacilleninjection verendeten Versuchsthiere der Befund eosinophiler Zellen sehr gering war, ja gelegentlich gänzlich negativ ausfiel.

Bei allen diesen Versuchsthiern war aber zugleich auch der Befund strahlenpilzähnlicher Wuchsformen des Tuberkelbacillus vollkommen negativ, es handelte sich hierbei meist um mehr oder weniger mit nekrotischem Zerfall, Eiterbildung und Verkäsung einhergehende, subacute und chronische Tuberculosen. Ganz besonders galt dies von den nach intravenöser (Jugularis-) Tuberkelbacilleninjection zu beobachtenden, chronisch verlaufenden käsigen Pneumonien. Diese mit lebhaftem Gewebszerfall, Cavernenbildung, Verkäsung und Eiterung einhergehenden Lungentuberculosen liessen nur ganz vereinzelte eosinophile Zellen erkennen, und zwar auch nur an den Stellen, wo der destruierende Process noch nicht eingesetzt hatte. Erlagen solche, in die Vena jugularis interna injicirte Versuchsthiere nicht schon dem schweren tuberculösen Lungenprocesse, sondern einer aus diesem sich entwickelnden Miliartuberculose mit der für die intravenöse Injection typischen Verlaufsart, so ergab die mikroskopische Untersuchung der inneren Organe, besonders also der Leber und Milz, hinsichtlich des Auftretens eosinophiler Zellen zumeist einen spärlichen bzw. negativen Befund, mochten nun zahlreiche Tuberkelbacillen nachweisbar sein oder nur vereinzelte.

Aehnlich war das Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung der inneren Organe von Kaninchen, die einer intraabdominalen bzw.

intrapleurale Tuberkelbacilleninjektion unter dem Bilde der chronisch-subacuten Miliartuberculose erlegen waren. Auch hier liessen sich eosinophile Zellen meist nur vereinzelt nachweisen, Strahlenbildungen des Tuberkelbacillus fehlten ganz.

Nach den bisher mitgetheilten Erfahrungen über das Auftreten eosinophiler Zellen in den inneren Organen tuberculös inficirter Versuchsthiere musste die Ueberlegung berechtigt erscheinen, dass es sich hierbei nicht um zufällige Nebenfunde handeln könne, sondern viel wahrscheinlicher um einen in bestimmter, gesetzmässiger Weise sich vollziehenden, uns bisher noch unbekannten Reactionsvorgang von Seiten des erkrankten Organismus. Es wurden daher zwecks Studiums des Verhaltens eosinophiler Zellen während verschiedener Stadien einer localisirten tuberculösen Infection parenchymatöse Injectionen virulenter Tuberkelbacillen in die Rückenmusculatur anscheinend völlig gesunder Kaninchen vorgenommen und zwar in folgender Weise:

Mehrere ausgewachsene Kaninchen wurden in Narkose in Bauchlage auf dem Ludwig'schen Operationstischchen festgebunden, etwa in der Mitte des Rückens eine circa handtellerbreite Fläche der Haut über der Rückenmusculatur der einen Seite sorgfältig mit Cooper'scher Scheere von Haaren befreit, gründlich mit Wasser, Seife und Aether gereinigt und darauf mit einem sterilisirten Scalpell bis zur oberen Rückenfaszie gespalten. Ohne jegliche Berührung des Operationsgebietes mit den Fingern wurde nun mit sterilisirten Instrumenten die Faszie in der Längsrichtung etwa 5 cm gespalten, die nunmehr blossliegende Rückenmusculatur in ihrem dicksten Durchmesser auf etwa 3 cm durch einen tiefen Längsschnitt gespalten, die beiden klaffenden Muskelwülste durch zwei scharfe Haken auseinander gehalten und in die Tiefe dieses Muskelschlitzes mittelst Platinösen mehrere grössere und kleinere Colonien von Tuberkelbacillen aus einer frischen Glycerinagarcultur versenkt. Hierauf wurde die Faszie durch Seidenfäden, die ebenfalls mit den in der Wunde liegenden Enden von den Fingern des Operateurs nicht berührt worden waren, wieder vernäht und in gleicher Weise der Hautschnitt durch Naht vereinigt, die Wunde mit einem Collodium-Watteverband steril gedeckt.

Nach 4 Tagen wurde die Hautnaht wieder aufgetrennt, im gesunden Gewebe das inficirte Muskelstück schnell excidirt und die Wunde wie oben geschlossen. Das ausgeschnittene Muskelstück wurde sofort in kleine Stücke zerschnitten und lebendfrisch in bereitstehende, auf Körpertemperatur erwärmte Fixirungslösungen (4proc. Formalin, 5proc. Sublimat, 3proc. Salpetersäure) eingelegt und in der gewöhnlichen Weise in Paraffin eingebettet.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Muskelstücke ergab ein höchst interessantes Bild. Die implantirten Colonien von Tuberkelbacillen waren zum Theil verschwunden, zum Theil fanden sich grössere Rasen und scheinbare Geflechte derselben in unregelmässig zerklüfteter Gestalt. Mehrere bei makroskopischer Betrachtung gelblichweiss erscheinende, bis

linsengrosse, erweichte Herde in der Muskelsubstanz deuteten wohl darauf hin, dass hier die intensivste Giftwirkung stattgefunden hatte, d. h. dass an diesen Stellen die grösseren Haufen von Tuberkelbacillen gelagert haben mochten. Mikroskopisch enthielten diese erweichten Herde nekrotische Gewebstrümmern, Eiterkörperchen in grosser Anzahl, einige wenige eosinophile Zellen und vereinzelte Tuberkelbacillen. Es boten also diese grösseren Erweichungsherde kein besonders bemerkenswerthes Bild dar.

Um so überraschender war das Aussehen der diese Nekroseherde umgebenden Muskelpartien. Hier fanden sich in zerklüfteten, halbzer-rissenen oder geschrumpften Muskelfasern eingeschlossen ungeheure Mengen eosinophiler Zellen und unter ihnen vereinzelte Tuberkelbacillen. Die eosinophilen Zellen traten so in den Vordergrund aller übrigen Entzündungserscheinungen, dass wir hier von einer eosinophilen Infiltration bzw. von eosinophilen Abscessen zu sprechen geneigt waren. Die Zahl der gleichzeitig anwesenden polynucleären (und pseudoeosinophilen) Eiterkörperchen stand weit hinter der der eosinophilen Zellen zurück.

Diese eosinophilen Zellhaufen waren aber wohlgemerkt nicht dort zu finden, wo die Tuberkelbacillen in grösseren Complexen im Gewebe lagerten, sondern stets erst in deren Nachbarschaft anzutreffen. Um die Tuberkelbacillenherde herum lagerten mehr oder weniger zahlreiche Eiterkörperchen und hier und da Zellen mit mehreren, peripher gelagerten Kernen, die, wie es schien, zu Riesenzellen auszuwachsen im Begriffe sein mochten. Noch weiter peripherwärts war eine schmale Zone länglicher Zellen vom Charakter der Zellen des Granulationsgewebes wahrnehmbar. Darauf folgten im mikroskopischen Bilde einige mehr oder weniger zerklüftete, doch als solche noch gut erkennbare Muskelfasern, und theils schon zwischen diesen, theils in den an sie grenzenden Muskelfasern zeigten sich jene ungeheuren Mengen typischer eosinophiler Zellen. Dieselben lagen oft in rundlichen Haufen, zum Theil auch in langen, streifigen Zügen zwischen den aneinandergespresten Muskelfasern.

Bei sorgfältiger Durchmusterung möglichst dünner Schnitte liess sich erkennen, dass keineswegs alle jene sichtbaren, hellrothen Körnchen innerhalb des Protoplasmas weisser Blutzellen lagerten; vielmehr fanden sich auch hier wie in früheren Versuchen grosse Mengen freier, extracellulär gelagerter Granula vor. Die parenchymatöse Injection von in physiologischer Kochsalzlösung emulgirten Tuberkelbacillencolonien aus jüngeren Reinculturen in die Rückenmuskulatur von Kaninchen ergab ähnliche Resultate, nur erschien uns die Injection mittelst Pravaz'scher Spritze für diese Versuche weniger empfehlenswerth und einwandfrei, da man es bei dieser Technik weder sicher in der Hand hat, die Injectionsdosis bei dem erforderlichen tiefen Einstechen in die Muskulatur auf einen bestimmten, leicht wieder zu findenden Ort zu vertheilen, noch andererseits die Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung, die an und für sich auf das Gewebe einen gewissen chemischen Reiz zweifellos ausübt, vollkommen auszuschalten. Auch wissen wir aus den Koch'schen Tuberculinuntersuchungen, dass in physiologischer Kochsalzlösung ein Theil der in den Tuberkelbacillen enthaltenen organischen Verbindungen gelöst wird.

Von besonderem Interesse war für uns die Beobachtung, dass auch die Implantation von in strömendem Dampf eine Stunde lang sterilisirtem

Tuberkelbacillen-Reinculturmateriel in die Rückenmusculatur grosser gesunder Kaninchen eine ähnliche Reaction der eosinophilen Zellen hervorrief wie lebende Keime, nur mit dem bereits bekannten Unterschiede, dass innerhalb derselben Zeit der nekrotische Gewebszerfall wesentlich intensiver und ausgedehnter war als bei lebend implantirten Tuberkelbacillen, und dass sich die abgetödteten Tuberkelbacillen schon nach 4 Tagen mittelst der gebräuchlichen Färbungsmethoden nirgends mehr nachweisen liessen.

Wurden solche locale, durch Injection lebender Tuberkelbacillen in die Rückenmusculatur von Kaninchen erzeugten Tuberculosen nicht mit dem Messer entfernt, sondern sich selber überlassen, so führten sie nach Wochen und Monaten zu mehr oder weniger ausgedehnter Vereiterung und Verkäsung der betroffenen Muskelpartien mit Neigung zum Durchbruch nach aussen und schliesslich zu einer Metastasirung des tuberculösen Processes, dem die Thiere später erlagen. Die mikroskopische Untersuchung solcher Muskelstücke liess zwar immer noch eosinophile Zellen leicht erkennen, doch stand deren Zahl weit hinter der zurück, die im Anfangsstadium des Processes gefunden wurde.

Es ergab sich demnach bei allen den genannten Injectionsmethoden ungefähr das gleiche Resultat: Die eosinophilen Zellen waren in den ersten Stadien der tuberculösen Infection stets in reichlicher Anzahl vorhanden; im weiteren Verlaufe der selben traten aber regelmässig deutliche Unterschiede im Vorkommen jener Zellen auf. Wenn wir nun sahen, dass bei jenen destructiven chronischen und subacuten Tuberculosen der Versuchsthiere die eosinophilen Zellen mehr minder spärlich vertreten waren, hier und da sogar fehlten, so konnte der Grund für dieses Verhalten nicht in der Art des Injectationsverfahrens und der Grösse der Injectationsdosis gesucht werden. Denn wie unsere Tabellen lehrten, wurden gar nicht selten nach Jugularisjection kleiner Keimmengen eosinophile Zellen in reichlicher Anzahl angetroffen und wiederum nach Carotisjection grösserer Dosen mit sehr chronischem Verlaufe der Infection vermisst.

Auch die Dauer des Infectionsprocesses allein konnte nicht die Ursache dieser Erscheinung sein, denn bei jenen durch intraarterielle Injection mässiger Mengen virulenter Tuberkelbacillen hervorgerufenen Miliartuberculosen bei Kaninchen, die in 3—4 Wochen zum Tode führten, waren die eosinophilen Zellen meist auch noch gegen Ende der Krankheit und selbst in den inneren Organen der verendeten Thiere noch relativ reichlich nachweisbar, während sie bei den intravenös und solchen mit grossen Mengen abgeschwächter Culturen intraarteriell injicirten Kaninchen im allgemeinen bei der Obduction nur spärlich gefunden wurden, mochten die Thiere nun früher oder

später der Infection erlegen sein. Ganz besonders galt dies von jenen Versuchsthiere, die erst nach mehreren Monaten unter dem Bilde der chronischen, mit reichlicher Nekrose, Abscessbildung und starker Kachexie tödtlich verlaufenden Tuberculose, wie wir sie häufig als Spontan tuberculosen bei Thieren und namentlich auch beim Menschen beobachten, zu Grunde gingen.

Diese Beobachtung war doch frappirend und legte die Vermuthung nahe, dass es sich hier um lediglich dem Kaninchen und Meerschweinchen eigene Entzündungsreactionen handeln könne, zumal wir wissen, dass diese Thiere schon im physiologisch normalen Zustande besonders reichlich eosinophile Zellen im Blute und den inneren Organen beherbergen. Es erschien daher unumgänglich, das Verhalten der eosinophilen Zellen im gesunden Kaninchen- und Meerschweinchenkörper an der Hand der einschlägigen Litteratur und nach eigenen Beobachtungen zu prüfen.

Das Ergebniss mikroskopischer Untersuchungen von Blut und inneren Organen gesunder Kaninchen und Meerschweinchen war ein schwankendes. Gelegentlich fanden sie sich ausserordentlich reichlich im Blute, manchmal waren sie nur spärlich darin vorhanden. Meist trafen wir sie sehr zahlreich in der Lunge und zwar, wie bereits Teichmüller für das Meerschweinchen angiebt, zumeist im interlobulären Bindegewebe. Auch in der Niere gesunder Kaninchen und zwar besonders in den Glomerulis fanden sie sich öfters reichlich, im übrigen Nierenparenchym waren sie meist nur selten zu finden. In der Leber war ihre Zahl meist sehr gering, desgleichen in der Milz. In grösserer Anzahl fanden wir sie ziemlich häufig in der Darmschleimhaut, wie sie überhaupt auf Schleimhäuten der verschiedenen Organe meist, wenn auch nicht immer, zahlreich gefunden wurden.

Nach Okinschitz beträgt die Zahl der eosinophilen Zellen im Kaninchenblut durchschnittlich 51 Proc. der vorhandenen Leukocyten; im normalen Knochenmark berechnet sie Marwedel (a. a. O. S. 510) auf mindestens 70 Proc.¹⁾ Das Meerschweinchen ist nach Teichmüller besonders dann sehr reich daran, „wenn das Thier im besten Wohlbefinden eines künstlichen Todes stirbt.“ In wechselnder Menge fand Teichmüller (a. a. O. S. 598) eosinophile Zellen bei Ochs, Kuh, Kalb, Schaf, Schwein, Pferd, Ziege, Kaninchen. Beim Hund sind sie nach Heidenhain (Pflüger's Archiv 1888. Supplementband. S. 76) in der normalen Darmschleimhaut sehr zahlreich.

Neben den echten eosinophilen Zellen kommen nun aber beim Kaninchen und Meerschweinchen noch andere Zellen mit ausgesprochen acidophiler Körnelung vor, die von Ehrlich als pseudoeosinophile Zellen bezeichnet worden sind. Dieselben haben im Allgemeinen eine viel feinere Körnelung und werden von verschiedenen Autoren (Ehrlich, Kurloff, Enderlen, Lengemann u. A.) in ihrer Function den neutrophilen

1) Vermuthlich zählt Marwedel hier die pseudoeosinophilen Zellen mit.

polynucleären Leukocyten des Menschen gleichgestellt. Nach L e n g e m a n n bilden sie bei Kaninchen und Meerschweinchen „die Mehrzahl der weissen Zellen im Blute, sie wandern aus den Gefässen, sie bilden den Eiter, sie nehmen Fremdkörper auf — kurz, es sind die gewöhnlichen, polymorphkernigen Leukocyten, die als Wanderzellen, als Fresszellen und endlich im Absterben als Eiterzellen bekannt sind.“

Nach demselben Autor gesellt sich zu dem Unterschiede in der Granulirung noch der, „dass die Eosinophilen ein anderes, ja entgegengesetztes Verhalten in der Chemotaxis zeigen: Stoffe, die die einen anziehen, stossen die anderen ab, die gewöhnlichen Bakteriengifte wirken auf die Eosinophilen negativ chemotaktisch.“ Enderlen (a. a. O. S. 302) bezeichnet als die Ursprungsstätte der pseudoeosinophilen Zellen das rothe Knochenmark, „das ausserordentlich zahlreiche pseudoeosinophile Zellen birgt, und zwar findet man in ihm alle Uebergänge von mononucleären körnchenführenden Zellen bis zu den ausgebildeten polynucleären.“

Ihre exacte Unterscheidung von den echten eosinophilen Zellen unter dem Mikroskop ist durchaus nicht immer leicht und scheint von manchen Autoren überhaupt nicht getroffen worden zu sein. Wir fanden sie besonders reichlich beim Meerschweinchen, wesentlich reichlicher als beim Kaninchen. Ihre Körnelung zeigt nach Grösse und Menge, wenigstens nach Befunden an inneren Organen von Meerschweinchen, sehr bedeutende Unterschiede. Die Körnchen sind zum Theil winzig klein, mit starken Trockensystemen eben noch erkennbar, zum grösseren Theile aber gut tingirbare und unterscheidbare Granula, die fast in jeder Zelle in einigen wenigen Exemplaren die Grösse der kleineren echten eosinophilen Körnchen erreichen, gelegentlich sogar übertreffen.

Die Körnelung der pseudoeosinophilen Zellen scheint uns aber in ihrer Menge grossen Schwankungen unterworfen zu sein. Wir fanden z. B. bei einer durch Injection von *Aktinomyces bovis*-Reinculturmaterial ins Abdomen eines Meerschweinchens erzeugten, umschriebenen Peritonealaktinomykose ohne Eiterbildung pseudocoinophile Zellen in so grosser Anzahl und mit so lebhafter Körnchenbildung, dass schon bei der gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosinfärbung die Stellen des Gewebes, wo das Keimmaterial hingelangt war, durch die leuchtend rothe, breite Zone von feinen Granulirungen bei schwacher Vergrösserung leicht aufgefunden werden konnten. In nicht so reichlicher Menge, doch immer noch sehr zahlreich fanden wir pseudoeosinophile Zellen bei den verschiedensten tuberculösen Processen des Meerschweinchens, namentlich in der Nachbarschaft älterer Entzündungsherde.

Bei pyämischen und septischen Erkrankungen, besonders im Eiter schien die Menge der Körnelungen in den einzelnen pseudoeosinophilen Zellen wesentlich geringer zu sein. Wie weit diese letzteren Beobachtungen der Wirklichkeit entsprechen, müssen weitere Untersuchungen lehren. Jedenfalls erschien es uns nach unseren bisherigen wechselnden Befunden pseudocoinophiler Zellen im Kaninchen- und Meerschweinchenorganismus fraglich, ob dieselben wirklich in allen wesentlichen Punkten mit den polynucleären Leukocyten, den Eiterkörperchen des Menschen, in Parallele gesetzt werden dürfen. Wir glauben auf Grund unserer heutigen, noch ungenügenden Kenntniss dieser Zellformen nur so viel sagen zu

können, dass dieselben bei den verschiedensten Infectionsprocessen beider Versuchsthierspecies, namentlich der Meerschweinchen, in allerdings oft sehr reichlicher, doch gelegentlich auch sehr wechselnder Anzahl beobachtet werden, nicht aber die ausschliesslichen Vertreter der Eiterkörperchen bei Entzündungs- und Eiterungsvorgängen im Kaninchen- und Meerschweinchenorganismus sind. Denn auch diese Thiere verfügen über bedeutende Mengen feingranulirter polynucleärer Leukocyten, ähnlich den neutrophilen des Menschen.

Was die Natur der Granulirungen in pseudoeosinophilen Zellen anlangt, so sind wir bisher nur auf einige ungenügende und unsichere Angaben angewiesen. Nach Enderlen (a. a. O. S. 302) sollen die letzteren zum Unterschiede von der wahren eosinophilen Körnelung in „säurehaltigen Lösungen äusserst leicht“ aufgelöst werden, und ferner sollen zwischen den feineren und gröberen Granulis beider Zellformen „Farbendifferenzen“ bestehen. Die Löslichkeit der pseudoeosinophilen Granulirungen haben wir zur Zeit nicht eingehender geprüft, wohl aber die der echten eosinophilen Körnchen. Letztere sind im allgemeinen in schwachsauren Lösungen zum grössten Theile sicher unlöslich, ob alle, bleibe dahingestellt. Wir konnten sie ohne Nachtheil in 3 procentiger Salpetersäure fixiren, während bei Müller'scher Fixirung im Thermostaten bei 37,5° C. eine Quellung eosinophiler Körnchen stattzufinden schien. Färbungsunterschiede zwischen eosinophilen und pseudoeosinophilen Granulirungen haben wir mit Sicherheit nur zwischen solchen verschiedener Grösse beobachtet und möchten diese Farbendifferenz lediglich den verschiedenen Brechungsverhältnissen und Sättigungsgraden feinerer und gröberer Granula zuschreiben. Bei gleichgrossen eosinophilen und pseudoeosinophilen Granulis konnten wir uns von einem typischen abweichenden Färbungsverhalten beider Elemente bei Verwendung verschiedener Tinctionsmethoden (Eosin-Methylenblau, Säurefuchsin-Methylenblau, Bleu de Lyon — Bismarckbraun) nicht sicher überzeugen.

Es könnte uns nun leicht der Einwand gemacht werden, dass wir in den bisher mitgetheilten Beobachtungen über das Vorkommen eosinophiler Zellen bei Impftuberculosen von Kaninchen und Meerschweinchen bereits eosinophile und pseudoeosinophile Granulirungen verwechselt hätten, so z. B. bei jenen localen Tuberculosen in der Rückenmuskulatur von Kaninchen, bei denen eosinophile Zellen in so beträchtlicher Anzahl gefunden worden waren. Aus diesem und dem oben erwähnten Grunde, dass die an Kaninchen und Meerschweinchen erhobenen Befunde über das Auftreten eosinophiler Zellen während verschiedener Stadien der tuberculösen Infection keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen könnten angesichts des natürlichen Reichthums dieser Thiere an solchen Elementen, wurden sehr bald Versuche mit anderen Thierarten und in neuerer Zeit auch am Menschen angestellt. Bei Mäusen und besonders Katzen, welch letztere nachweislich keine oder nur vereinzelte pseudoeosinophile Zellen besitzen, ergab sich

ebenfalls im Anschluss an tuberculöse Infectionen verschiedener Art eine deutlich nachweisbare Anhäufung eosinophiler Zellen um die Tuberkelherde, wenn auch nicht in dem Maasse wie bei Kaninchen und Meerschweinchen, was nicht wunder nehmen kann bei Berücksichtigung des geringeren Reichthums dieser Thiere an eosinophilen Zellen und ihrer bedeutenderen natürlichen Refraction der Tuberculose gegenüber.

Besonders interessant und werthvoll musste die Beobachtung des Verhaltens eosinophiler Zellen in frischen, zeitlich genau begrenzten Tuberculoseinfectionen des Menschen sein. Die Thatsache, dass auch der abgetödtete Tuberkelbacillus noch umschriebene, der tuberculösen Infection ähnliche Entzündungserscheinungen hervorzurufen vermag, veranlasste uns zu dem Versuche, die Wirkung abgetödteter Tuberkelbacillen auf die Reaction eosinophiler Zellen am eigenen Körper zu prüfen. Zu dem Zwecke wurden mehrere Colonien einer virulenten Tuberkelbacillen-Glycerinagarcultur in etwas physiologischer Kochsalzlösung emulgirt, eine Stunde lang in strömendem Dampfe sterilisirt, und mit Pravaz'scher Spritze an zwei verschiedenen Stellen des linken Vorderarmrückens incutan, d. h. in die mittleren Schichten der Cutis (also nach Art der Technik bei der Schleich'schen Infiltrationsanästhesie) injicirt.

Bereits nach 36 Stunden traten um beide Injectionsstellen herum etwa je pfennigstückgrosse, umschriebene, derbe Infiltrationsherde auf, die nach weiteren 24 Stunden an Derbheit und Prominenz, weniger an Ausdehnung noch zugenommen hatten, mässig geröthet und beim Betasten leicht druckempfindlich waren. Sie erinnerten nach Consistenz und Aussehen einigermaassen an junge, noch in der Entwicklung begriffene Furuncularentzündungen, nur mit dem Unterschiede, dass sie spontan fast gar nicht, auf Druck nur wenig schmerzten, auf das Allgemeinbefinden anscheinend gar keinen störenden Einfluss übten und eine im Vergleich zu dem acuten Furunkel wesentlich geringere Röthung zeigten. Ein Achseldrüsenschwellung wurde nicht beobachtet.

In diesem Stadium, also nach 3 mal 24 Stunden, wurde unter streng aseptischen Cautele die Excision des einen Injectionsherdes einen halben Centimeter im gesunden Gewebe vorgenommen (hier ohne Anästhesierung, im zweiten Versuche mit Schleich'scher Infiltrationsanästhesie). Die Wunde wurde durch Naht geschlossen, steril verbunden, das Hautstück sofort nach der Excision in 4 procentigem Formol fixirt, in Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und in dünnen (5—7 μ starken) Schnitten mittelst der oben erwähnten Färbungsmethoden untersucht. Das mikroskopische Bild war kurz folgendes.

In den mittleren und unteren Cutisschichten hatten sich typische epithelioide Herde mit vereinzelt Riesenzellen entwickelt, nekrotisches Gewebe war nirgends zu finden, desgleichen fehlte eine lebhafte entzünd-

liche Infiltration; im Gegentheil waren weisse Blutkörperchen auffallend spärlich vertreten. Zum Theil mitten in den jungen Tuberkeln, zum Theil in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft fand sich nun eine ungewöhnliche Menge eosinophiler Zellen, wie sie bei spontanen menschlichen Hauttuberculosen (z. B. dem Lupus) nur ausnahmsweise beobachtet wird. Dieselben liessen sich zum Theil auch noch innerhalb der Capillaren nachweisen, sodass es den Anschein bot, als habe die Einwanderung eosinophiler Zellen noch nicht ihr Ende erreicht. Tuberkelbacillen waren trotz sorgfältigster Untersuchung mit der Koch-Ehrlich'schen und Ziehl-Neelsen'schen Färbung nirgends mehr nachweisbar.

Die Wunde heilte per primam, die Vereinigung der Wundränder war in Folge der Nachbarschaft des zweiten infiltrirten Injectionsherdes und des durch die Excision gesetzten, klaffenden Hautdefectes nur durch stärkeres Anziehen der umgebenden Hauptpartien möglich. Diese erhöhte Spannung und dazu die starke mechanische Reizung der Haut durch das Sterilisiren mögen zum Theil mit zu der baldigen Erweichung des zweiten Injectionsherdes beigetragen haben. Die Haut über demselben begann bereits vom fünften Tage an zu schuppen und sich lebhafter zu röthen. Die Infiltration hatte im Vergleich zu dem ersten Herde noch etwa um einen halben Centimeter an Umfang zugenommen.

Bereits an diesem, ausgesprochener aber erst am sechsten Tage ging der entzündliche Rubor mehr minder in jenen bläulichröthen Farbenton der Haut über, der so häufig den tuberculösen Affectionen ihr charakteristisches Gepräge verleiht. Schon jetzt war bei sorgfältiger Palpation eine leichte, eben merkliche Fluctuation wahrnehmbar. Am achten Tage war die Epidermis bereits so dünn, dass an zwei, etwa stecknadelkopfgrossen Stellen Eiterherdchen sichtbar wurden. Um einer Perforation des Abscesses vorzubeugen, wurde noch am achten Tage, diesmal unter Schleich'scher Localanästhesirung des benachbarten Gewebes, die Excision 1 cm im gesunden Gewebe vorgenommen und ein reichlich thalergrosses Stück Haut bis zur Fascie excidirt, die Wunde durch Situationsnähte geschlossen. Die Heilung erfolgte per primam.

Nach nochmaliger gründlicher Reinigung des excidirten Hautstückes durch Abreiben mit sterilen Aethertupfern wurde der Abscess geöffnet, mit der Platinöse Eiter auf verschiedene Nährsubstrate verimpft und auf Objectträger ausgestrichen, das Hautstück in 4 procentigem Formol fixirt und, wie vorhin angegeben, weiter behandelt. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes Resultat.

Das Gewebe war von einer lebhaften entzündlichen Infiltration durchsetzt, am stärksten in der Nähe der Abscessmembran. Innerhalb der Abscesshöhle fanden sich zahlreiche Eiterkörperchen und nekrotische Gewebspartikel, hingegen keine Tuberkelbacillen, keine anderen Mikroorganismen und auch keine eosinophilen Zellen. Auch in den Ausstrichpräparaten konnten Mikroorganismen und eosinophile Zellen nicht aufgefunden werden, wie auch die beschickten Culturröhrchen steril blieben. Im allgemeinen liessen sich von jener epithelioiden tuberculösen Neubildung wie im ersten Präparate nur hier und da noch geringe Reste nachweisen; die Tuberkel waren offenbar zum grösseren Theile dem nekro-

tisirenden Prozesse mit anheimgefallen. An den Stellen aber, wo sich noch charakteristisches tuberculöses Gewebe fand, lagerten auch gelegentlich noch bedeutende Mengen eosinophiler Zellen. Die mikroskopische Betrachtung solcher Stellen konnte keinen Zweifel darüber lassen, dass die eosinophile Infiltration hier im Vergleich zu dem ersten Versuche noch zugenommen, d. h. also fortgedauert hatte und vielleicht eine noch grössere Ausbreitung gewonnen haben würde, wenn nicht der nekrotische Gewebszerfall mit der eitrigen Schmelzung so frühzeitig eingesetzt hätte.

Durch den letzteren Vorgang verlor dieser künstliche Tuberkelherd seinen charakteristischen Habitus und damit sein ursprüngliches experimentell-pathologisches Interesse, denn mit dem Eintritt der Demarcation und Abscessbildung handelte es sich um einen natürlichen Heilungsvorgang des Organismus, den wir an zahlreichen Präparaten unseres chirurgischen Materials bereits mikroskopisch beobachtet hatten und der weiter unten in dieser Arbeit mitgetheilt werden wird.

Diese Versuche am Menschen ergaben demnach ähnlich wie bei den Versuchsthiern im Beginne der tuberculösen Infection ein vermehrtes Auftreten eosinophiler Zellen, und damit war zunächst dem Einwande vorgebeugt, dass es sich bei den mitgetheilten Thierversuchen um specifische, lediglich jenen Thieren eigene Entzündungsreactionen gehandelt habe.

Wie oben gezeigt wurde, liess weder die Art des Injectionsverfahrens, noch die Dauer des Infectionsprocesses an und für sich einen bestimmten Schluss auf das Erscheinen der eosinophilen Zellen zu. Es schien uns vielmehr ein anderer Factor für das gelegentliche Ausbleiben einer reichlicheren Ansammlung eosinophiler Zellen am Orte der Infection maassgebend zu sein, und zwar die alle jene chronischen tuberculösen Prozesse in mehr oder minder ausgesprochenem Grade begleitende Abnahme der Widerstandskraft des befallenen Organismus. Die Beurtheilung des kachektischen Zustandes tuberculöser Kaninchen ist freilich durch die blosse Besichtigung ihres äusseren Habitus, wie etwa bei Hunden und Katzen, bekanntlich nicht möglich. Selbst das Körpergewicht giebt keine sicheren Anhaltspunkte. Wir haben wiederholt sehr bedeutende, bis 300 ccm dicken Eiters enthaltende Abscesse, die unter den Bauchdecken bzw. in den Milchdrüsen entstanden waren, daneben Pleurampyeme und zahlreiche beträchtliche Drüsenschwellungen beobachtet, ohne dass solche Thiere bei Lebzeiten äusserlich einen schwer kachektischen Eindruck darboten.

In allen den Fällen, in denen die Schwere des tuberculösen Krankheitsprocesses eine starke Herabsetzung des Ernährungs- und Kräftezustandes der Versuchsthiere mit sich brachte, waren die eosinophilen Zellen stets beträchtlich an Zahl in den erkrankten Organen vermindert.

Die Beobachtung, dass in den frühen Stadien der tuberculösen Infection die eosinophilen Zellen meist reichlich vertreten sind, in späteren Stadien aber allmählich an Zahl wieder abnehmen, dass sie mithin nur dort reichlicher beobachtet werden, wo der befallene Organismus noch eine höhere Widerstandskraft besitzt, führten zu der weiteren Erwägung, dass höchst wahrscheinlich bei anderen Infectionsprocessen als der selbst im acuten Stadium immerhin relativ langsam verlaufenden Tuberculose, also bei solchen mit einem stürmischeren Verlaufe und schnellerem Kräfteverfall, die eosinophilen Zellen wesentlich spärlicher auftreten dürften.

In der That lehrten Versuche mit Staphylokokken- und Streptokokkeninjectionen, dass hier die eosinophilen Zellen ein ganz anderes, dem vermutheten entsprechendes Verhalten zeigten. Die mit dem *Staphylococcus pyogenes aureus* intraarteriell injicirten Kaninchen erlagen der Infection meist schon nach 3—6 Tagen. Die mikroskopische Untersuchung der inneren Organe, vornehmlich der Nieren, die stets mehrere eitrige Infarcte in der Rinde zeigten, liess keine oder nur ganz vereinzelte eosinophile Zellen erkennen, während Eiterkörperchen in ungeheurer Menge die Kokkenherde umgaben. Aehnlich war das mikroskopische Bild in Leber- und Lungenschnitten solcher Thiere, auch hier fanden sich nur äusserst spärlich eosinophile Zellen. Analoge mikroskopische Befunde lieferte die intraarterielle bzw. intravenöse und intraabdominale Injection von Streptokokken. Es ist uns nie gelungen, bei tödtlich verlaufenen, durch Staphylokokken bzw. Streptokokken bedingten Pyämien in den inneren Organen der Versuchsthiere eosinophile Zellen in grösserer Anzahl nachzuweisen. Selbst in den von der pyämischen Infection nicht unmittelbar ergriffenen Schleimhäuten waren sie meist nur spärlich vertreten.

Ob bei diesen Injectionsversuchen mit Eiterkokken die normaliter im Kaninchen- und Meerschweinchenorganismus vorhandenen eosinophilen Zellen überhaupt eine Vermehrung und nicht vielmehr eine Verminderung erfahren haben, mag vorläufig noch dahingestellt bleiben. Soviel lehrten jedenfalls diese Versuche, dass bei schweren pyämischen Processen im Kaninchen- und Meerschweinchenkörper weder eine sicher nachweisbare Vermehrung der im Blute kreisenden eosinophilen Zellen, noch eine reichlichere locale Anhäufung derselben in den von der Infection betroffenen Organen stattfindet. Nach unseren bisherigen Erfahrungen sind wir geneigt, eher eine Verminderung als Vermehrung der eosinophilen Zellen bei pyämischen Erkrankungen der Versuchsthiere anzunehmen. Eine Stütze für diese Annahme können vielleicht die folgenden Beobachtungen bieten.

Bei Gelegenheit der Untersuchungen über den zeitlichen Eintritt der Strahlenbildung des Tuberkelbacillus in der Niere und Leber des Kaninchens erlebten wir zweimal im Anschluss an den chirurgischen Eingriff (wiederholte partielle Leberlappenresection, Nephrektomie) die Entwicklung von Pyämien mit tödlichem Ausgang, die nachweislich durch den *Staphylococcus pyogenes aureus* hervorgerufen worden waren (beide Thiere litten an Hautausschlägen, die ein sauberes chirurgisches Arbeiten sehr erschwerten). Während nun die vor Eintritt der secundären Eiterkokkeninfection exstirpirten Organstücke bereits am 4. Tage nach der Injection virulenter Tuberkelbacillen eine deutliche Anhäufung von eosinophilen Zellen um den jungen Tuberkelherd erkennen liessen, war bei der mikroskopischen Untersuchung derselben Organe nach erfolgtem tödlichen Ausgange der inzwischen eingetretenen Pyämie der Befund eosinophiler Zellen durchschnittlich ein wesentlich geringerer und schwankender geworden. Es fanden sich Haufen von Eiterkokken, umgeben von zahlreichen Eiterkörperchen; die jungen Tuberkel hatten sich anscheinend nicht weiterentwickelt. Die bereits am 4. Tage nach der Injection in ihren ersten Anfängen beobachtete Strahlenbildung des Tuberkelbacillus war auf dem ursprünglichen Stadium anscheinend stehen geblieben, und die um einen epithelioiden Herd anfangs so reichlich versammelten und jetzt eher noch reichlicher zu erwartenden eosinophilen Zellen waren an Zahl sichtlich geringer geworden bzw. hier und da fast gänzlich verschwunden. Ob sie durch die Eiterinfection an Ort und Stelle untergegangen oder durch Verlust ihrer acidophilen Körnelung als eosinophile Zellen nicht mehr kenntlich, oder aber vom Orte der Infection wieder gewichen waren, liessen die darauf untersuchten Präparate nicht sicher ermitteln.

Die Beobachtungen der durch eine intercurrente Pyämie in ihrem klinischen wie pathologisch-anatomischen Charakter wesentlich modificirten Tuberculosen im Kaninchen- und Meerschweinchenorganismus legten die Frage nach dem Verhalten der eosinophilen Zellen im spontan an Tuberculose erkrankten thierischen und menschlichen Körper nahe. Aus den pathologisch-anatomischen Forschungen der neueren Zeit wissen wir ja, dass, abgesehen von den Miliartuberculosen, sehr viele tuberculöse Erkrankungen des Menschen und wohl auch der Thiere, namentlich die chronischen Lungentuberculosen, infolge einer früher oder später intercurirenden Mischinfection den tödlichen Ausgang nehmen, während die tuberculöse Infection an und für sich durchaus nicht immer die Schwere und den Verlauf der Erkrankung bedingt.

Es wurden zunächst Lungen, Leber, Milz und Nieren junger, wegen Miliartuberculose im hiesigen städtischen Schlachthofe¹⁾ getödteter Kälber und Schweine auf ihren Gehalt an eosinophilen Zellen untersucht. Es handelte sich hierbei jedenfalls um rein tuberculöse

1) Das Material aus dem städtischen Schlachthofe verdankte ich der gütigen Vermittelung des Herrn Sanitätsthierarztes Dr. Angermann.

Processe, wie auch die mikroskopische Untersuchung und bacteriologische Controle keinerlei Anhaltspunkte für irgendwelche Mischinfection gab. Eosinophile Zellen waren in solchen Organen nur ausserordentlich spärlich aufzufinden, während tuberculöse Herde, meist mit nekrotischem Gewebszerfall verbunden, in den einzelnen Schnitten sich reichlich fanden.

Analoge Resultate ergab die mikroskopische Untersuchung derselben Organe von an Miliartuberculose verstorbenen Kindern, bei denen sich der miliare Process im Anschluss an eine seit Jahren bestehende, schwere tuberculöse Erkrankung im Knie- bzw. Hüftgelenk oder der Wirbelsäule entwickelt hatte. Eine Mischinfection liess sich hierbei ebenfalls nicht nachweisen. Eosinophile Zellen fehlten in den von uns untersuchten Organstückchen so gut wie gänzlich. Diese Befunde konnten uns nach den oben mitgetheilten Erfahrungen an Versuchsthiere nicht mehr unerwartet kommen, bildeten sie doch lediglich eine Bestätigung der aus der künstlichen Thierinfection gewonnenen Schlüsse dass bei subacuten und chronischen Miliartuberculosen der Gehalt der inneren Organe an eosinophilen Zellen meist sehr gering ist. Einen Fall acutester Miliartuberculose, wie wir sie beim Thier künstlich zu erzeugen im Stande sind, ohne vorherige Kachexie, hatten wir beim Menschen zu beobachten nicht Gelegenheit, derselbe dürfte aber wohl auch zu den grössten Seltenheiten auf dem Secirtisch gehören.

Was nun die Menge der eosinophilen Zellen bei der chronischen Lungentuberculose des Menschen anlangt, so haben unsere darauf gerichteten Untersuchungen zu dem Ergebniss geführt, dass meist die Zahl der vorhandenen eosinophilen Zellen eine sehr geringe ist und in keinem irgendwie bestimmbar Verhältnisse zur Ausbreitung und Schwere des tuberculösen Processes steht, und dies um so weniger, als ja die Lungentuberculose des Menschen mit mehr oder minder ausgebreiteter Mischinfection einhergeht. Frische tuberculöse Lungenspitzenkrankungen, namentlich solche von durch einen Unfall, Selbstmord u. s. w. plötzlich ums Leben gekommenen, sonst gesunden Menschen standen uns bisher zur mikroskopischen Untersuchung nicht zu Gebote.

Bei tödtlich verlaufenen pyämischen und septischen Processen des Menschen, wie sie im Gefolge von Erysipel, Furunculose, Osteomyelitis, Puerperalfieber, Scharlach, Pneumonie, Angina Ludovici, Milzbrand u. dgl. auftreten, wurden eosinophile Zellen nur äusserst spärlich, meist aber überhaupt nicht gefunden. Derartige absolut negative Befunde haben gelegentlich den einen oder

anderen Forscher bedenklich gemacht, die Beobachtungen über das Auftreten eosinophiler Zellen bei Thieren mit denen des Menschen in vergleichende Parallele zu setzen, da die eosinophilen Zellen im Kaninchen und Meerschweinchenorganismus auch bei pyämischen Erkrankungen nie ganz fehlten. Die Annahme vorausgesetzt, dass die Möglichkeit einer Verwechslung eosinophiler und pseudoeosinophiler Zellen ausgeschlossen ist, wird die Hinfälligkeit solcher Argumentirung augenscheinlich bei der Ueberlegung, dass ja doch nicht die Thiere überhaupt, sondern nur Kaninchen und Meerschweinchen manchmal auch bei den schwersten Infectionen noch eine im Vergleich mit Befunden beim Menschen nicht unbeträchtliche Anzahl eosinophiler Zellen auffinden lassen. Wie die Anzahl eosinophiler Zellen bei Rindern und Schweinen, die an Miliartuberculose zu Grunde gegangen bezw. getödtet worden waren, durchaus der bei der analogen Erkrankung des Menschen gefundenen entsprach, so war auch in den wenigen darauf gerichteten Untersuchungen von pyämischen Processen dieser Thiere der Befund eosinophiler Zellen ein durchaus den Erwartungen entsprechender: dieselben wurden nur sehr spärlich oder gar nicht gefunden.

Nicht die vergleichende Betrachtung der Befunde eosinophiler Zellen bei Menschen und Versuchsthieren kann unseres Erachtens Gegenstand ernsterer Meinungsverschiedenheiten und Bedenken sein, sondern eher wohl die Vergleichung der spontanen menschlichen und thierischen Infectionskrankheiten mit jenen künstlich gesetzten, zeitlich genau bestimmten, plötzlich einen bis dahin mehr oder minder gesunden und widerstandsfähigen Organismus überfluthenden Infectionsprocessen der Versuchsthiere.

Wenn bei einem an pyämischem Milzbrand verendeten Meerschweinchen in den Lungen desselben noch vereinzelte eosinophile Zellen gefunden wurden, so konnte diese Beobachtung nicht auffällig erscheinen. Denn es ist nichts natürlicher, als dass ein Organ, das meist schon im normalen Zustande sehr reich an diesen Zellen ist, deren einige auch noch bei schweren, plötzlich einsetzenden Infectionen zeigen wird. Diese Beobachtung kann selbst dann noch nicht frappiren, wenn gelegentlich die eosinophilen Zellen sogar noch verhältnissmässig reichlich zu finden sind. Man muss eben auch bei diesen Untersuchungen sich immer den physiologischen Zustand der betreffenden Organe vergegenwärtigen, ehe ein Schluss auf die pathologischen Befunde gezogen werden darf. Da in der normalen Lunge des Kaninchens und Meerschweinchens häufig die eosinophilen Zellen sehr zahlreich vertreten sind (Teichmüller u. A.), so kann es nicht

Wunder nehmen, wenn auch im plötzlich schwer erkrankten Organe dieselben sich hier und da noch vorfinden, während uns beim Menschen ein solcher Befund auffällig erscheinen müsste angesichts des in der normalen menschlichen Lunge erfahrungsgemäss meist nur spärlichen Vorkommens derselben.

Auch der Einwand, dass die eosinophilen Zellen infolge ihres gehäuftten Auftretens auf Schleimhäuten anscheinend ganz gesunder Kaninchen und Meerschweinchen bei diesen Thieren eine andere Bedeutung als beim Menschen haben müssten, kann nicht als stichhaltig gelten. Denn erstens beobachten wir durchaus nicht constant und bei allen Versuchsthieren, die wir als gesund betrachten, eine besonders reichliche Vermehrung eosinophiler Zellen auf den verschiedenen Schleimhäuten (der Nase, der Bronchien, des Darmes u. dgl.), und zweitens sind wir auch nicht immer in der Lage, den jeweiligen Gesundheitszustand dieser Thiere richtig beurtheilen zu können. Wir wissen oft nicht, ob die soeben getödteten, anscheinend völlig gesunden Thiere nicht doch an einer den menschlichen Lungenaffectionen leichteren Grades (Bronchitis u. s. w.) ähnlichen Erkrankung gerade litten, und diese Möglichkeit liegt nicht so fern bei Berücksichtigung der allgemeinen experimentell-pathologischen Erfahrung, dass Kaninchen und Meerschweinchen zu Erkrankungen des Respirationstractus sehr disponirt sind.

Aber selbst wenn man zugiebt, dass das reichliche Vorkommen eosinophiler Zellen im Organismus von Kaninchen und Meerschweinchen keine rechte physiologische Erklärung zulasse, so kann doch die That- sache nicht bestritten werden, dass auch bei diesen Thieren die eosinophilen Zellen eine Sonderstellung bei Infectionen gegenüber den anderen Leukocyten einnehmen. Das erweist ja schon die einfache Thatsache, dass der Eiter dieser Thiere eosinophile Zellen so gut wie nicht enthält (vgl. Enderlen, S. 526).

Die Litteratur enthält allenthalben eine grosse Anzahl von Mittheilungen über Befunde eosinophiler Zellen bei den verschiedensten physiologischen und pathologischen Vorgängen im menschlichen Körper. Abgesehen von vielfachen in der Litteratur verstreut sich findenden, hierher gehörigen Angaben in Arbeiten, die an und für sich dem Studium der eosinophilen Zellen nicht gewidmet sind und mehr der Vollständigkeit halber als zwecks näherer Betrachtung solche Befunde anführen, giebt es eine verhältnissmässig nicht unbedeutende Anzahl von Arbeiten aus den letzten beiden Decennien, die fast ausschliesslich dem Studium der eosinophilen Zellen gewidmet sind. Zu diesen in der Litteratur zum Theil wiederholt bearbeiteten Untersuchungen gehören Mittheilungen über Vorkommen und Bedeutung der eosinophilen Zellen im Blut (Ehrlich, Müller-Rieder, Schwartze, Weiss, Neusser, Bücklers, Zappert,

Reinbach, Stoks, Schönbrod, Thayer u. A.), im Sputum bei verschiedenen Lungenaffectionen (Heim, Schmidt, Weiss, Fink, Schönbrod, Teichmüller, Fuchs u. A.), in der Schleimhaut des Darmkanals (Stutz, Heidenhain) und des Respirationstractus (Grouven, Teichmüller), in Nasenpolypen (Hemmrich u. A.), im Eiter (Janowski), bei Gonorrhoe (Vorbach, Lewin, Posner u. A.) u. s. w. Diese Arbeiten sind, wenngleich sie auch hier und da einen rein casuistischen Charakter tragen, doch für unsere Untersuchungen recht wohl verwertbar ihrer theilweise sehr exacten histologischen Details und tabellarischen Uebersichten wegen.

Eine wesentlich eingehendere und vielseitigere Betrachtung der eosinophilen Zellen findet sich unseres Erachtens erst in den Arbeiten aus den letzten 5 Jahren. Namentlich sind es Untersuchungen über die Erkrankungen der blutbereitenden Organe (Ehrlich-Lazarus, Türk u. A.), besonders des Knochenmarks, die experimentell erzeugte Osteomyelitis (Enderlen, Marwedel) u. dgl., in denen die eosinophilen Zellen hinsichtlich ihres Vorkommens, ihrer diagnostischen und prognostischen Bedeutung eine vielseitigere Beurtheilung erfahren. Daneben sind die ebenfalls der neuesten Zeit angehörenden Untersuchungen Teichmüller's über das Vorkommen und die Bedeutung eosinophiler Zellen im Sputum besonders beachtenswerth.

In allen den letzterwähnten Arbeiten finden wir mehr oder weniger bereits die übereinstimmende Ueberzeugung ausgesprochen, dass die eosinophilen Zellen eine gewisse Sonderstellung gegenüber den übrigen weissen Blutkörperchen einnehmen, im Gegensatz zu der früher vielfach vertretenen Anschauung, die am klarsten aus Fr. Müller's Worten hervorgeht: „Die Studien über die eosinophilen Zellen, welche nichts anderes als eine bestimmte Leukocytenform vorstellen, können nur dann zu einigermaassen sicheren Ergebnissen führen, wenn sie im natürlichen Zusammenhang und im steten Hinblick auf die Verhältnisse der übrigen zelligen Elemente des Blutes und deren Entwicklung verfolgt werden. Diesen Zusammenhang haben aber viele Untersuchungen offenbar verloren. Es sind daher die Beobachter zu Resultaten gekommen, welche den eosinophilen Zellen eine durch nichts berechnigte Sonderstellung unter den übrigen leukocyitären Zellen verleihen und bezüglich der Entstehung der Regeneration der eosinophilen Zellen zu Anschauungen führen, die sich von den für die übrigen Leukocyten gültigen weit entfernen.“

Abgesehen von den letzterwähnten Bemerkungen über die Regeneration eosinophiler Zellen können wir uns dem um die Erforschung der zelligen Elemente des Blutes und besonders der eosinophilen Zellen hochverdienten Forscher nicht völlig anschliessen. Die mikroskopische Untersuchung der verschiedensten Infectionsprocesse des Menschen hat uns gelehrt, dass die eosinophilen Zellen nicht in gleichem Sinne in die Erscheinung treten wie die übrigen weissen Blutkörperchen, und ihre Betheiligung an der Eiterbildung nur äusserst spärlich beobachtet wird. Es ist uns nur selten gelungen, im Eiter tuberculöser oder actinomycotischer Abscesse, in nekrotischen Pfröpfen von Furunkeln, im Eiter lymphangitischer und erysipelatöser Processe, Mastitiden, Periostitiden u. dgl. eosinophile Zellen nachzuweisen. Die Thatsache, dass der Eiter keine

oder nur äusserst vereinzelte eosinophile Zellen enthält, wird auch durch die von mehreren Seiten mitgetheilte Beobachtung nicht entwerthet, dass der gonorrhoeische Eiter häufig eosinophile Zellen enthalte. Dieselbe kann schon deshalb nicht im Widerspruch mit unserer Behauptung stehen, als es sich bei dem sogenannten gonorrhoeischen Eiter in Wirklichkeit ja nicht um reinen Eiter, d. h. um ein Entzündungsproduct handelt, wie wir es bei phlegmonösen Processen, in Abscessen u. s. w. finden und hier schlechthin als „Eiter“ bezeichnen, sondern nur um ein eitriges „Secret“, nämlich um eine mit Eiterkörperchen, Plattenepithelien u. dgl., mehr oder weniger vermischte entzündliche Absonderung der Urethralschleimhaut, also um ein Secret, ähnlich dem der eitrigen Bronchitis (und Rhinitis), bei der wir ja auch nur von schleimig-eitrigem „Sputum“ sprechen.

Je reichlicher aber der Gehalt des gonorrhoeischen Secretes an Eiterkörperchen ist, um so geringer scheint die Zahl der vorhandenen eosinophilen Zellen zu sein. Denn nach den systematischen Untersuchungen des gonorrhoeischen Eiters von Lewin, Posner und Vorbach sind die eosinophilen Zellen in der ersten Zeit nach der Infection sehr spärlich, im weiteren Verlaufe der Gonorrhoe reichlicher und oft sehr reichlich; nach Posner und Lewin erreichen sie in der 3. Woche ihren Höhepunkt, während „kein correspondirendes Verhältniss der Anzahl der eosinophilen Zellen im Blute und der Anzahl derselben im gonorrhoeischen Secret besteht“ (Vorbach). Hingegen müssten nach unserer Annahme in gonorrhoeischen periurethralen Abscessen und solchen der Bartholinischen Drüse eosinophile Zellen fehlen, worüber wir Angaben in der Litteratur nicht finden konnten.¹⁾

Schon die Thatsache, dass das eitrig-eitrige Exsudat nur höchst selten eosinophile Zellen beherbergt, erweist die Unhaltbarkeit des Müllerschen Axioms, dass „nur im Zusammenhang und im steten Hinblick auf die Verhältnisse der übrigen zelligen Elemente des Blutes und deren Entwicklung“ die Studien über eosinophile Zellen zu einigermaassen sicheren

1) Ein spontaner Austritt von eosinophilen Zellen aus dem Gewebe in die Secrete wird zwar wohl allgemein angenommen, ist aber unseres Wissens bis heute nicht experimentell sicher erwiesen. Das reichliche Vorkommen eosinophiler Zellen im Secrete bei Schleimhautaffectionen braucht nicht als eine willkürliche Auswanderung dieser Zellen aus der Mucosa gedeutet zu werden, sondern kann auch die Folge einer rein mechanischen, durch die lebhaftete Secretion bedingten Ausschwemmung derselben aus den daran reichen Gewebspartien sein. Für die letztere Möglichkeit scheint mir die Beobachtung zu sprechen, dass der spontan sich entleerende Eiter frischer Aknepusteln des Menschen keine oder nur vereinzelte eosinophile Zellen enthält. Drückt man aber eine solche Pustel gewaltsam aus, so erhält man ein trübseröses Exsudat mit oft sehr zahlreichen, eosinophilen Zellen und freien Granulis, die offenbar aus dem entzündlichen Gewebe mechanisch mit herausgepresst worden sind. Auch für die in frischen Pemphigusblasen beobachteten eosinophilen Zellen dürfte diese Erklärung nicht ganz von der Hand zu weisen sein, indem die dicht unter dem Papillarkörper der Haut reichlich lagernden eosinophilen Zellen bei beginnender Exsudation und dadurch bedingter, rasch sich vollziehender totaler Abhebung des Papillarkörpers aus den obersten Hautschichten mit ausgeschwemmt werden.

Ergebnissen führen könnten. Die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute sowohl als in den einzelnen Organen ist eine unabhängig von dem Verhalten der übrigen Leukocyten vor sich gehende Reactionerscheinung des Organismus.

Vielfache Beobachtungen nöthigen uns sogar zu der Anschauung, dass es unzweckmässig sein dürfte, wollte man aus dem Verhalten der eosinophilen Zellen im Blute eines Organismus, ihrem reichlichen Vorhandensein oder Fehlen darin, einen Rückschluss auf ihr Vorkommen in den inneren Organen desselben wagen. Weiss hat in seinen Studien über die eosinophilen Zellen auf die Unzuverlässigkeit und Unzulänglichkeit der üblichen Blutuntersuchungsmethoden hingewiesen und auf die Thatsache, dass die Blutuntersuchung gelegentlich, und auch bei wiederholten Malen und trotz genauer Durchsicht der Präparate keine Vermehrung eosinophiler Zellen erkennen lässt, während z. B. das Sputum auffallend reich daran ist.

Diese bei chronischer Lungentuberculose des Menschen von Weiss constatirten und von Leyden auch für das bronchiale Asthma bestätigten Beobachtungen haben in neuerer Zeit noch eine wesentliche Bereicherung und Stütze erfahren, so unter Anderen von Fuchs, Przewowski, Stutz, Teichmüller, Türk, Voswinckel u. A. Wir selbst haben nur in wenigen Fällen eine Blutuntersuchung vorgenommen und konnten dabei ebenfalls die Inconstanz des Blutbefundes gegenüber den Befunden der jeweilig der Untersuchung auf eosinophile Zellen unterzogenen Organe bestätigen. Przewowski (a. a. O. S. 180) fand im Blute von wegen Portiocarcinoms operirten Kranken, bei denen das Neoplasma sehr zahlreiche eosinophile Zellen enthielt, „keine mehr oder minder wichtigen Veränderungen. Die Gesamtzahl der Leukocyten war nicht vergrössert, und das quantitative Verhältniss der eosinophilen Zellen zu den übrigen Leukocyten überstieg die Norm nicht.“ Nach Voswinckel zeigte sich bei Carcinomerkrankungen des Uterus „ohne Unterschied bei leichten und schweren Fällen bald Vermehrung, bald normale Zahl, bald Verminderung der eosinophilen Zellen im Blute.“ Fuchs kommt nach Zusammenfassung der in der Litteratur mitgetheilten und der eigenen Beobachtungen zu dem Resultate: „Einen einheitlichen Gesichtspunkt, von dem etwa die Vermehrung resp. Verminderung der eosinophilen Zellen im Blute zu beurtheilen wäre, kennen wir nicht“ (a. a. O. S. 442). Es wäre vielleicht der Mühe werth, eine grössere Reihe vergleichender Untersuchungen über die Befunde eosinophiler Zellen im Blute und gleichzeitig solcher in erkrankten Organen des Menschen anzustellen, um den Mangel eines correspondirenden Verhältnisses eosinophiler Zellen im Blute und in den betreffenden Organen endgültig festzustellen.

Selbst in jenen Fällen, wo es sich um Erkrankungen der blutbereitenden Organe handelt, also um Milz- und Knochenmarksaffectionen, besonders die verschiedenen Formen der Leukämie und der malignen Neubildungen von Milz und Knochenmark, scheint nach eigenen Beobachtungen und besonders den Angaben der einschlägigen

Litteratur der Blutuntersuchung auf eosinophile Zellen nicht mehr jener ihr früher nachgerühmte diagnostische Werth beizumessen zu sein.

Müller und Rieder haben an der Hand zahlreicher Untersuchungen die Irrthümlichkeit der von verschiedenen Forschern bis in die neueste Zeit vertretenen Behauptung nachgewiesen, dass eine Leukämie nur an der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute zu erkennen sei. Birch-Hirschfeld bestätigt, dass das Mengenverhältniss der eosinophilen Zellen „schwankend und keineswegs typisch für die Leukämie oder eine bestimmte Form derselben“ ist (a. a. O. S. 213). Auch wir hatten Gelegenheit, uns von der Variabilität des Vorkommens eosinophiler Zellen bei der Leukämie und bei neoplastischen Processen des Knochenmarks zu überzeugen. Im Beginne der Leukämie — darin stimmen die meisten Autoren überein — findet sich meist eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute, gegen Ende der Krankheit und bei intercurrenten Erkrankungen Leukämischer aber häufig eine Verminderung derselben (Fränkel, Lichtheim, Zappert, Janowski u. A.). Wir führen diese Beobachtungen bei Leukämie nur zur Begegnung des naheliegenden Einwandes an, dass die Blutbefunde bei dieser Erkrankung gegen die den eosinophilen Zellen im Kampfe gegen Infectionen zugeschriebene Bedeutung sprächen. Ganz abgesehen von der irrigen Voraussetzung, die Blutbefunde des protopathisch erkrankten blutbereitenden Organs denen des intacten Blutapparates gleichsetzen zu dürfen, scheinen jene Beobachtungen eher im Einklang als im Widerspruch mit unseren bisherigen Ergebnissen zu stehen.

Noch aus einem anderen Grunde erscheint uns die Betrachtung und Beurtheilung der eosinophilen Zellen lediglich im Zusammenhang mit der Beobachtung auch der übrigen zelligen Blutelemente wenig aussichtsvoll, nämlich im Hinblick auf die übereinstimmend von den Autoren (Ehrlich, Schwartz, Rieder, Türk u. A.) gefundene Thatsache, dass bei entzündlicher Leukocytose die eosinophilen Zellen im Blute fast immer gänzlich fehlen. Diese Beobachtung wird leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, dass die entzündliche Leukocytose nach v. Limbeck's eingehenden Untersuchungen „nur an mit Exsudation einhergehende Infectionsprocesse gebunden erscheint“ (v. Limbeck a. a. O. S. 51) und am ausgeprägtesten bei Staphylokokken- und Streptokokkeninfectionen beobachtet wird. Die letzteren aber sind gleichzeitig von mehr oder minder hohem Fieber begleitet, und die oben mitgetheilten Ergebnisse über das Vorkommen eosinophiler Zellen von an pyämischen Erkrankungen zu Grunde gegangenen Versuchsthieren machten es wahrscheinlich, dass auch bei mensch-

lichen acuten fieberhaften Processen die eosinophilen Zellen ein ähnliches Verhalten zeigen würden.

Für tödtlich verlaufene Pyämien des Menschen hatten wir bereits im Anschluss an die entsprechenden Thierversuche das Fehlen oder spärliche Auftreten eosinophiler Zellen erwiesen (cf. S. 233), ohne auf deren Verhalten bei örtlichen acuten Entzündungsprocessen dort näher einzugehen. Wie spätere Versuche uns lehrten, bedurfte es auch bei Kaninchen und Meerschweinchen nicht erst der metastatischen Verbreitung einer localen Eiterkokkeninfection, um ein reichlicheres Auftreten eosinophiler Zellen zu verhindern. Schon die parenchymatöse Injection von Staphylokokken in die Rückenmuseculatur sonst gesunder Kaninchen genügte, jene nach Tuberkelbacilleninjection beobachtete, so lebhafte Anhäufung eosinophiler Zellen am Orte der Infection hintanzuhalten.

Diese Beobachtung konnte nichts Auffälliges an sich haben, deckt sie sich doch mit der allgemeinen klinischen Erfahrung, dass schon die geringsten Eiterinfectionen auch beim Menschen oft die schwersten Allgemeinerscheinungen hervorrufen; es braucht hier nur an die Furunkularentzündung erinnert zu werden, deren häufig stürmische und lähmende Wirkungen auf den Gesamtorganismus ja allgemein bekannt sind. Gerade die Beobachtung, dass die im Kaninchen- und Meerschweinchenorganismus doch so reichlich vorhandenen eosinophilen Zellen am Kampfe gegen Eiterinfectionen sich nicht oder nur wenig betheiligen, bildet, wie mir scheint, eine vermittelnde Brücke zur Beurtheilung des Auftretens eosinophiler Zellen beim Menschen.

Die tägliche Erfahrung lehrt ja den Arzt, dass weit über die Hälfte aller Infectionskrankheiten durch die Eitermikroben hervorgerufen werden, und wenn der Chirurg sein Material an Infectionsprocessen zusammenstellt, so dürften sich wohl zwei Drittel derselben als von Staphylokokken und Streptokokken verursacht herausstellen. Es kann deshalb von vornherein nichts Verblüffendes haben, wenn wir bei einem guten Theile unserer Kranken vergeblich nach eosinophilen Zellen suchen. Dass dieselben bei acuten Infectionen des Menschen überhaupt nicht in die Erscheinung träten, wird zwar von verschiedenen Seiten behauptet, aber nicht sicher bewiesen. Dieser Beweis hat freilich auch seine natürlichen Schwierigkeiten. Denn es bietet sich nur selten Gelegenheit, Infectionen des Menschen in ihren allerersten Stadien untersuchen zu können. Einerseits kommen die Kranken meist erst in ärztliche Behandlung, wenn ihr Leiden einen ernsteren Charakter annimmt, und anderseits fehlt uns in den Fällen, wo es sich um ganz frische Infectionen handelt, meist die Möglichkeit einer mikroskopischen Untersuchung derselben.

Zum Studium der eosinophilen Zellen bei den verschiedenartigsten Infectionen des Menschen scheint mir das dem Chirurgen zu Gebote stehende Untersuchungsmaterial wesentlich geeigneter zu sein als das des pathologischen Anatomen und des inneren Klinikers. Während der pathologische Anatom dem toten, durch irgend einen schnelleren oder langsameren, einfachen oder complicirten Erkrankungsprocess vernichteten Körper sein Hauptmaterial entnimmt, der innere Kliniker neben der Blutuntersuchung nur auf einige wenige, der mikroskopischen Untersuchung zugängliche Elemente des kranken Organismus angewiesen ist, steht dem Chirurgen die Möglichkeit zur Hand, in vielen Fällen sich des eigentlichen Krankheitsherdes mit dem Messer zu bemächtigen und denselben unter Berücksichtigung aller klinischen Symptome und Untersuchungsmethoden zweckentsprechend zu prüfen.

Diese Erwägung veranlasste uns, namentlich das auf chirurgischem Wege in den letzten Jahren in dem chirurgisch-poliklinischen Institut der Universität durch Herrn Prof. Friedrich gewonnene Material einschliesslich desjenigen seiner Privatklinik, einer näheren Prüfung auf eosinophile Zellen zu unterziehen. Im Laufe der Zeit wurden mehrere Hunderte chirurgischer Präparate verschiedenster Herkunft und Natur auf eosinophile Zellen untersucht, unter denen die Infectionsgeschwülste und die gutartigen sowie malignen Neubildungen das Hauptcontingent stellten. Daneben wurden die in der Litteratur mitgetheilten Beobachtungen über das Vorkommen eosinophiler Zellen bei verschiedenen Erkrankungen des menschlichen Körpers, soweit zugänglich, mit in den Kreis dieser Betrachtungen gezogen.

Es möge hier zunächst eine grössere Reihe eigener Beobachtungen über das Vorkommen eosinophiler Zellen im erkrankten menschlichen Körper Erwähnung finden.

1. Operativ entfernte gutartige Geschwülste, in denen zahlreiche eosinophile Zellen gefunden wurden:

Adenoide Vegetationen im Nasenrachenraum, Nasenpolypen, Fibrome der Schädelbasis, Polypen der Mastdarmschleimhaut, Kehlkopfpapillom, Aneurysma der Art. temporalis mit leichten Entzündungserscheinungen (? Lues), chronisch entzündete Atherome der Gesichts- und Kopfhaut.

2. Operativ entfernte gutartige Geschwülste, in denen eosinophile Zellen nicht oder nur sehr spärlich gefunden wurden:

Alle entzündungsfreien Atherome, Dermoide, Teratome, Fibrome, Lipome, Naevi, Cavernome und Angiome. Hypertrophische entzündungsfreie Tonsillen, Sehnenscheiden- und Gelenkganglien, Wand von echten und accessorischen Schleimbeuteln (Bursa olecrani, subscapularis, praepatellaris), Gelenkzotten bei chronischer Synovitis genus (non tuberculosa), Hydrocelenwand, Netzbruch, Ovarialhernie, cystische und parenchymatöse Strumen, Mammaadenome, Cystadenom der axillären Schweissdrüsen, congenitale geschlossene epitheliale Halszysten, Palmaraponeurosen bei Du-

puytren'scher Contractur, Lymphangioma antibrachii, Hygroma malleolare. Halskeloide.

3. Operativ entfernte maligne Geschwülste, in denen zahlreiche eosinophile Zellen gefunden wurden:

Sämtliche Carcinome der Ober- und Unterlippe. Cancroide der Haut der Kopfschwarte, der Schläfengegend, des Ohres, der Augenlider, des Nasenrückens. Carcinome der Wangenschleimhaut, des Oberkiefers, der Nase, der Zunge, des Pharynx und Larynx, mässig exulcerirte Mammacarcinome, Pylorus-, Cardia-, Magen- und Rectumcarcinome (nicht Gallertcarcinome!), Sarkome des Unter- und Oberkiefers, exulcerirtes Fibrochondrosarkom des Daumens, exulcerirtes Chondrosarkom der Parotis.

4. Operativ entfernte maligne Geschwülste, in denen eosinophile Zellen nicht oder nur spärlich gefunden wurden:

Carcinome des Mammaparenchyms ohne Exulceration (namentlich Scirrhuskrebse) sammt den Carcinometastasen der Achsel-, Intra- und Supraclaviculardrüsen. Gallertcarcinome des Rectums. Carcinometastase in der Supraclaviculargrube nach Magencarcinom.

Myxosarkom und Chondrosarkom der Parotis, Fibrosarkom der Haut und der Fascie, Sarkome der Orbita, Rundzellensarkom des Hodens, Myxosarkom der Wadengegend, Osteosarkome des Humerus und der Tibia, Hypernephrome der Niere, Struma maligna (Endotheliom), Lymphosarkom der Inguinaldrüsen, Rundzellensarkom der Tonsille, sämmtlich ohne Exulceration oder sonstige Verbindung mit der Aussenwelt.

5. Operativ entfernte Infektionsgeschwülste und Entzündungsprocesse, in denen zahlreiche eosinophile Zellen gefunden wurden:

Granulationsgewebe umschriebener mykotischer Processe am Unterkiefer und an der seitlichen Halsgegend (sog. Holzphlegmonen), tuberculöser Hauterkrankungen von jüngerem Bestand, bei Ulcera cruris, syringomyelitische Fingernekrose, Carbolgangrän der Finger (Demarcationszone). Granulirende Brandwunden, 5 tägige Milzbrandpustel (Pat. genas), spitze und breite Condylome, Primäraffect des Praeputiums und der Unterlippe, luetische Mastdarms STRICTUR, Gumma der Zunge und des Nasenrückens, rasch gewachsene, nicht oder nur wenig verkäste tuberculöse Lymphome, Soor des Oesophagus, Psoriasis, papilläre Wucherungen am Rande eines heilenden Unterschenkelgeschwürs (carcinomverdächtig), Comedonen der Achselhöhle.

6. Operativ entfernte Infektionsgeschwülste und Entzündungsprocesse, in denen eosinophile Zellen nicht oder nur spärlich gefunden wurden:

Synovialzottentuberculosen (Fungus genus), Sehnenscheidentuberculosen, eitrig infiltrirtes Lupusgewebe, verkäste oder acut vereiterte tuberculöse Lymphome, Granulationsgewebe schwerer fortschreitender Carbunkelentzündungen (bei Diabetes), Fascien- und Muskelgumma, nekrotisirendes Angina Ludovici-Gewebe, eitrig Kopfschwarthenmykose, periurethrale Abscessmembran, erysipelatöse Haut, Leichentuberkel, Lencoderma syphiliticum, Myositis ossificans. Nebenhodentuberculose. Milz bei lienaler Leukämie (9 Pfund schwerer Tumor), Drüsen von lymphatischer Leukämie.

Eine vergleichende Betrachtung der mitgetheilten Befunde eosinophiler Zellen in menschlichen Organen, die durch operative Entfernung gewonnen, meist sofort fixirt und eingebettet wurden, lässt ohne Weiteres keine Gesetzmässigkeit im Auftreten dieser Zellen erkennen. Bevor wir der Deutung dieser Befunde uns zuwenden, erscheint es zweckmässig, hier noch eine Reihe von Beobachtungen über das Vorkommen eosinophiler Zellen in Organen mitzuthellen, die sämmtlich dem toten Körper entnommen sind. Zum Theil handelte es sich um Patienten, deren Krankheitsverlauf von uns bis zum Tode verfolgt werden konnte, zum Theil um Material, das uns aus unserer Präparatensammlung zur Verfügung stand. Wir wählen der Einheitlichkeit halber dieselbe Eintheilung wie vorhin.

1. Gutartige Geschwülste, in denen eosinophile Zellen zahlreich gefunden wurden: Keine.

2. Gutartige Geschwülste, in denen eosinophile Zellen nicht oder nur spärlich gefunden wurden:

Dermoide des Ovariums, Myome des Uterus und Nebenhodens, Leberangiome, Nierenpapillome.

3. Maligne Geschwülste, in denen eosinophile Zellen zahlreich gefunden wurden:

Carcinome des Larynx, der Cardia, des Pylorus, des Rectums, der Lungen, der Blase, exulcerirtes Chondrosarkom der Parotis, Sarkom des Oberkiefers, der seitlichen Halsgegend.

4. Maligne Geschwülste, in denen eosinophile Zellen nicht oder nur spärlich gefunden wurden:

Sarkome der Dura und des Gehirns, Hypernephrome der Niere, Gallertcarcinome des Magens und Rectums, Melanosarkometastasen in Milz, Leber, Lungen, Herz, Nieren, verjauchte Uterustumoren, Mammacarcinome, Blasencarcinome.

5. Infektionsgeschwülste und Entzündungsprocesse, in denen eosinophile Zellen zahlreich gefunden wurden:

Granulationsgewebe bei Pleuraaktinomykose, Soor des Oesophagus, umschriebene Darmtuberculosen.

6. Infektionsgeschwülste und Entzündungsprocesse, in denen eosinophile Zellen nicht oder nur spärlich gefunden wurden:

Septische Brandwunden, gangränöses Erysipel, puerperales Endometrium, ulceröse Endocarditis, Angina Ludovici, Mycosis intestinalis, Blasendiphtherie, perforirtes Magenulcus, Duodenalgeschwür, septischer Niereninfarkt, Nierenbecken- und Urogenitaltuberculose, Lungentuberculose, Pneumonie, Lungengangrän, Lungenödem. Lebercirrhose, Stauungsleber, chronische parenchymatöse Nephritis, luetische Schrumpfnieren, Milz-, Leber-, Darmamyloid, Typhusdarm und -milz, Säuerdarm, stark exulcerirte Darmtuberculose. Myocarditis, incarcerirter Darm, Ileusdarm.

Mit der Aufzählung der hier mitgetheilten mikroskopischen Befunde ist die Anzahl der von uns auf eosinophile Zellen untersuchten Objecte nicht erschöpft. Die vorstehenden Beobachtungen dürften

aber nur zur Genüge erkennen lassen, wie mannigfaltig und wechselvoll das Vorkommen eosinophiler Zellen bei Erkrankungen des menschlichen Körpers ist und wie schwer es deshalb hält, aus ihrem scheinbar regellosen Auftreten doch eine gewisse Gesetzmässigkeit abzuleiten.

Bei einer vergleichenden Durchsicht des angeführten Untersuchungsmaterials zeigt sich, dass ein und derselbe pathologische Process gelegentlich ganz verschiedene mikroskopische Befunde hinsichtlich der eosinophilen Zellen lieferte. So ergaben z. B. Darmtuberculosen, Lupusgewebe der Haut, actinomykotisches, tuberculöses u. a. Granulationsgewebe, namentlich maligne Neubildungen der Haut, Schleimhäute und Drüsen u. dgl. mehr, wie aus den mitgetheilten Untersuchungen hervorgeht, gelegentlich ganz verschiedene, sich scheinbar widersprechende Befunde: in einem Falle sehr zahlreiche, im anderen sehr spärliche oder gar keine eosinophilen Zellen. Wir haben selbst eine Zeit lang gezögert, diese mikroskopischen Befunde von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu betrachten, bis die wiederholte Prüfung solcher anscheinend einer einheitlichen Beurtheilung widerstrebender Beobachtungen uns schliesslich doch gewisse, immer wiederkehrende, ursächliche Momente für das Verhalten der eosinophilen Zellen im einen oder anderen Falle erkennen liess.

Betrachten wir zunächst einmal die Objecte, in denen der Befund eosinophiler Zellen spärlich oder negativ war, so lassen sich dieselben im Grossen und Ganzen in zwei Kategorien mit charakteristischen Merkmalen unterscheiden: Einerseits handelt es sich um fieberhafte Entzündungsprocesse, eitrig infiltrirte Infectionsgeschwülste, stark exulcerirte bezw. durch secundäre Infectionen (hämato gene, Mischinfection u. s. w.) entzündete gutartige und bösartige Neubildungen, kurz, um entzündungsreiche Processe; andererseits um Geschwulstbildungen, die überall von der Körperoberfläche überdeckt und von jeder directen Verbindung mit der Aussenwelt abgeschlossen, deshalb meist entzündungsfrei und reactionslos sind. Zu diesen gehören die unter normaler, intacter Epidermis entstandenen, entzündungsfreien gutartigen Geschwülste (Atherome, Dermoide, Fibrome, Lipome u. dgl.) und bösartigen Neubildungen, unter letzteren besonders die Fibro-, Osteo-, Myxo-, Chondrosarkome. Auch die meist (secundären) Carcinome innerer Organe sind gewöhnlich sehr arm an eosinophilen Zellen.

Ganz anders die Schleimhautgeschwülste. Es giebt wohl kaum eine Geschwulstbildung auf der Schleimhaut, die völlig frei von eosinophilen Zellen wäre, und je mehr eine Schleimhaut schädlichen Insulten entzündlicher Natur ausgesetzt ist, um so reichlicher scheint sie mit eosinophilen Zellen ausgestattet zu sein. Daher der Reich-

thum der Schleimhautcarcinome (besonders Lippen- und Cervixcarcinome) an eosinophilen Zellen, deren frühzeitige Neigung zu Erosionen und leichten Ulcerationen allgemein bekannt ist, daher auch die Anhäufung eosinophiler Zellen in Neoplasmen der Schleimhaut des Respirations- und Verdauungstractus.

Wenn demgegenüber Przewowski noch in seinen 1896 veröffentlichten Studien über die locale Eosinophilie des Krebses die Frage aufwirft, warum die eosinophilen Zellen in Carcinomen der Portio und nicht in gleichen Geschwülsten anderer Organe erscheinen, so sind wir auf Grund unseres Untersuchungsmateriales genöthigt, der localen Eosinophilie des Carcinoms ein viel grösseres Verbreitungsgebiet einzuräumen. Ein reichlicheres Auftreten eosinophiler Zellen, als wir es z. B. in Carcinomen der Unterlippe fanden, lässt sich wohl beim Menschen kaum annehmen. Hier fanden sich die eosinophilen Elemente wiederholt in einer solchen Menge, dass man hätte glauben können, es handelte sich gar nicht um menschliches Gewebe. In sämtlichen von uns daraufhin untersuchten 12 Lippencarcinomen waren sie reichlich vorhanden. Auch die Zungen- und Kehlkopfcarcinome enthielten meist zahlreiche eosinophile Zellen.

Untersuchten wir freilich die Metastasen solcher Neoplasmen, so war der Befund eosinophiler Zellen gewöhnlich negativ. Nur in den primären Geschwülsten nächstliegenden Lymphdrüsenmetastasen waren sie meist noch vermehrt vorhanden, vorausgesetzt, dass der primäre Tumor reich daran war. In Milz-, Leber-, Herz-, Nierenmetastasen wurden sie ziemlich regelmässig vermisst (vgl. auch Teichmüller a. a. O. S. 581). Die Erklärung für dieses Verhalten der Metastasen ergibt sich aus der Thatsache, dass dieselben im Allgemeinen eben nur Herde des carcinomatösen Processes sind, nicht aber zugleich immer auch die Träger und Verbreiter der an und in dem primären Tumor bestehenden Entzündungsvorgänge. In ihrem Verhalten den eosinophilen Zellen gegenüber gleichen daher die metastatischen Tumoren des Körperinneren den primären Neoplasmen derselben Organe. Denn auch bei den primären malignen Geschwülsten (z. B. der Muskeln, Gefässe, des Gehirns und Rückenmarks, des Bauchfells, der Leber, Nieren, des Hodens u. s. w.) fehlen sie meist völlig.

Nicht nur die Schleimhautcarcinome zeigen eine reichliche eosinophile Infiltration, dieselbe tritt allem Anschein nach bei allen Neoplasmen mit dem Beginn ihres Durchbruchs nach aussen, d. h. mit beginnender Berstung der schützenden Epitheldecke und sich entwickelnder Exulceration auf. So fanden

wir eosinophile Zellen regelnässig bei eben nach aussen perforirten Mammacarcinomen, während die vollkommen intacten Brustdrüsenkrebsse sie häufig vermissen liessen. Aehnliche Verhältnisse ergaben sich bei Sarkomen der Fascien, des Periosts, des Knochens, der Lymphdrüsen, Gefässscheiden u. s. w., namentlich aber auch bei jenen oberflächlichen, leicht exulcerirten Hautneoplasmen, wie sie besonders häufig auf der Haut älterer Leute vorkommen und als Cancroide schlechthin bezeichnet werden, während histologisch bekanntlich ein guter Theil derselben den Endotheliomen zuzurechnen ist. Diese Geschwulstbildungen wiesen einen wechselnden Gehalt an eosinophilen Zellen auf, und zwar schien dieser um so geringer, je träger und reactionsloser die Neubildung war. Wir fanden daher bei jenen jahrelang ohne Anzeichen einer Progredienz bestehenden Endotheliomen meist nur vereinzelte, mitunter auch gar keine eosinophile Zellen, während letztere bei wachsenden Cancroiden oder solchen mit deutlichen Entzündungserscheinungen, lebhafter Secretion u. s. w. immer zahlreich gefunden wurden. Diese Beobachtung des Verhaltens eosinophiler Zellen in sehr langsam wachsenden bezw. anscheinend stillstehenden Neubildungen findet ein Analogon in gewissen torpiden Entzündungsprocessen der Haut, auf die wir später noch zurückkommen werden.

Aus den mitgetheilten Befunden eosinophiler Zellen in mit der Aussenwelt irgendwie in Zusammenhang stehenden malignen Neubildungen ergibt sich zwanglos die Vermuthung, dass diese Zellen hier die Rolle von Schutzelementen gegen eine bakterielle Invasion spielen. Ob auch lediglich die carcinomatöse Epithelwucherung an und für sich eine eosinophile Infiltration bedingen kann, bleibe dahingestellt. Vom Standpunkte der parasitären Aetiologie maligner Neubildungen wäre ja diese Annahme nicht so fernliegend. In diesem Falle müssten wir aber auch bei Neoplasmen, die nicht mit der Körperoberfläche im Zusammenhang stehen, ein reichlicheres Auftreten eosinophiler Zellen erwarten dürfen. Die mikroskopische Untersuchung derartiger Tumoren lässt aber fast regelmässig ein solches vermissen (vgl. Hirn-, Leber-, Nierentumoren u. s. w.).¹⁾

Nun finden sich zwar gelegentlich auch in derben, bindegewebsreichen Neoplasmen, die mit der Aussenwelt nicht communiciren, eosinophile Zellen in wechselnder Anzahl. In diesen Fällen gelingt es meist aber auch unschwer, die Ursache für ihr Erscheinen zu ermitteln. Diese Geschwülste zeigen mehr oder minder deutliche Spuren abgelaufener oder noch bestehender Entzündungen von geringerer Aus-

1) Die die carcinomatöse Wucherung begleitende sog. entzündliche Infiltration im Stroma ist an und für sich meist frei von eosinophilen Zellen.

dehnung. So ist es also erklärlich, dass gewisse Neubildungen der Haut (Angiome, Naevi, Fibrome, Lipome) oder innerer Organe (Chondro-, Fibro-, Myxo-, Osteosarkome, Myome, Hypernephrome, Hirntumoren u. s. w.), die für gewöhnlich frei von eosinophilen Zellen sind, diese gelegentlich doch in grösserer Anzahl enthalten: in diesem Falle finden wir bei mikroskopischer Untersuchung deutliche Anzeichen einer Entzündung, meist ohne alle Nekrose, und in der Nähe der Entzündungsherde die eosinophilen Zellen. Fehlen die letzteren, dann fehlen gewöhnlich auch entzündliche Erscheinungen, oder die Entzündung geht mit lebhafter Nekrotisirung einher und ist so intensiv, dass sie das mikroskopische Bild beherrscht und die Geschwulstbildung mehr oder minder verdrängt. In solchen Fällen finden sich eosinophile Zellen nur ganz vereinzelt oder überhaupt nicht. Dasselbe gilt von den stark exulcerirten, eitrig durchsetzten oder acut entzündeten (Erysipel) Carcinomen und Sarkomen der Körperoberfläche, sie verhalten sich demnach genau wie acute Infectionsprocesse und eitrig infiltrirte Granulationsgeschwülste.

Gewisse Formen entzündlicher Erkrankungen der Haut und Schleimhaut scheinen ganz besonders zur eosinophilen Infiltration zu disponiren. So findet sich bekanntlich bei Psoriasis, Pemphigus, Eczemen, Sclerodermie, Exanthemen u. dgl. in den erkrankten Hautpartien sehr häufig eine Vermehrung eosinophiler Zellen, der oft auch eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute parallel geht, und zwar scheint nicht selten die Ausbreitung des Krankheitsprocesses den Procentgehalt der eosinophilen Zellen im Blute direct zu beeinflussen (Bettmann, Canon, Loos, Vorbach, Zappert u. A.). Systematische vergleichende Untersuchungen über die locale Eosinophilie und den gleichzeitigen Gehalt des Blutes an eosinophilen Zellen liegen unseres Wissens in der Litteratur nicht vor. Die meisten Mittheilungen enthalten lediglich Beobachtungen über Blutbefunde, während histologische Untersuchungen der betreffenden Hautaffectionen auf eosinophile Zellen fast gänzlich fehlen. Wahrscheinlich ist uns, dass sich bei den verschiedensten Hauterkrankungen viel häufiger eine locale Vermehrung eosinophiler Zellen findet, als dies bisher bekannt ist.

Das reichliche Vorkommen eosinophiler Zellen in Nasenpolypen findet ebenfalls seine natürliche Erklärung in der chronisch-entzündlichen Irritation, der diese Schleimhautbildungen ausgesetzt sind und wohl zum Theil sogar ihre Entstehung verdanken. Gerade bei den letzteren lässt sich der Einfluss der entzündlichen Reizung auf das Erscheinen eosinophiler Zellen überzeugend nachweisen. Solange dieselben von einem dichten, mehrschichtigen, überall intacten Epithel

bedeckt sind, finden sich eosinophile Zellen darin mehr oder minder spärlich. Nun erleiden aber die Polypen und andere Tumoren der Nasenschleimhaut infolge ihres anatomischen Sitzes nicht selten Erosionen und Decubitus ihrer Oberfläche und somit hier und da einen Verlust ihres Deckepithels, und solche Neubildungen sind dann immer sehr reich an eosinophilen Zellen.

Wir selbst haben Nasenpolypen nicht zahlreich genug untersucht, um auf Grund eigener Beobachtungen diese Behauptung beweiskräftig genug stützen zu können. Die einschlägige Litteratur aber giebt uns die Möglichkeit, dieselbe auf ihren Sachverhalt zu prüfen. Hemmrich kommt auf Grund seiner Untersuchungen von 30 Schleimpolypen der Nase zu dem Ergebnisse, dass dieselben im Allgemeinen „viele eosinophile Zellen aufzuweisen haben.“ „Wenn nun aber“, fährt er fort (a. a. O. S. 41), „doch einige der von mir untersuchten Polypen nur sehr wenig, einer sogar keine Eosinophilen in sich barg, so muss ich dies doch wohl als Ausnahme bezeichnen, die auf bis jetzt noch nicht aufgeklärten Ursachen beruht; vielleicht spielen bei dem Vorkommen der eosinophilen Zellen in den Schleimpolypen katarrhalische Affectionen, vielleicht auch nervöse Momente mit, die einmal den Polypen mit diesen Elementen übersäen, ein andermal wieder davon ganz frei erscheinen lassen.“

Hemmrich ist anscheinend die Beobachtung des nicht seltenen correspondirenden Verhältnisses zwischen Epitheldefecten und eosinophiler Infiltration entgangen, obwohl er gerade in der Beschreibung derjenigen Polypen, welche die meisten eosinophilen Zellen beherbergten, unter anderem erwähnt, dass „die Oberfläche durchweg glatt, mit einem spärlichen Epithel bedeckt ist, das oft ganz fehlt.“ Er fand die eosinophilen Zellen am häufigsten im lockeren Gewebe und subepithelial gelagert und glaubt, dass die Punkte mit oberflächlichen Verletzungen bevorzugt sind „zum Durchtreten der eosinophilen Zellen nach aussen“, wodurch ihre Anhäufung an solchen Stellen erklärt werde. Den Grund für das „weniger häufige Vorkommen der Eosinophilen im Gewebe des Stieles der einzelnen Polypen“ erblickt dieser Autor darin, „dass die durch den Stiel in den Polypen eintretenden Gefässe daselbst noch wenig stark verzweigt und dann die Wandungen auch noch stärker sind als nachher, nachdem durch die dichotomische Verzweigung in der Neubildung ein grosses Gefässnetz von Capillaren hergestellt ist; diese Gründe berechtigen wieder zu der Annahme, dass die Eosinophilen keine localen Gebilde sind, sondern gerade durch die Blutbahn zugeführt werden; denn wäre ersteres der Fall, so müssten doch im Stiele, dessen Gewebe ja ganz das gleiche wie das des Polypen selbst ist, diese Zellen ebenso häufig zu finden sein wie dort“ (a. a. O. S. 40f.). Hemmrich macht also die Blutvertheilung verantwortlich für das reichlichere Auftreten eosinophiler Zellen in den peripheren Polypenschichten. Abgesehen davon, dass diese Annahme an und für sich wenig Wahrscheinlichkeit hat, deckt sie sich auch keineswegs mit unseren Befunden. Wiederholt konnten wir auch im Stiele von Nasenpolypen, namentlich solchen grösseren Umfanges, eosinophile Zellen und freie eosinophile Granula in bedeutender Menge nachweisen; so ganz

besonders reichlich in einem circa 8 cm langen und im grössten Umfang etwa 18 cm messenden, birnförmigen, vielfach gelappten, fibromatösen Nasenpolypen, dessen periphere Partien fast völlig frei von eosinophilen Zellen waren, während der schmale Stiel diese Zellen äusserst reichlich enthielt.

Die grössten Differenzen im Vorkommen eosinophiler Zellen ergaben sich bei den acuten und chronischen Infectiousprocessen und Granulationsgeschwülsten des menschlichen Körpers. Wie wir im Eiter (s. oben) vergeblich nach eosinophilen Zellen gesucht hatten, so vermissten wir sie auch im Bereiche eitriger und nekrotisirender Entzündungen. In den den Nekrose- bzw. Eiterherden nächstliegenden Schichten von Abscessmembranen, in croupösen und diphtheritischen Belägen, nekrotischen Pfröpfen von Furunkeln, in Soorauflagerungen u. s. w. waren sie nicht oder nur selten zu finden. Die Grösse des Entzündungsherdes war dabei anscheinend weniger maassgebend als vielmehr die Schwere der Infection. Vielerlei Beobachtungen sprechen entschieden zu Gunsten der Annahme, dass die eosinophile Infiltration, wie dies schon oben durch zahlreiche Beispiele darzuthun versucht wurde, und bereits von verschiedenen Autoren nachgewiesen worden ist (Ehrlich-Lazarus, Marwedel, Teichmüller, Fuchs, Türk u. A.), im Verlaufe gewisser acuter Infectiouskrankheiten nicht in die Erscheinung tritt.

Für das Fehlen eosinophiler Zellen im Blute bei einigen acuten Infectiouskrankheiten liegen bestätigende Angaben in der Litteratur bereits vor. So fand Zappert auf der Höhe des Fiebers bei croupöser Pneumonie und Typhus keine eosinophilen Zellen, während dieselben nach Ablauf der Fiebererscheinungen innerhalb weniger Tage wiederkehrten. Fast ganz fehlend oder doch hochgradig vermindert waren sie bei Sepsis, Erysipel und Malaria. Zappert schloss aus diesen Befunden: „Bei hohem Fieber ist die Zahl der oxyphilen Elemente überaus häufig reducirt; dagegen tritt nach Ablauf desselben nicht selten eine Erhöhung ihrer Menge auf. Manchmal setzt diese Erhöhung schon während des Fieberstadiums ein.“ Canon fand bei schweren acuten Infectiouskrankheiten die Zahl der eosinophilen Zellen vermindert, in einigen Fällen vermisste er sie ganz. Nach Mandylbur verschwinden sie bei der croupösen Pneumonie bis zum Eintritt der Krise u. s. w. Türk bestätigt diese Befunde.

Ob nun freilich die eosinophilen Zellen auch schon im ersten Beginne, d. h. im Incubationsstadium der acuten Infectiouskrankheiten völlig fehlen und somit, im Gegensatz zu den übrigen Leukocyten, an acuten, fieberhaften Processen sich überhaupt nicht betheiligen, ist

vorläufig noch eine unentschiedene Frage. Ihre Lösung stösst auf fast unüberwindliche Schwierigkeiten wegen Mangels geeigneten und genügenden Untersuchungsmateriales vom Menschen. Wir sind bis heute nur auf die Ergebnisse des Thierexperimentes angewiesen, und diese scheinen nicht unbedingt für die Annahme eines chemotaktisch vollkommen negativen Verhaltens eosinophiler Zellen im Incubationsstadium acuter Infectiouskrankheiten zu sprechen. Nach Untersuchungen von Kanthack und Hardy über die Wirkung der Injection von *Bac. pyocyaneus*, Milzbrand- und *Kommabacillus* in die Bauchhöhle von Ratten und Meerschweinchen, erscheinen in sehr kurzer Zeit die eosinophilen Zellen am Orte der Infection. Ähnliche Befunde erhoben wir beim Kaninchen nach Injection vollvirulenter *Staphylokokken* und *Streptokokken*; aber schon nach wenigen Stunden, mit dem Einsetzen der Fieber- und Allgemeinerscheinungen, waren dieselben nicht mehr nachweisbar.

Für die Milzbrandinfection glauben wir auch beim Menschen eine Betheiligung eosinophiler Zellen im Incubationsstadium nachgewiesen zu haben, wie folgender Fall zu lehren scheint.!

Ein 40jähriger Kaufmann kam in die Behandlung der chirurgischen Universitätspoliklinik mit der Angabe, er habe sich „vor 5 Tagen eine kleine Blüthe an der Stirn mit einer Stecknadel aufgestochen“, die er aus einem Rosshaarsopha gezogen hatte. Darnach habe sich ohne jegliche Beschwerden die Blüte vergrössert und zu der jetzigen Grösse entwickelt, die den Patienten beängstigte und zum Arzte trieb. Es handelte sich um eine reichlich markstückgrosse, an den Rändern stark infiltrirte, lebhaft secernirende, typische Milzbrandpustel, in deren Secrete sich zahlreiche Milzbrandbacillen, zum Theil intracellulär gelagert, fanden. Die Reincultur bestätigte die Diagnose. Patient hatte angeblich nicht gefiebert, und die Temperatur war auch zur Zeit seiner Vorstellung in der Poliklinik normal. Es wurde sofort die Excision der Pustel 2 cm von der Infiltrationszone entfernt im Gesunden vorgenommen, die Wunde ringsum mittelst Paquelin's kräftig kauterisirt und darauf steril gedeckt. Der Patient genas.

Die mikroskopische Untersuchung dieser Milzbrandpustel ergab eine reichliche Anzahl eosinophiler Zellen im Gewebe, das nur eine geringe leukocytaire Infiltration aufwies; Bacillen waren nur an der Oberfläche der Pustel nachweisbar. Dieser Beobachtung der localen Milzbrandinfection in ihren ersten Stadien stehen jene der abgelaufenen, tödtlich geendeten Anthraxpyämie mit negativem Befunde eosinophiler Zellen gegenüber, so im Darm bei *Mycosis intestinalis* und in den inneren Organen von Lungenmilzbrand.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass auch bei anderen acuten Infectiouskrankheiten im Incubationsstadium die eosinophilen Zellen sich ähnlich verhalten werden. Regelmässig fehlten sie nach unseren Beo-

bachtungen auf der Höhe der Infection im Gewebe acuter Paronychien, Erysipel- und Furunkularentzündungen. Erst mit dem Nachlassen des hohen Fiebers, dem Eintritte der Demarcation und Abscessbildung waren sie wieder nachweisbar und fanden sich im Granulationsgewebe solcher abgelaufenen Entzündungen oft recht zahlreich. Weit häufiger und zahlreicher konnten sie bei jenen Infectionsprocessen nachgewiesen werden, die von allem Anfang an mit nur geringen Fieber- und Allgemeinerscheinungen einherzugehen pflegen, wie z. B. bei Carbolgangrän, syringomyelitischen und sclerodermatischen Nekrose der Finger, bei tuberculösen Hauterkrankungen, bei jenen als Holzphlegmonen bezeichneten, mit nur geringen oder keinen Temperatursteigerungen verbundenen mykotischen Halsentzündungen, in tuberculösem und aktinomykotischem Granulationsgewebe u. dergl. m.

Bei diesen Infectionsvorgängen fand sich, namentlich mit grosser Regelmässigkeit bei den Holzphlegmonen, den Demarcationszonen bei Fingergangrän und den aktinomykotischen Processen am Unterkiefer, der Submaxillardrüse und seitlichen Halsgegend, eine bedeutende eosinophile Infiltration. Auch bei tuberculösen und tertiärsyphilitischen Hautgeschwüren waren die eosinophilen Zellen meist zahlreich vorhanden, vorausgesetzt, dass die betreffenden Patienten im übrigen keine schweren Allgemeinerscheinungen ihrer Erkrankung (Fieber, Kachexie) boten.

Im Lupusgewebe der Haut anscheinend sonst nicht tuberculöser Menschen war der Befund eosinophiler Zellen ein wechselnder. Gelegentlich fanden sie sich ungeheuer zahlreich (z. B. in einem Lupus der Fusssohle), ein andermal wieder verhältnismässig spärlich (z. B. in verschiedenen Lupusaffectionen der Gesichtshaut, des Vorderarms u. dgl.), ohne dass hier ihr geringes Vorhandensein durch einen der erwähnten Umstände, etwa durch gleichzeitig bestehende eitrige Mischinfection, Kachexie oder Fieber hätte erklärt werden können. Hier musste demnach ein anderes ursächliches Moment eine Rolle spielen, und dieses glauben wir in dem verschieden langen Bestande, dem verschiedenen klinischen Verhalten und dem aus diesen beiden Factoren resultirenden differenten mikroskopischen Aufbau dieser Infectionsgeschwülste gefunden zu haben.

Betrachten wir beispielsweise den klinischen Verlauf sogenannter Leichtentuberkel, wie wir sie von Studirenden und anderen Personen in der Poliklinik nicht selten zu Gesicht bekamen und zu excidiren Gelegenheit hatten, so handelte es sich dabei um umschriebene, häufig etwas schuppende, selten auch nässende, wenig druckempfindliche, in Monaten kaum merklich wachsende Hautaffectionen, die den Patienten meist gar

keine Beschwerden verursachen. Diesem trügen klinischen Charakter der Leichtentuberkel ähnelt nun auch ihr mikroskopisches Aussehen insofern, als wir hier die Diagnose auf tuberculöse Infection für den ersten Augenblick meist nicht sicher stellen können infolge ungenügender und wenig prägnanter Anhaltspunkte für dieselbe. Wir finden eine mehr oder minder beschränkte kleinzellige Infiltration, einige Züge derben Bindegewebes, vereinzelte oder zu mehreren vereinigte grössere platte Zellen mit mattgefärbten Kernen, die an epitheloide Zellen erinnern; wirkliche typische Tuberkelherde, Riesenzellen, Nekrose u. s. w. fehlten oft ganz. In solchem Gewebe, das kaum noch den Namen eines entzündlichen Gewebes verdient, haben wir stets vergeblich nach eosinophilen Zellen gesucht.

Analog liesse sich wohl ihr gelegentliches Fehlen im Lupus deuten. Auch hier scheint aus dem mikroskopischen Aufbau ein gewisser Schluss auf die Dauer und den klinischen Verlauf der Infection statthaft. Denn wie z. B. der lange Bestand eines Lupus ohne deutliche Zeichen progressiven Wachstums von vornherein das Vorhandensein wesentlicherer Entzündungserscheinungen, der Nekrose, Verkäsung u. dgl. unwahrscheinlich macht und vielmehr eine Bindegewebsentwicklung, einen sclerosirenden Process im Sinne der Vernarbung und Tendenz zur Ausheilung vermuthen lässt, so lässt sich auch umgekehrt mit einiger Wahrscheinlichkeit aus dem mikroskopischen Bilde der Charakter der Infection errathen. Dies gilt nicht nur vom Lupus, sondern auch von anderen infectiösen Processen chronischer Natur. Dass thatsächlich der Charakter der Infection auch in der Richtung der regressiven Metamorphose entzündlicher Neubildungen von Einfluss auf das Vorkommen eosinophiler Zellen ist, konnten wir wiederholt nachweisen.

Die eben gegebene Deutung des spärlichen oder negativen Befundes eosinophiler Zellen bei chronischen tuberculösen Processen der Haut würde freilich in Anbetracht des doch auch in diesen Entzündungsproducten noch immer vorhandenen und wirkenden Infectionstoffes wesentlich hypothetischer erscheinen, wenn uns nicht Thierversuche, die zwecks Studiums der Wirkung abgeschwächter Tuberkelbacillen angestellt wurden, gelegentlich ganz analoge Resultate geliefert hätten. Wir haben in einem Falle nach Verimpfung tuberculöser Lymphomstückchen von dem in Rede stehenden Charakter in das Abdomen eines Meerschweinchens mehrere über taubeneigrosse, lymphomähnliche Netzknoten erhalten, die jegliche Spur nekrotischen Zerfalls vermissen liessen und in denen eosinophile Zellen vollkommen fehlten. Auf der rauhen Schnittfläche dieser derben Lymphome markirte sich schon makroskopisch deutlich die Bindegewebsentwicklung und theilte einen solchen Drüsenquerschnitt in zahlreiche kleine, unregelmässig gestaltete Felder ein. Das Thier war 12 Wochen nach der Impfung getödtet worden und zeigte ausser einer enorm vergrösserten Milz von ebenfalls sehr derber Consistenz keine weiteren tuberculösen Herde. Der negative Befund eosinophiler Zellen war hier um so auffallender,

als das Meerschweinchen, wie wir oben gesehen haben, infolge seines Reichthums an diesen Zellen selbst bei schwereren als der hier vorliegenden Infection dieselben gelegentlich noch relativ zahlreich nachweisen liess.

Bei einem Kaninchen, dessen Rückenhaut wir an einigen Stellen mit feinen Nadelspitzen gestichelt hatten, die vorher in eine dünne Kochsalzemulsion schwachvirulenter Tuberkelbacillen eingetaucht worden waren, entwickelten sich mehrere unschriebene, schuppige und leicht prominente Hautgeschwülsten von reichlich Linsengrösse, die aber nach 3 Wochen keine Wachsthumzunahme oder Neigung zum Zerfall erkennen liessen; ihre Prominenz und Röthung hatte vielmehr entschieden abgenommen, und bei ihrer mikroskopischen Untersuchung fanden sich weder Tuberkelbacillen noch deutlich entwickelte Tuberkel, und auch die eosinophilen Zellen fehlten hier fast vollständig. Derartige Befunde schienen uns am ehesten geeignet, die Berechtigung eines Vergleiches der Befunde von eosinophilen Zellen bei Versuchsthiern mit denen des Menschen zu erweisen.

Die Thatsache, dass manche Infectionsgeschwülste in Folge ihres langen Bestandes und torpiden Charakters keine oder nur ganz vereinzelte eosinophile Zellen auffinden lassen, obwohl sie mit grösster Wahrscheinlichkeit in ihren ersten Entwicklungsstadien dieselben reichlicher beherbergt haben dürften, veranlasste uns zu der Erwägung, ob es nicht gelingen könnte, histologische Anhaltspunkte für eine früher stattgehabte eosinophile Infiltration solchen Gewebes zu ermitteln. Diese Untersuchung schien insofern nicht ganz aussichtslos, als uns alle bisherigen Beobachtungen gelehrt hatten, dass der Organismus im Allgemeinen mit diesen Zellelementen wesentlich ökonomischer verfährt als mit den übrigen Leukocyten.

Es fragte sich also, was aus den eosinophilen Zellen in Hautgeschwülsten jüngeren Alters, wie etwa dem Lupus, wird, da sie hier doch nicht nach aussen ausgeschieden werden können. Der Möglichkeit, dass die eosinophilen Granula allmählich in einer uns unsichtbaren Form resorbirt werden oder zu Grunde gehen, steht die andere gegenüber, dass sie sich in Formelemente von anderer Farbe und Gestalt umwandeln, die wir deshalb als nicht von eosinophilen Zellen stammend anzusehen pflegen; vielfache darauf gerichtete Untersuchungen haben uns bisher zu keinem absolut zuverlässigen Resultate geführt.

Soviel darf wohl als sicher angenommen werden, dass ein Theil der eosinophilen Körnchen im Kampfe gegen die Infection zu Grunde geht und ein anderer Theil resorbirt wird. Manche histologische Be-

funde und Angaben der einschlägigen Litteratur machen es uns nun aber wahrscheinlich, dass die eosinophilen Körner zum Theil auch regressive Metamorphosen eingehen können. Bekanntlich hat bis heute die von Leyden u. A. vertretene Anschauung noch keine beweiskräftige Widerlegung gefunden, dass die Charcot-Leyden'schen Krystalle in einem genetischen Zusammenhange mit den eosinophilen Zellen stehen. Im Gegentheile scheint diese ursprünglich befremdende und daher mehrfach bekämpfte Ansicht neuerdings wieder mehr und mehr Anhänger zu finden.

Pappenheim erklärt es in seinen eingehenden Studien über die Abstammung und Entstehung der rothen Blutzelle für „nicht unwahrscheinlich, dass die Charcot-Leyden'schen Krystalle von den Kernen der eosinophilen Zellen abstammen“ (a. a. O. S. 140). Heidenhain bildet in seinen Studien über Kern und Protoplasma leukocytaire Zellen des Salamanders „mit spindelförmigem Körper im Zelleib“ ab (a. a. O. Tafel X, Fig. 48—50), die ihm „die Rolle eines morphologischen Curiosums zu spielen“ scheinen, da er für sie keine sichere Deutung fand. Er beschreibt sie folgendermaassen (a. a. O. S. 161): Der Zellenleib wird hier durch ein Häufchen eigenthümlicher Körper vorgestellt, welche bald mehr verlängert stäbchenförmig (Fig. 49), bald mehr spindelförmig erscheinen (Fig. 48, 50).“ — Das einzelne Körperchen „zeigte an beiden Enden eine deutliche Zuspitzung, während der mittlere Theil den grössten Durchmesser aufwies. Längelang über das Körperchen zog ein heller Streifen hinweg: es muss also hier die Rindenschicht stärker färbbar sein als die mehr central gelegene Substanz.“ Heidenhain nimmt an, „dass es sich in den vorliegenden Fällen um eine bestimmte Umwandlungsform des Protoplasmas handelt, welche vielleicht degenerativer Natur sein könnte“ (S. 162).

Ganz analoge Gebilde, wie sie dieser Autor vom Salamander abbildet, haben wir wiederholt in der Schleimhaut bei Darmtuberculose des Menschen, in Nasenpolypen, im Granulationsgewebe von Holzphlegmonen und neuerdings in einem Sarkom des Nasenrückens beobachtet. In der Litteratur ist mehrfach auf das merkwürdige Zusammentreffen der Charcot-Leyden'schen Krystalle mit den eosinophilen Zellen im asthmatischen Sputum und in Nasenpolypen hingewiesen worden (Müller, Gollasch, Leichtenstern, Leyden, Seiffert, Lewy u. A.). Die Vermuthung, dass diese Bildungen aus den eosinophilen Granulis hervorgehen, ist schon deshalb nicht unwahrscheinlich, weil sie gelegentlich in einer Zelle mit jenen vergesellschaftet vorkommen, Farbstoffen gegenüber ganz dasselbe Verhalten zeigen wie die eosinophilen Körner und die Form der letzteren nachweislich grossen Schwankungen unterworfen ist. Nach Przewowski (a. a. O. S. 182) erscheinen z. B. die eosinophilen Granula „bei Vögeln in Form von Stäbchen mit abgerundeten Enden“, also in einer Gestalt, die nicht allzuweit entfernt ist von jenen Krystallbildungen in menschlichen Geweben.

Wir halten die Entstehung der Charcot-Leyden'schen Krystalle aus eosinophilen Zellen für in hohem Maasse wahrscheinlich, sind

aber dieser interessanten Frage bisher noch nicht näher getreten, haben vielmehr auf eine andere Beobachtung unser Augenmerk gerichtet, nämlich auf die wiederholt wahrgenommene Verfärbung einzelner eosinophiler Granula im Sinne des feinkörnigen Pigmentes der Cutiszellen. Die Granulationsgeschwülste und epithelialen Neubildungen der Haut enthalten bekanntlich häufig ein feingranulirtes Pigment, das zum Theil im Protoplasma spindelförmiger und verästelter Bindegewebszellen, zum Theil extracellulär lagert und zum Theil in die unteren Zellschichten des Rete Malpighi eindringt. Ob das Pigment der genannten Gewebe identisch ist mit dem physiologischer Weise in der Epidermis vorkommenden, ist eine hier nicht zu discutirende Frage. Uns scheint, dass wir zwischen verschiedenen Pigmentarten in diesen Geweben zu unterscheiden haben, zumal ja auch die unter pathologischen Verhältnissen auftretenden Pigmente nicht alle untereinander gleichartig und gleichwerthig sind, mögen sie auch sämmtlich direct oder indirect dem Blutfarbstoffe entstammen (vergl. Birch-Hirschfeld, Lehrb. der allg. Pathol. S. 82 ff.).

Es ist eine bekannte Erscheinung, dass das feingranulirte, frei bezw. in Bindegewebszellen lagernde Pigment sich fast ausschliesslich in den oberen Cutisschichten, am reichlichsten gerade in der Nähe des Papillarkörpers, nachweisen lässt, d. h. in einer Zone, in der auch die eosinophilen Zellen meist am reichlichsten vertreten sind. In keinem der zahlreichen daraufhin untersuchten Präparate von Granulationsgeschwülsten und epithelialen Neubildungen konnten wir Pigmentzellen innerhalb der feinen Blutgefässe nachweisen. Es mussten also die extracellulär gelagerten Pigmentkörnchen entweder von fertigen Pigmentzellen ausgeschieden worden oder durch Umbildung aus anderen Elementen hervorgegangen sein. Was die erstere Annahme, die Abstammung der Pigmentkörnchen aus Pigmentzellen anlangt, so schien sie nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich zu haben angesichts der Beobachtung, dass häufig nur ganz vereinzelte Pigmentkörner zu beobachten waren, während Pigmentzellen völlig fehlten.

Wiederholt fanden wir nun, und zwar am schönsten im Lupusgewebe und in Nasenpolypen, gelegentlich typische Pigmentkörnchen mitten unter den freien eosinophilen Granulis lagernd, seltener im Protoplasma eosinophiler Zellen selbst. Da sich diese Körnchen weder mit basischen noch mit sauren Anilinfarben färben liessen, im Uebrigen aber nach Form und Aussehen den feinkörniges Pigment führenden Zellen der Cutis glichen, so schlossen wir, dass es sich hier um einen Uebergang eosinophiler Granula in Pigmentkörner handeln könne. In dieser Vermuthung wurden wir durch die bis auf den

heutigen Tag noch vielfach und immer wieder von Neuem vertretene Anschauung bestärkt, dass die Substanz der eosinophilen Zellen dem Hämoglobin der rothen Blutkörperchen nahe stehen müsse (Pappenheim, Przewowski u. A.) bzw. sogar Hämoglobin sei (Ponchet, Bannwarth, Barker u. A.).

Auch Marwedel ist das gleichzeitige Vorkommen von eosinophilen Granulis und Pigmentkörnern in einer Zelle aufgefallen. Er äussert sich hierüber folgendermaassen: „Nicht ohne Absicht habe ich oben das feinkörnige Pigment in der Grösse mit eosinophilen Granulis in Parallele gestellt. Ein Vergleich beider er bietet sich ja bei dem bekannten Reichthum des Marks an eosinophilen Granulis von selbst. Allein abgesehen davon, war die Aehnlichkeit in der Form und Grösse und in der Anordnung beider farbigen Körner oft überraschend. Oft lagen in einer Zelle Pigmentkörnchen direct neben eosinophilen Granulis . . . Bald waren nur ein oder zwei gelbe unter lauter rothen Farbkörnern, bald war die Menge beider gleich, oder die gelben waren in der Uebersahl“ (a. a. O. S. 556). Marwedel nimmt daher an, „dass hier nicht bloß eine äussere Aehnlichkeit obwaltet, sondern dass verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den grossen ‚gequollenen‘ Granulis und den Pigmentkörnern im Gallertmark bestehen müssen“ (S. 558).

Freitag constatirte im Knochenmark entmilzter Thiere eine grosse Aehnlichkeit der feinkörniges Pigment führenden Zellen mit den eosinophilen Zellen und glaubt an die Möglichkeit einer Entstehung der letzteren aus den pigmenthaltigen Zellen.

Wie dem auch sein mag, die Vergesellschaftung von eosinophilen Granulis und Pigmentkörnchen gelegentlich sogar, wenn auch selten (besonders prägnant in einem Lupus der Fusssohle), im Protoplasma ein und derselben Zelle macht es uns nicht unwahrscheinlich, dass die eosinophilen Zellkörner einer solchen Metamorphosirung fähig sind. Sollte diese Beobachtung, deren Bestätigung weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben muss, sich als zutreffend herausstellen, so wäre damit einerseits auf apagogischem Wege eine weitere Stütze für die Annahme einer Verwandtschaft der eosinophilen Granulirungen mit dem Blutfarbstoff gefunden worden und andererseits der Nachweis einer früher bestandenen eosinophilen Infiltration gewisser, zur Zeit der mikroskopischen Untersuchung nicht mehr eosinophile Zellen enthaltender Gewebe der genannten Art erbracht.

Aber auch angenommen, diese Vermuthung sei irrig, so kann es doch keinem Zweifel unterliegen, dass in jenen Entzündungsprocessen, in denen wir wider Erwarten keine eosinophilen Zellen antreffen, dieselben früher einmal vorhanden waren und nur die Dauer und Intensität des Infectionsprocesses hier ihr Auftreten entweder sozusagen überflüssig (wie bei

torpiden Entzündungen) oder unmöglich (bei eitrigen Infectionen, Mischinfection, Kachexie u. s. w.) gemacht hat.

Es würde wohl unrichtig sein, wollte man das Auftreten eosinophiler Zellen ausser allen Zusammenhang bringen mit entzündlichen Reizen, seien sie nun bakterieller oder rein chemischer Natur. Zwar gilt nicht die Correlation: wo ein entzündlicher Reiz, da eosinophile Zellen; wohl aber scheint ihre Umkehr zutreffend: wo eosinophile Zellen, da besteht ein entzündlicher Reiz, — der Begriff der entzündlichen Reizung hier im weiteren (also auch im chemischen) Sinne gefasst [Bittersalz (Heidenhain), Nuclein (Mourek), Zimmtsäure (Landerer) u. A.]. In der Hauptsache wird es sich nach unseren Erfahrungen, wenigstens bei der localen Eosinophilie, doch meist um Entzündungen bakterieller Natur handeln.

Wieweit die Gewebsnekrose an und für sich eine eosinophile Infiltration im benachbarten Gewebe oder im Blute hervorzurufen im Stande ist, wagen wir nicht zu entscheiden, müssen aber auf Grund unserer Untersuchungen eine positiv chemotaktische Wirkung nekrotischen Gewebes auf eosinophile Zellen für sehr unwahrscheinlich halten. Unsere Anschauung weicht hierin von der von Ehrlich und Lazarus in ihrer Darstellung der normalen und pathologischen Histologie des Blutes vertretenen Auffassung der Eosinophilie ab, insofern als diese Autoren annehmen, dass „für die meisten Formen der Eosinophilie die directe Ursache in einem Gewebszerfall mit seinen Producten“ liege (a. a. O. S. 114).

Sie erklären die locale Ansammlung eosinophiler Zellen „bei allen möglichen Hautkrankheiten, bei atrophischen Zuständen der Magen-, Darm- und Bronchialschleimbaut und in der Nähe von Carcinomen“ dadurch, „dass die Zerfallsproducte von Epithelzellen und epithelioiden Zellen chemotaktisch zu wirken pflegen“. Als Stütze dieser Annahme führen sie unter anderen die von Jadassohn mitgetheilte Beobachtung an, der nach Injection von Tuberculin zahlreiche eosinophile Zellen in lupösen Herden sah. „Es müssen also“, schliessen daher die Autoren, „in diesen Herden bei dem durch das Tuberculin bewirkten Zerfall der epithelioiden Zellen Substanzen entstehen, welche eosinophil-chemotaktisch wirken.“ Zur Erklärung der eosinophilen Infiltration von Nasenpolypen, glauben sie, „wird man auch daran denken müssen, dass das Mucin oder mucinähnliche Körper chemotaktisch wirksam sind“ (S. 114).

Zu diesen Anschauungen sind Ehrlich und Lazarus geführt worden als entschiedene Anhänger der Auffassung, „dass die gewöhnlichen Stoffwechselproducte der Bakterien die eosinophilen Zellen abstossen“ (S. 113). Wie wir bereits oben durch die Infectionsversuche mit abgetödteten Tuberkelbacillen am menschlichen Körper und in den angeführten Beobachtungen über locale Eosinophilie von Granulations-

geschwülsten und Neoplasmen gezeigt haben, kann dieses Axiom keineswegs allgemeine Gültigkeit beanspruchen, scheint vielmehr auf die acuten fieberhaften, localen und allgemeinen Infectionsprocesse beschränkt werden zu müssen. Unsere Beobachtungen haben uns sogar mehr und mehr zu der Ansicht geführt, dass die Nekrose an und für sich keine locale Eosinophilie veranlassen kann, mithin eher negativ chemotaktisch auf die eosinophilen Zellen einwirkt. Würden die Zerfallsproducte von Epithelzellen und epithelioiden Zellen an und für sich positiv chemotaktisch die eosinophilen Zellen beeinflussen, dann müssten wir viel regelmässiger locale Eosinophilie in carcinomatösen und tuberculösen Geweben und besonders auch in den Carcinometastasen beobachten, was thatsächlich nicht der Fall ist.

Es kann doch wohl kaum Zufall sein, dass gerade nur im leicht entzündlichen Zustande die epithelialen Balggeschwülste und die mit der Aussenwelt communicirenden Neoplasmen, und zwar die Sarkome ebenso wie die Carcinome, — die letzteren allerdings häufiger, aber nicht dank ihrer epithelialen Genese, sondern in Folge ihres weit häufigeren, directen oder indirecten Zusammenhanges mit der Körperoberfläche —, eosinophile Infiltration zeigen, während dieselben Geschwulstbildungen bei völligem Abschluss von der Aussenwelt trotz gelegentlich reichlicher Nekrose meist völlig frei von eosinophilen Zellen sind.

Gelingt es auch nicht immer, in mikroskopischen Präparaten von Carcinomen die entzündliche Ursache für die eosinophile Infiltration zu ermitteln, so haben wir doch aus Litteraturangaben und eigenen Beobachtungen genügende Anhaltspunkte dafür, dass diese Tumoren sehr häufig Mikroorganismen beherbergen, es braucht hier ja nur der Scheurlen'schen ¹⁾ Beobachtung über Mikroorganismen in Mammacarcinomen u. a. und der allgemeinen klinischen Erfahrung gedacht zu werden, dass nicht selten grosse Tumormassen und Tumormetastasen der eitrigen Schmelzung anheimfallen.

Die ganze Art des Auftretens eosinophiler Zellen im Gewebe, ihre Lagerung, die Ausstreuung ihrer Granula machen es höchst wahrscheinlich, dass diese Elemente auf ganz bestimmte localisirte Reize reagiren, und die mikroskopische Betrachtung entsprechender Präparate giebt uns die richtige Beurtheilung ihres Erscheinens an die Hand: es handelt sich um eine Reaction des Organismus im Sinne der Abwehr entzündlicher Stoffe. Man kann sich gerade in Nasenpolypen, in denen nach Ehrlich und

1) Deutsche med. Wochenschr. 1887. Nr. 48.

Lazarus das Mucin oder ihm ähnliche Stoffe die Eosinophilie verursachen sollen, leicht davon überzeugen, dass hier die eosinophilen Zellen mehr oder minder eine bestimmte, der Richtung des grössten entzündlichen Reizes entsprechende Lagerung einnehmen und daher an den Stellen am reichlichsten sich finden, wo Epitheldefecte den Polypen in directen Contact mit der Aussenwelt setzen (s. oben S. 248). In solchen an eosinophilen Zellen reichen Nasenpolypen liessen sich nun nicht selten Mikroorganismen neben eosinophilen Zellen und Granulis mitten im Gewebe nachweisen, zum Theil handelte es sich um Kokken, zum Theil um Stäbchen; erstere waren meist durch die Gram'sche Färbung unschwer nachweisbar, letztere entzogen sich ihrer mangelhaften Färbbarkeit wegen leicht der Beobachtung.

Aehnliche und fast noch prägnantere Bilder lieferte das Granulationsgewebe jener subacuten und chronischen Holzphlegmonen des Halses, in dem sich des öfteren grosse Mengen feiner streptotricheen-ähnlicher und anderer Mikroorganismen in nächster Nachbarschaft der eosinophilen Zellen oder mit diesen vermengt vorfanden. Wiederholt konnten wir an solchen Stellen die hier meist extracellulär liegenden eosinophilen Granula unmittelbar an Bakterien zu mehreren angelagert nachweisen. Kurz, wir beobachteten beim Menschen ein ganz analoges mikroskopisches Verhalten der eosinophilen Zellen, wie wir es beim künstlich infectirten Versuchsthier fanden, und möchten hier überall vor Allem den bakteriellen Reiz als Ursache der localen Eosinophilie betrachten.

Es ist nun von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, dass die eosinophilen Zellen auch im physiologischen Zustande einzelner Organe, so z. B. während der Verdauung (Heidenhain) oder im Hungerzustande (Tanzk) u. dgl., in ihrer Zahl wesentliche Schwankungen zeigten. Es fragt sich daher, ob wir mit der eben abgegebenen Erklärung des entzündlichen Reizes als Ursache des Auftretens eosinophiler Zellen bei pathologischen Processen auch ihr Vorkommen in anscheinend ganz gesunden Organen abzuleiten vermögen. Wir wissen aus den Untersuchungen von Heidenhain, Stutz u. A., dass beim Menschen sowohl wie beim Thier in der Darmschleimhaut die eosinophilen Zellen meist reichlich vorhanden sind. Die Frage nach ihrer Bedeutung in der Darmschleimhaut gesunder Menschen und Thiere erscheint uns daher einer kurzen Betrachtung werth.

Heidenhain hatte an Hunden experimentirt und fand, dass im Dünndarm des Hungerthieres die Zahl der eosinophilen Zellen sehr bedeutend herabsank; dieselbe konnte aber ganz beträchtlich erhöht werden, wenn er den Hungerthieren in Wasser gelöste schwefelsaure Magnesia zuführte.

Er schloss aus seinen Untersuchungen, „dass das Auftreten der rothkörnigen Zellen an einen gewissen Thätigkeitszustand der Schleimhaut geknüpft ist, welche durch anhaltende reiche Nahrung, aber auch durch einfache chemische Reizung hervorgerufen werden kann.“

Ellenberger¹⁾ und Preusser²⁾ konnten auch in der Dickdarmschleimhaut des Pferdes eosinophile Zellen nachweisen. Stutz kam auf Grund seiner Studien eines grossen menschlichen Materials bezüglich der eosinophilen Zellen zu dem Ergebniss: „Im normalen Magen sind keine, im normalen Darne viele. Bei Entzündungen sind im Magen und Darm mässig viele. Bei Carcinom (Magen) sind viele. Bei Eiterungen (Darm) keine eosinophilen Zellen vorhanden“ (a. a. O. S. 30).

Die hier mitgetheilten Beobachtungen über das Vorkommen eosinophiler Zellen in normalen Organen lassen sich wohl ungezwungen mit denen bei pathologischen Vorgängen vergleichen. Hier wie dort giebt ein gewisser chemischer Reiz, der zwar nicht immer, aber doch in den meisten Fällen bacterieller Natur ist, die unmittelbare Ursache für die eosinophile Infiltration ab. Denn auch der normale Darm ist fortwährend, in weit höherem Maasse als der Magen, bacteriellen Insulten ausgesetzt, und es ist leicht erklärlich, wenn daher der Darm auch physiologischer Weise meist schon jene schützenden Elemente in reichlicher Anzahl, reichlicher als der durch seine Salzsäureproduction sich wesentlich selbst schützende Magen beherbergt. Wir beobachten daher nur an Organen, die ähnlichen biologischen Bedingungen wie der Darm unterworfen sind, also hauptsächlich auf Schleimhäuten und in secretorischen Drüsen, im physiologischen Zustande eine Vermehrung eosinophiler Zellen.

Die früher verschiedentlich vertretene Hypothese, dass die eosinophilen Zellen sich in gewissem Sinne an den Functionen einzelner Organe, so z. B. an dem Verdauungsprocess in der Darmschleimhaut, unmittelbar beteiligten, ist wohl heutzutage vollkommen aufgegeben worden. Denn die mikroskopische Beobachtung giebt uns dafür keinerlei Anhaltspunkte; sie lehrt uns eher das Gegentheil. Wie in der Lunge, so finden wir auch im Darm die eosinophilen Zellen im interstitiellen gefässhaltigen Bindegewebe, dagegen nur vereinzelt im Bereiche der Lieberkühn'schen Drüsen, d. h. jener Organe, die unmittelbar mit den Functionen des Verdauungsprocesses betraut sind. Dazu kommt weiterhin noch der gelegentlich reichliche Befund eosinophiler Zellen auch an den Stellen des Verdauungstractus, die mit der Verdauung und Resorption an und für sich nichts zu thun haben,

1) Citirt nach Stutz, Ueber eosinophile Zellen in der Schleimhaut des Darmcanals. Inaug.-Diss. Bonn 1895. S. 15.

2) Ebenda.

wie z. B. im Oesophagus, Processus vermiformis, Rectum u. s. w., die gleichfalls chemischen und entzündlichen Reizen in hohem Maasse ausgesetzt sind.

Mögen auch die mannigfachen hier mitgetheilten Beobachtungen über das Auftreten eosinophiler Zellen bei den verschiedensten Erkrankungen des Menschen anscheinend nicht die Gesetzmässigkeit ergeben, die bei den Versuchsthiere nachgewiesen werden konnte, so lässt sich doch wohl die Behauptung aufrecht erhalten, dass sie nicht im Widerspruch mit jenen stehen.

Es ist aber unseres Erachtens auch gar nicht erforderlich, ihr Auftreten mit der beim Thier hier und da gefundenen Präcision auch für den Menschen nachzuweisen, um ihre Bedeutung für die Infection richtig zu erkennen und zu beurtheilen. Um diesen exacten Beweis zu liefern, müssten eben auch systematische Infectionsversuche am Menschen angestellt werden, eine Forderung, die sich von selbst verbietet. Dass auch beim Menschen für manche Erkrankungen eine gewisse begrenzte Gesetzmässigkeit im Vorkommen eosinophiler Zellen nachgewiesen werden kann, das scheint ausser aus unseren Untersuchungen und verschiedenen hierhergehörigen Angaben der Litteratur, besonders auch aus den Teichmüller'schen Beobachtungen über das Vorkommen und die Bedeutung eosinophiler Zellen im Sputum hervorzugehen. Teichmüller konnte im Sputum von 167 Phthisikern 123 mal „leicht und sicher“ eosinophile Zellen nachweisen und fand dieselben um so reichlicher, je jünger und leichter die Lungentuberculosen, um so spärlicher, je fortgeschrittener und complicirter sie sich erwiesen. Auch Fuchs giebt auf Grund analoger Untersuchungen an, dass die eosinophilen Zellen „in der Mehrzahl der Fälle bei chronisch vorgeschrittener Lungenschwindsucht sich nur spärlich oder gar nicht finden, während gewöhnlich bei beginnendem Processe ihre Zahl eine sehr bedeutende ist“ (a. a. O. S. 440).

Uebereinstimmend betrachten die meisten Autoren das gänzliche Verschwinden eosinophiler Zellen aus dem Blute als ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen, während sie einer gewissen Vermehrung eosinophiler Zellen im Blute, in Geweben oder Secreten eine klinisch-prognostische Bedeutung im Allgemeinen nicht beizumessen wagen. Teichmüller hat einen anderen Standpunkt eingenommen und die Resultate seiner Sputumuntersuchungen zu weitgehenden prognostischen Schlussfolgerungen verwerthet, die er in den Worten zusammenfasst: „Die Untersuchung des tuberculösen Sputums nach eosinophilen Zellen

ist mir unentbehrlich geworden. Sie giebt uns einen objectiven Maassstab zur Beurtheilung der derzeitigen Widerstandskraft eines Patienten, zur Stellung der Prognose, zur kritischen Prüfung specieller Therapien“ (a. a. O. S. 595).

So wenig wir an den zahlreichen und exacten Beobachtungen Teichmüller's zu zweifeln Veranlassung haben, so sind wir doch mit Fuchs u. A. nicht geneigt, den Befunden eosinophiler Zellen im Sputum tuberculöser Lungenkranker jene weitgehende prognostische Bedeutung im Sinne Teichmüller's zuzuerkennen, möchten vielmehr auf Grund ähnlicher Beobachtungen an tuberculösen Kranken, wie sie Fuchs (a. a. O. S. 440) mittheilt, eine reservirtere Stellung zu dieser Frage einnehmen.

Ob es überhaupt gelingen wird, den eosinophilen Zellen eine prognostische Bedeutung von sicherem, praktischem Werthe beizumessen, muss vorläufig dahingestellt bleiben; unsere bisherigen Beobachtungen haben uns davon ganz und gar nicht überzeugen können. In diagnostischer Hinsicht wird die absolute Vermehrung eosinophiler Zellen im Blute bei der myelogenen Leukämie von Ehrlich und Lazarus (a. a. O. S. 123) als ein „unentbehrliches Symptom“ angesehen, und von F. A. Hoffmann ist eine katarrhalische Erkrankung der Bronchien, die sich durch ihren chronischen, zeitweise mit völlig normalem Befinden alternirenden Verlauf und besonders durch die grosse Zahl von eosinophilen Zellen im Sputum charakterisirt, als „eosinophile Bronchitis“ bezeichnet und von seinem Schüler Teichmüller näher beschrieben worden.

Wieweit und ob überhaupt den eosinophilen Zellen auch bei chirurgischen Erkrankungen ein diagnostischer Werth zuerkannt werden darf, wagen wir nicht zu entscheiden. Soviel scheinen uns jedenfalls unsere Untersuchungen zu lehren, dass das reichliche Vorhandensein eosinophiler Zellen in inneren Organen des Menschen einen acuten fieberhaften Process mit grösster Wahrscheinlichkeit ausschliesst. Diese Beobachtung kommt aber für die praktische Diagnostik kaum je in Frage, da für die Beurtheilung eines solchen fraglichen Krankheitsbildes meist hinreichende klinisch-pathognomonische Symptome zur Verfügung stehen.

Dagegen haben unseres Erachtens die mitgetheilten Beobachtungen über eosinophile Zellen ein gewisses experimentell-pathologisches und hämatologisches Interesse und indirect vielleicht auch eine praktische Bedeutung, freilich nicht in der Richtung diagnostischer und prognostischer Maassnahmen, sondern im Hinblick auf die unsere modernen therapeutischen Bestrebungen bei Infectiouskrankheiten lei-

tenden Anschauungen. Die Thatsache, dass die eosinophilen Zellen meist nur im Beginne verschiedener Infectiouskrankheiten in reichlicherer Anzahl, bei gewissen Processen von langsamerer Verlaufsart sogar gelegentlich in ungeheurer Menge auftreten, und die weitere Thatsache, dass die eosinophilen Zellen nicht oder nur spärlich im Eiter und im eitrig durchsetzten Gewebe vorkommen, weist auf die Sonderstellung dieser Gebilde gegenüber anderen weissen Blut-elementen hin.

Die mikroskopische Untersuchung selber giebt den Weg zu ihrer richtigen Beurtheilung an: sie sind Schutzkräfte des Organismus, Abwehrvorrichtungen von besonderer Art und, wie die obigen Betrachtungen zu zeigen versucht haben, von einer höheren und vornehmeren Bedeutung als die gewöhnlichen polynucleären Leukocyten. Ihre schützende Krafftleistung findet nicht in einer phagocytotischen Wirkung ihre Erklärung, sondern im Sinne der von Buchner, Bail, Denys, Hahn, Jakob u. A. vertretenen Lehre von einer Secretion bakterienfeindlicher Stoffe aus dem Zelleib.

Von einer phagocytotischen Rolle der eosinophilen Zellen im Sinne der Metschnikoff'schen Theorie kann nach unseren Beobachtungen keine Rede sein, denn die Beobachtung von Mikroorganismen in eosinophilen Zellen gehört geradezu zu den Seltenheiten und deutet wohl stets auf einen Untergang der betreffenden Elemente hin (vgl. Enderlen a. a. O. p. 530, 531). Nicht die eosinophile Zelle in ihrer Individualität, als mit Eigenbewegung begabter, mechanisch wirkender Organismus, übt die bakterientödtende Kraft aus, sondern die dem Zelleib innewohnenden und aus ihm hervorgehenden, chemischen Kräfte bilden das wirksame Agens. Wir dürfen wohl die Granula der eosinophilen Zellen als die sichtbaren, auf dem Wege der mikroskopischen Beobachtung dem Studium zugänglichen bakterienfeindlichen Stoffe betrachten, die ähnlich jenen uns nur durch ihre Wirkung bekannten Stoffen des Blutserums und der Exsudate am Kampfe gegen Mikroorganismen sich betheiligen.

Die Lehre von der secretorischen Function der weissen Blutkörperchen hat bisher wenig Eingang und Anerkennung gefunden, zum Theil wohl deshalb, weil sie sich noch in ihren ersten Entwicklungsstadien befindet und infolge noch unzureichender experimentell-pathologischer und klinischer bestätigender Angaben vielen Forschern als eine unbewiesene Hypothese gilt. Und doch scheint uns diese Anschauung eine gewisse Berechtigung zu haben. Die Metschnikoff'sche Theorie von der activen Fressthätigkeit der

Leukocyten bei Infectionen hat von Jahr zu Jahr an Boden verloren und zählt nur noch wenige Anhänger. Ja Metschnikoff selbst hat sie fast völlig verlassen. An ihre Stelle ist die Serumtheorie getreten, deren wissenschaftliche und praktische Bedeutung für die Erkenntniss der natürlichen und erworbenen Immunität ziemlich allgemein anerkannt worden ist. Aber auch sie vermag nicht den Zweck der leukocyitären Infiltration entzündlicher Gewebe zu erklären, und das Problem, das noch heute dieser Theorie zu lösen bleibt, ist die Frage nach der Art und dem Orte der Entstehung der immunisirenden Stoffe im Blutserum. Dass sie im Serum selbst entstehen sollten, ist eine wenig wahrscheinliche Muthmaassung, finden wir doch sonst alle chemischen Kraftäusserungen des Organismus an die Functionen von Zellen gebunden.

Welche Bedeutung sollen wir nun den einwandernden Leukocyten bei der Infection beimessen, wenn wir ihre phagocytotische Wirkung im Sinne Metschnikoff's verneinen? Nach den Untersuchungen von Buchner, Bail, Hahn u. A. kann an der baktericiden Wirkung künstlich erzeugter Exsudate kaum noch gezweifelt werden; die baktericide Substanz scheint hier an den Zelleib und nicht an das Serum gebunden zu sein. Die Thatsache der mikrobiciden Eigenschaft des Eiters lässt sich unserer Ansicht nach auch nicht durch den Einwand entkräften, dass der oft sehr reichliche Gehalt des natürlichen Eiters an Keimen der Annahme einer baktericiden Kraft desselben Hohn spreche. Es ist unseres Wissens bis heute nicht erwiesen, dass die im Eiter vorhandenen Mikroben in diesem selber eine Vermehrung erfahren hätten. Die Untersuchungen Andrewes' über die Wachsthumfähigkeit pathogener Mikroben in frischen Exsudaten und eigene Untersuchungen über die Verwendbarkeit des natürlichen Eiters als Nährboden für Mikroorganismen scheinen eher das Gegentheil zu lehren, und es liegt wohl kein Grund zu der Annahme vor, dass der Eiter im Gewebe, in Abscesshöhlen u. dgl. sich anders verhalte. Wahrscheinlicher ist es, dass die fortgesetzte entzündliche Exsudation eine grösstmögliche Ausschwemmung der Keime aus dem Gewebe bedingt und auf diese Weise die lebhaft Keimansammlung im Eiter zu Stande kommt.

Diese Auffassung würde der klinisch-chirurgischen Erfahrung entsprechen, dass eitrige Abscesse von längerem Bestand stets zahlreiche abgestorbene, zum Theil kaum noch färbbare Bakterien enthalten, hier also im Eiter ein Untergang von Mikroorganismen zweifellos stattfindet, der wohl am natürlichsten durch die im Eiter selbst vorhandenen entwicklungshemmenden Stoffe erklärt wird. Um-

gekehrt ist der seiner natürlichen Eigenschaften (durch Sterilisiren etc.) beraubte Eiter ein ganz vorzüglicher Nährboden für allerlei pathogene und saprophytische Keime, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll.

Genauere histologische Untersuchungen der letzten Jahre, gegründet auf die Forschungen Ehrlich's und seiner Schüler über die granulirten Leukocyten und Altmann's Studien über die granuläre Structur des Protoplasmas, haben ergeben, dass die meisten Formen der weissen Blutkörperchen granulirt sind (Ehrlich und Lazarus, Müller, Grünwald, Hirschfeld, Kurloff u. a.) und dass diese Granulirung gelegentlich Schwankungen unterworfen ist. Diese Thatsache hat bisher wenig Berücksichtigung gefunden. Die weitgehenden Deductionen Altmann's über die Bedeutung der Zellgranula für die Biologie der Zelle führten zu einer extremen gegensätzlichen Anschauung, die alle granulären Einschlüsse des Protoplasmas als histochemische bez. histotechnische Kunstproducte zu interpretiren und sowohl den färberischen Eigenschaften des Protoplasmas, wie den durch unsere heutigen Untersuchungsmethoden gewonnenen mikroskopischen Bildern vom Aufbau der Zelle jeglichen essentiellen Werth abzusprechen beliebt.

Aber gerade bei einer solchen Deutung der Leukocytengranula scheitert diese Interpretationsart. Denn die Körner der weissen Blutkörperchen sind auch im vitalen Zustande leicht und sicher nachweisbar, und ihre Deutung als Zerfallsproducte oder Artefacte wird hinfällig durch die Beobachtung, dass die abgestorbenen bezw. in Zerfall begriffenen Leukocyten jene charakteristischen Granulirungen mehr oder minder vermissen lassen, wie sie auch in den Zellen des Abscessesiters meist viel geringer sind, als in frischen Exsudaten.

Die Auffassung der eosinophilen Granula als aus degenerirter Kernsubstanz (Tettenhammer), aus ausgefallenen Blutkörperchen (Saccharoff), aus zerfallenen rothen Blutkörperchen (Klein) entstandene bezw. den Fetttröpfchen verwandte Gebilde (Bogdanoff) dürfte wohl allgemein verlassen sein. Gegen derartige Deutungen sprechen alle klinischen und experimentell-pathologischen Beobachtungen.

Der histologische Bau der eosinophilen Zellen und ihr mikroskopisches Verhalten im Gewebe scheint uns entschieden zu Gunsten der von Ehrlich und Ranvier zuerst vertretenen Auffassung der granulirten Leukocyten als Secretionsorgane zu sprechen und macht es in hohem Grade wahrscheinlich, „dass im Allge-

meinen die Granula der Wanderzellen dazu bestimmt sind, an die Umgebung abgegeben zu werden. Diese Elimination ist vielleicht eine der wichtigsten Functionen der polynucleären Leukocyten“ (Ehrlich-Lazarus, a. a. O. S. 93).

Wenn wir nun annehmen, dass ein Theil der bactericiden und immunisirenden Stoffe des Blutes aus den Leukocyten, speciell den eosinophilen, hervorgeht, so liegt die Frage nahe: Wie und wo entstehen die solche Schutzkörper producirenden Zellen? Eine eingehende Beantwortung dieser Frage kann nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein. Es möge hier genügen, auf die Frage nach dem Entstehungsorte der eosinophilen Zellen kurz einzugehen. Noch heute stehen sich zwei Anschauungen gegenüber: die Ehrlich'sche Theorie vom Knochenmark als der alleinigen Bildungsstätte eosinophiler Zellen, und die von Müller und Rieder, Fink, Gollasch, Mandybur, Schmidt, Stutz, Weiss u. A. angenommene locale Vermehrung im Blute bzw. in den Geweben.

Auch die Milz ist als Bildungsstätte eosinophiler Zellen angesprochen worden. Was die Milz anlangt, so kann sie nach unseren Erfahrungen, wenigstens beim Kaninchen und Meerschweinchen, für diese Function kaum wesentlich in Betracht kommen, denn ihr Gehalt an eosinophilen Zellen war sehr grossen Schwankungen unterworfen; oft waren dieselben nur äusserst spärlich vorhanden, dann wieder in grösserer Anzahl, aber niemals in solcher Menge, dass man hätte versucht sein können, hier an eine Vermehrung eosinophiler Zellen zu denken. In gleicher, ja häufig wesentlich grösserer Anzahl haben wir sie in anderen inneren Organen, wie z. B. der Lunge und dem Darne anscheinend gesunder Kaninchen und Meerschweinchen beobachtet. Auch lehrte das wiederholt vorgenommene Experiment, dass die Totalexstirpation der Milz keinen merklichen Einfluss auf die Menge und das Verhalten der eosinophilen Zellen bei inficirten Kaninchen und Meerschweinchen ausübte. Die Zahl der eosinophilen Zellen solcher entmilzter und mit virulentem Tuberkelbacillenmaterial injicirter Versuchsthiere war stets die gleiche wie bei den Versuchen ohne Splenektomie.

Trotzdem erschien auch uns die Annahme einer alleinigen Vermehrung eosinophiler Zellen im Knochenmark eine Zeit lang als unwahrscheinlich. Es gelang nämlich in einer grossen Anzahl von Präparaten lebendfrisch fixirter Organe tuberculös inficirter Kaninchen, Paare von eosinophilen Zellen zu beobachten, die innig miteinander verbunden zu sein schienen, gleichsam als wären sie soben auseinander hervorgegangen. Typische karyomitotische Figuren freilich, wie sie Mar-

wedel bei künstlichen osteomyelitischen Processen im Kaninchenknochenmark beschrieben und abgebildet hat, wurden in unseren Präparaten nie beobachtet. Auch im menschlichen Gewebe (Carcinom, Lupus, Nasenpolypen, Darmschleimbaut u. s. w.) fanden wir nicht selten paarweise miteinander scheinbar verbundene eosinophile Zellen.

Wiederholt ist in der Litteratur auf das quantitative Missverhältniss der eosinophilen Zellen in Organen und Secreten zu den entsprechenden Blutbefunden hingewiesen worden (Schmidt, Stutz, Klein, Weiss u. A.), was uns bei Beobachtungen, namentlich im thierischen Gewebe, ebenfalls stutzig machte. Die mikroskopische Untersuchung der in der Nachbarschaft reichlicher eosinophiler Zellen im tuberculös inficirten Rückenmuskel von Kaninchen befindlichen, in Schnitten theils quer, theils längs und schräg getroffenen Blutgefässe ergab nicht selten das merkwürdige Resultat, dass die Lumina derselben zwar zahlreiche rothe und weisse Blutkörperchen enthielten, während eosinophile Zellen meist in durchaus nicht grösserer Anzahl zu erkennen waren als im normalen Kaninchenmuskel. Aehnlich verhielten sich die Gefässe der Nieren intraarteriell mit Tuberkelbacillen injicirter Kaninchen. Gelegentlich waren gerade die grösseren arteriellen Gefässlumina mehr oder weniger frei von eosinophilen Zellen. Da die in Rede stehenden Präparate sämmtlich sofort nach Excision aus dem lebenden Thierkörper fixirt worden waren, so konnte an eine post-mortale Wanderung und Lageveränderung der mobilen Gewebselemente nicht gedacht werden.

Auf Grund dieser mikroskopischen Beobachtungen und der erwähnten analogen Angaben anderer Beobachter hielten auch wir uns zu der Annahme einer localen Entstehung eosinophiler Zellen eine Zeit lang für berechtigt. Später sind wir von dieser Anschauung allmählig wieder abgekommen, indem es uns gelang, durch Seriensechnitte und specielle mikroskopische Untersuchung des Gefässinhaltes bei frischen menschlichen Infectionen (z. B. der mit abgetödteten Tuberkelbacillen, siehe oben) uns von der nicht unbeträchtlichen Emigration eosinophiler Zellen aus der Blutbahn zu überzeugen. Es ist denkbar, dass, wie dies v. Noorden für das Asthma nachgewiesen hat, der die eosinophilen Zellen unmittelbar vor einem Anfall reichlicher fand als in den einem solchen ferner liegenden Zeiten, so auch in den Geweben die eosinophile Infiltration nicht constant, sondern in gewissen, von den entzündlichen Reizen abhängigen, mehr oder weniger unregelmässigen bezw. uncontrollirbaren Intervallen stattfindet. Auch Ehrlich und Lazarus nehmen an, dass das Knochenmark „discontinuirlich

functionirt, insofern . . im Knochenmark fortdauernd Elemente heranreifen, welche aber nur zu gewissen Zeiten, auf chemische Reize hin, auswandern“ (a. a. O. S. 77). Jedenfalls liegt für uns kein Anlass mehr vor, auf Grund gelegentlich mangelnder mikroskopischer Correlationen in den Mengenverhältnissen eosinophiler Zellen im Gewebe und im Blute an einer Immigration der eosinophilen Zellen aus dem Knochenmark durch die Blutbahn in die Gewebe zu zweifeln.

Betrachten wir aber mit Ehrlich das Knochenmark als die alleinige oder wenigstens hauptsächlichste Bildungsstätte der eosinophilen Zellen, so folgt aus dieser Erwägung der Schluss, dass das Knochenmark im Kampfe gegen Infectionserreger eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen muss, nicht nur in der Richtung verloren gegangener und während der Infection zerstörter Blutelemente, sondern auch durch Production antibakterieller bezw. immunisirender Stoffe.

Es ist auffällig, wie wenig Berücksichtigung das Studium des Knochenmarks bei Infectionskrankheiten in dieser Richtung bis heute gefunden hat. Die einschlägige Litteratur kennt nur wenige, der Untersuchung des Knochenmarks bei Infectionskrankheiten gewidmete Arbeiten; in der Hauptsache handelt es sich um morphologische und biologische oder rein pathologisch-anatomische Studien. Den letzteren danken wir die wichtige Erkenntniss der ausgedehnten hämatopoëtischen Functionen des Knochenmarks. Durch die Forschungen Neumann's, Ehrlich's, Bizzozero's u. A. haben wir das Knochenmark als die alleinige Bildungsstätte der rothen Blutkörperchen beim Menschen kennen gelernt. Zahlreiche morphologische, klinische und experimentell-pathologische Untersuchungen (Ehrlich, Neumann, Ribbert u. A.) haben übereinstimmend ergeben, „dass die Lymphocyten in keiner Correlation zu den polymucleären Leukocyten stehen“ (Ehrlich-Lazarus, S. 71), und somit die Lymphdrüsen an der Bildung dieser Elemente nicht theilhaft sein können. „Sowohl beim Menschen als bei einer grossen Zahl von Thieren (z. B. dem Affen, Meerschweinchen, Kaninchen, der Taube u. v. a.) zeigt das Knochenmark die Eigenthümlichkeit, dass die von ihm producirt Zellen Träger specifischer Granulationen sind, in scharfem Gegensatz zum Lymphdrüsensystem, das in der ganzen Thierreihe körnchenfreie Elemente führt“ (Ehrlich-Lazarus, S. 71).

Die Milz hat beim Menschen nachweislich „nicht die geringste Beziehung zu der gewöhnlichen Leukocytose; ihre Bedeutung für die Production der weissen Blutkörperchen kann keineswegs erheblich sein, und wenn wirklich von ihr Zellen producirt werden, so müssen dies körnchenfreie sein“ (ebenda S. 67). Mit grösster Wahrscheinlichkeit ist daher das Knochenmark beim Menschen und vielen höheren Säugethieren auch als die vornehmste Bildungsstätte der weissen Blutkörperchen und als die alleinige Quelle der granulirten Leukocyten anzusehen. Sollten diese anatomischen That-sachen für die Beurtheilung der Functionen des Knochenmarks bei Infectionskrankheiten ohne wesentliche Bedeutung sein?

Die alte Ehrlich'sche Anschauung, dass eine Vermehrung eosinophiler Zellen stets auf eine chronische Veränderung der blutbereitenden Organe hindeute, ist in dieser allgemeinen Fassung von ihrem Begründer heute selbst verlassen worden und nur noch gültig für Erkrankungen des Knochenmarks, die Leukämie und verwandte Blut-erkrankungen. An ihre Stelle ist die Thatsache getreten, dass eine Vermehrung der eosinophilen Zellen meist ein Zeichen der activen Betheiligung des Knochenmarks am Kampfe gegen Schädlichkeiten des Organismus meist entzündlicher Natur ist. Ehrlich gebührt das Verdienst, die Leukocytose als eine reine Function des Knochenmarks erkannt und darauf hingewiesen zu haben, dass dadurch „das Knochenmark neben anderen Aufgaben noch die höchst bedeutungsvolle eines Schutzorgans erfüllt, von dem aus bestimmte Schädlichkeiten, die den Organismus treffen, schnell und energisch bekämpft werden können“ (Ehrlich-Lazarus, I. S. 75).

Von keiner Seite aber sind unseres Wissens bisher systematische Versuche unternommen worden, das Knochenmark in gleichem Sinne wie das Blutserum auf seine Immunisirungsfähigkeit bei Infectionskrankheiten einer eingehenderen Prüfung zu unterziehen. Und doch scheint uns dieser, wenn auch mühevollen Versuch nicht aussichtslos zu sein. Von einer einzigen Seite ist bisher, soviel wir wissen, das Vorhandensein immunisirender Stoffe im Knochenmark experimentell bestätigt worden. Wassermann fand bei vergleichenden Untersuchungen über Pneumokokkenschutzstoffe, dass das Knochenmark das entsprechende Serum um das 2 $\frac{1}{2}$ -fache in seiner immunisirenden Wirkung übertraf, während Milz und Lymphdrüsen sich wesentlich schwächer erwiesen.

Die Erkenntniss, dass das Knochenmark in seiner Bedeutung für die Infectionskrankheiten bis heute noch wenig gewürdigt worden ist und der experimentell-pathologischen Forschung noch eine Fülle ungelöster Probleme bietet, scheint aber in neuester Zeit sich mehr und mehr Bahn zu brechen. Die hier mitgetheilten Beobachtungen können vielleicht dazu beitragen, diese Anschauungen zu rechtfertigen. Aufgabe weiterer Untersuchungen ist es, zu erweisen, wie weit die auf Grund histologischer und experimentell-pathologischer Beobachtungen gewonnenen Anschauungen über das Knochenmark einer praktischen Nutzenanwendung fähig sind.

Nachtrag.

Unmittelbar vor Schluss der vorliegenden Arbeit erschien in Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge (Nr. 266, 1900 S. 1572 ff.) eine Studie von Bettmann über „Die praktische Bedeutung der eosinophilen Zellen“. Diese hauptsächlich vom Standpunkte des inneren Klinikers verfasste, kritische Darstellung unserer heutigen Kenntniss von der Bedeutung der eosinophilen Zellen bildet, abgesehen von einigen abweichenden Ansichten unbedeutender Art, im Grossen und Ganzen eine erfreuliche Ergänzung und Bestätigung unserer eigenen

Ergebnisse und Anschauungen. Auch Bettmann hält die praktische Verwerthbarkeit der eosinophilen Zellen, ebenso wie ihre diagnostische und prognostische, zur Zeit für eine sehr beschränkte.

„Die Klinik wird deshalb aber nicht aufhören, auch weiterhin das Verhalten dieser Zellen zu verfolgen; denn diese Befunde können mit einer fortschreitenden Erkenntniss des Wesens der eosinophilen Granula wieder erhöhte Bedeutung gewinnen. Hier aber Aufklärung zu schaffen, ist nicht Sache der Klinik, sondern der histologischen und experimentell-pathologischen Untersuchung. Die Thatsache, dass das Vorkommen der Eosinophilen sich nicht auf den Menschen beschränkt, sondern sich auf die ganze Wirbelthierreihe erstreckt, spricht dafür, dass diese Zellen Elemente von allgemeiner biologischer Bedeutung darstellen.“

L i t t e r a t u r.

- Afanasieff, Ueber die Bedeutung des Granulationsgewebes bei der Infection von Wunden mit pathogenen Mikroorganismen. Ziegler's Beitr. zur pathol. Anat. u. allg. Path. Bd. XXII. 1897. S. 11.
- Altmann, R., Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. 2. Aufl. Leipzig 1894. F. C. W. Vogel.
- Andrewes, F. W., Preliminary Report on the Growth of Bacteria of Pus. Annual Report of the Local Government Board. London 1891/92. Suppl.-Append. B. No. 7. p. 209—212. Ref. in Baumgartens Jahresb. 1893. S. 596.
- Arnold, J., Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. XXX. 1887. S. 205ff.
- Derselbe, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. Virch. Arch. Bd. CXL.
- Derselbe, Ueber Granulafärbung lebender und überlebender Leukocyten. Virch. Arch. Bd. CLVII. 1899. p. 424ff.
- Derselbe, Der Farbenwechsel der Zellgranula, insbesondere der Acidophilen. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. X. 1899. S. 841ff.
- Aronson und Philip, Ueber die Anfertigung von Sputumschnitten und die Darstellung der eosinophilen Zellen in denselben. Deutsche med. Woch. 1892. Nr. 3.
- Babes, V. und G. Proca, Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbacillen und über gegenwirkende Substanzen. Zeitschr. f. Hyg. und Infectiönskrankh. Bd. XXIII. 1896. S. 331ff.
- Bail, O., Ueber das Freiwerden der bactericiden Leukocytenstoffe. Berl. klin. Woch. 1897. Nr. 41. S. 887ff.
- Derselbe, Schutzstoffe gegen die Staphylokokkeninfection. Berlin. klin. Woch. 1898. S. 921.
- Derselbe, Ueber leukocide Substanzen in den Stoffwechselproducten des Staphylococcus pyogenes aureus. Arch. f. Hygiene. Bd. XXXII. 1898. S. 133ff.
- Ballowitz, E., Ueber das Vorkommen der Ehrlich'schen granulirten Zellen („Mastzellen“) bei winterschlafenden Säugethieren. Anatom. Anzeiger. VI. Jahrg. 1891. S. 135ff.
- Bannwarth, Untersuchungen über die Milz. Archiv f. mikroskop. Anat. 1891. Bd. XXXVIII. Heft 3.
- Barker, On the presence of iron in the granules of the eosinophile leucocytes. John Hopkins' Hosp. Bull. No. 42. 1894. Oct.
- Baumgarten, P., Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Berlin. klin. Woch. Nr. 41. 1899. S. 893ff.
- Behring, C., Die Infectiönskrankheiten im Lichte der modernen Forschung. Deutsche med. Woch. 1894. Nr. 35.
- Bernheim, S., Die Behandlung der Tuberculose mit immunisirtem Serum. Centralbl. f. Bakt. XV. 1894. S. 654.

- Bettmann, Ueber das Verhalten der eosinophilen Zellen in Hautblasen. Münch. med. Woch. 1898. S. 1229 ff.
- Biegański, W., Leukocytose bei der croupösen Pneumonie. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LIII. 1894. S. 433 ff.
- Birch-Hirschfeld, F. V., Lehrbuch der patholog. Anatomie. 1894/96. 2 Bände.
- Bogdanoff, N., Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Granulationen. Vorläufige Mittheilung. Biolog. Centralbl. Bd. XVIII. 1898, S. 26 ff.
- Derselbe, De l'origine et de la valeur des cellules éosinophiles. Physiologiste Russe. Bd. I. p. 37. Ref. im Centralbl. f. klin. Med. 20. Jahrg. 1899. S. 1029.
- Bollinger, Die Infectionswege des tuberculösen Giftes. X. internat. med. Congress. Berlin 1890.
- Borissow, P., Ueber die chemotaktische Wirkung verschiedener Substanzen auf amöboiden Zellen und ihren Einfluss auf die Zusammensetzung entzündlicher Exsudate. Ziegler's Beitr. zur path. Anat. und zur allg. Path. Bd. XVI. S. 432 ff.
- Botkin, S., Hämatologische Untersuchungen bei Tuberculininjectionen. Deutsche med. Woch. 1892. S. 321 ff.
- Derselbe, Zur Morphologie des Blutes und der Lymphe. Virch. Arch. Bd. CXLV. 1896. S. 369 ff.
- Brown, T. R. (Vermehrung eosinophiler Zellen im Blute bei Trichinose). John Hopkins' Hosp. Bull. April 1897. Citirt nach d. Referat in der Berl. klin. Woch. 1897. Nr. 20. S. 435.
- Buchner, H., Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berlin. klin. Woch. 1890. Nr. 47.
- Derselbe, Robert Koch's Heilverfahren gegen Tuberculose und die sich zunächst anknüpfenden experimentellen Aufgaben. Münch. med. Woch. 1891. Nr. 3. S. 45.
- Derselbe, Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Woch. 41. Jahrg. 1894. S. 469 ff. u. 497 ff.
- Derselbe, Ueber Immunität und Immunisirung. Centralbl. f. Bakt. u. Par. Bd. XVI. 1894. S. 737.
- Bücklers, Ueber den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Chareot'schen Krystalle in den Fäces bei Wurmkranken. Münch. med. Woch. 1894. Nr. 2. S. 21 ff. u. Nr. 3. S. 47 ff.
- Busch, H., Ueber das Vorkommen von Typhusbacillen im Knochenmark. Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankh. Bd. XXVIII. 1898. S. 479 ff.
- Canon, Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blut Gesunder und Kranker. Deutsche med. Woch. 1892. Nr. 10.
- Denys, J., Von Leukocyten abgesonderte baktericide Substanzen. Centralbl. f. Bakt. u. Par. Bd. XVI. 1894. S. 781.
- Ehrlich, P., Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I. Heft 2.
- Derselbe, Ueber die Bedeutung der neutrophilen Körnung. Charité-Annalen. 12. Jahrg. 1887.
- Derselbe, Ueber einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen. XIII. Jahrg. 1888.
- Derselbe, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.
- Derselbe und Lazarus, A., Die Anämie. I. Abtheilung. Normale und pathologische Histologie des Blutes. (Ausführliche Litteraturangabe.) Wien 1898. Hölder.
- Enderlen, Histologische Untersuchungen bei experimentell erzeugter Osteomyelitis. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. LII. 1899. S. 293 ff. u. S. 597 ff.
- Engel, S., Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Archiv f. mikroskop. Anatomie. Bd. XLII. 1893. S. 217 ff.
- Derselbe, Ueber verschiedene Formen der Leukocytose bei Kindern. XV. Congress f. innere Medicin. 1897. Citirt bei Ehrlich-Lazarus, Die Anämie.
- Fink, Beiträge zur Kenntniss des Eiters und Sputums. Inaug.-Diss. Bonn 1890.

- Fischer, A., Fixirung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Fischer, Jena. 1899. S. 96.
- Freiberg, H., Experimentelle Untersuchung über die Regeneration der Blutkörperchen im Knochenmark. Inaug.-Diss. Dorpat 1892. Besprochen in Schmidt's Jahrb. 1892. Nr. 9. S. 226.
- Friedrich, P. L., Ueber strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbacillus im Thierkörper. Deutsche med. Woch. 1897. Nr. 41.
- Derselbe und Noesske, H., Studien über die Localisirung des Tuberkelbacillus u. s. w. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat. u. zur allg. Path. Bd. XXVI. 1899. S. 470 ff.
- Fuchs, E., Beiträge zur Kenntniss der Entstehung, des Vorkommens und der Bedeutung „eosinophiler Zellen“, mit besonderer Berücksichtigung des Sputums. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. LXIII. 1899. S. 427 ff.
- Gabbi, U., Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur hämatolytischen Function der Milz. Ziegler's Beitr. Bd. XIX. 1896. S. 647 ff.
- Gabritschewsky, Klinische hämatologische Notizen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890. Bd. XXVIII. S. 83.
- Geelmuyden, Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Function desselben. Virchow's Archiv. Bd. CV. 1886. S. 136 ff.
- Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem malignen Lymphom. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1892. Bd. III.
- Gollasch, Beiträge zur Kenntniss des asthmatischen Sputums. Fortschritte der Medicin. Bd. VII. 1889. S. 361 ff.
- Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896. S. 127.
- Grohé, M., Ueber das Verhalten des Knochenmarks bei verschiedenen Krankheitszuständen. Berlin. klin. Woch. 1881 u. 1884.
- Grünwald, L., Studien über die Zellen im Auswurf und in entzündlichen Ausscheidungen des Menschen. Virchow's Archiv. Bd. CLVIII. 1899. S. 297 ff.
- Hahn, M., Ueber die Beziehungen der Leukocyten zur bactericiden Wirkung des Blutes. Arch. f. Hyg. Bd. XXV. 1895. S. 105.
- Derselbe, Ueber die Bedeutung der Leukocyten für den Schutz gegen Infectionen. Münchener med. Woch. 43. Jahrg. 1896. Nr. 8. S. 175 f.
- Derselbe, Immunisirungs- und Heilversuche mit den plastischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Woch. 1897. S. 1344.
- Hanau, Beiträge zur Lehre von der acuten Miliartuberculose. Virch. Arch. CVIII. 1887. Heft 2.
- Hankin, Ueber den Ursprung und das Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Bd. XII. 1892. S. 777 u. 809.
- Derselbe, Ueber die Theorie der Alexocyten. Centralbl. f. Bakt. u. Par. Bd. XIV. 1893. S. 852 ff.
- Heidenhain, R., Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflüger's Archiv. Bd. XXIII. Supplementbd. 1888.
- Heidenhain, M., Ueber Kern und Protoplasma. Festschrift für Kölliker. 1892. Engelmann, Leipzig.
- Hein, A., Ueber das Vorkommen eosinophiler Zellen im Sputum. Inaug.-Diss. Würzburg 1894.
- Hemmrich, L., Ueber eosinophile Zellen in Schleimpolypen. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
- Hertwig, O., Ueber die physiologische Grundlage der Tuberculinwirkung. Eine Theorie der Wirkungsweise bacillärer Stoffwechselproducte. Jena 1891. Fischer.
- Heryng, Th., Fernere Beiträge zur vollständigen Resorptionsfähigkeit tuberculöser Infiltrate. Berl. klin. Woch. 1891. Nr. 47.
- Hirschfeld, H., Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. Virch. Arch. Bd. CXLIX. S. 22—51.
- Derselbe, Zur Kenntniss der Histogenese der granulirten Knochenmarkzellen. Virch. Arch. Bd. CLIII. 1898. S. 335 ff.
- Jadassohn, Demonstration von eosinophilen Zellen im Lupus und in anderen Geweben. Verhandl. d. deutschen dermatol. Gesellschaft. II. u. III. Congress. 1891. (Citirt nach Ehrlich-Lazarus, die Anämie.)

- Jakob, P., Ueber den Einfluss artificiell erzeugter Leukoeytoseveränderungen auf künstlich hervorgerufene Infectiouskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXX. Nr. 5 u. 6. S. 447.
- Janowski, W., Beitrag zur Kenntniss der Granulationen der weissen Blutkörperchen. Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. III. 1892. S. 449ff.
- Derselbe, Die Ursachen der Eiterung vom heutigen Standpunkte der Wissenschaft aus. Ziegler's Beitr. zur allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. XV. 1894. S. 128ff.
- Derselbe, Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. Archiv f. experiment. Pathol. und Pharm. 1895. Nr. 48.
- Jolly, Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. Arch. de médecine expér. et d'anat. pathol. 1898. No. 4, 5. Ref. im Centralblatt f. allgemeine Pathologie und pathol. Anat. Bd. XXI. 1900. No. 1. p. 24.
- Jullien, L., Note sur l'ulcération blennorrhagique. Journal des mal. cutan. et syphil. No. 12. p. 741. Ref. in Baumgarten's Jahresb. XII. Jahrg. 1896. p. 145.
- Kanter, J., Ueber das Vorkommen von eosinophilen Zellen im malignen Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenkrankungen. Inaug.-Diss. Breslau 1893.
- Karg, Studien über transplantierte Haut. I. Entwicklung und Bedeutung des Hautpigmentes. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1888. Anat. Abtheil. S. 369ff.
- Klein, St., Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilie der Gewebe und des Blutes. Centralbl. f. klin. Med. 20. Jahrg. 1899. S. 97ff. u. 121ff.
- Kölner, J., Beitrag zur Kenntniss der Blutveränderungen bei Typhus abdominalis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LX. 1898. S. 221ff.
- Körmöczi, E., Der Einfluss infectiöser Krankheiten auf die Leukämie. Deutsche med. Woch. 1899. Nr. 47. S. 773ff.
- Krompecher, E., Beiträge zur Lehre von den Plasmazellen. Ziegler's Beitr. Bd. XXIV. 1898. S. 163ff.
- Kurloff, Das Verhalten des Blutes nach Milzexstirpation (russisch); citirt bei Ehrlich und Lazarus, die Anämie, S. 56ff.
- Lachr, Ueber das Auftreten von Leukoeyten bei eitriger Pneumonie. Berlin. klin. Woch. 1893. Nr. 36 u. 37.
- Landerer, A., Die Behandlung der Tuberculose mit Zinnsäure. Therapeut. Monatsh. 1894.
- Lazarus, Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Asthma bronchiale. Verein für innere Med. in Berlin. Berlin. klin. Woch. 1891. S. 899ff. u. S. 949 (Discussion).
- Leichtenstern, O., Ueber die Charcot-Robin'schen Krystalle in den Faeces, nebst einer Bemerkung über Taenia nana in Deutschland. Deutsche med. Woch. 1892. S. 582ff.
- Lewin, A., Zur Histologie der acuten bakteriellen Entzündung. Arb. aus dem Gebiete der pathol. Anat. u. Bakt. Bd. I. 1891/92.
- Lewy, B., Ueber das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle in Nasentumoren. Berlin. klin. Woch. 1891. S. 816 u. 948.
- Leyden, E., Ueber eosinophile Zellen aus dem Sputum von Bronchialasthma. Deutsche med. Woch. 1891. Nr. 38. S. 1085ff.
- Ligouzat, Les cellules éosinophiles, leur signification, leur valeur diagnostique. Thèse de Lyon. 1894.
- Lohnstein, H., und H. Hirschfeld, Untersuchungen über die Histologie des Eiters der acuten Gonorrhoe. Monatsber. über die Gesamtleistungen auf d. Gebiete der Krankh. d. Harn- u. Sexualapparates. Bd. II. Nr. 6. Ref. in Baumgarten's Jahresb. XIII. Jahrg. 1897. S. 166.
- Löwit, Ueber Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Ziegler's Beitr. Bd. X. 1891. S. 213ff.
- Loewy, A., und Richter, P. F., Zur Biologie der Leukoeyten. Virchow's Archiv. Bd. CLI. 1898. S. 220ff.
- Dieselben, Ueber den Einfluss von Fieber und Leukoeytose auf den Verlauf von Infectiouskrankheiten. Deutsche med. Woch. 1895. Nr. 15. S. 240.
- Limbeck, R. v., Klinisches und Experimentelles über die entzündliche Leukoeytose. Sonderabdruck aus der Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. X. Verlag von F. Tempsky. Prag 1889.

- Lukjanow, S. M., Grundzüge einer allgemeinen Pathologie des Gefäßsystems. Leipzig 1894. Veit & Comp.
- Maffucci, A., und A. di Vestea, Experimentelle Untersuchungen über die Serumtherapie bei Tuberkelinfektion. Centralbl. f. Bakt. Bd. XIX. 1896. Nr. 6/7. S. 208.
- Mandybur, Ueber Vorkommen und diagnostische Bedeutung der eosinophilen Zellen im Sputum. Aerztl. Anzeiger. 1892. Nr. 5.
- Marwedel, G., Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eitrigen Entzündung. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol. Bd. XXII. 1897. S. 507 ff. (Ausführliche Litteraturangabe.)
- Masur, A., und Kockel, R., Zur Kenntniss von der Wirkung todtter Tuberkelbacillen. Ziegler's Beitr. zur pathol. Anat. u. allg. Pathol. Bd. XVI. 1894. S. 256 ff.
- Matthes, M., Ueber die Wirkung einiger subcutan einverleibter Albumosen auf den thierischen, insonderheit auf den tuberculös infectirten Organismus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LIV. 1895. S. 39 ff.
- Melnikow-Raswedenkow, Zur Frage über die Bedeutung der Milz bei Infectionskrankheiten. Zeitschr. f. Hyg. Bd. XXI. Nr. 3. S. 466.
- Menko, S., Die künstliche Eiterung nach der Methode Fochier's bei Pyämie und anderen acuten Krankheiten. Berlin. klin. Woch. 1899. S. 191 ff.
- Metschnikoff, E., Ueber die phagocytaire Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virch. Arch. Bd. CXIII. 1888. S. 63.
- Derselbe, Immunität. Centralbl. f. Bakt. Bd. XVI. 1894. S. 778.
- Michaelis, L., Beiträge zur Kenntniss der Milchsecretion. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. LI. 1898. S. 711 ff.
- Milchner, Demonstration von Ascitesflüssigkeit. Verein für innere Med. zu Berlin. Sitzung am 9. Jan. 1899. Ref. in Deutsch. med. Woch. 1899. Vereinsbeilage. Nr. 5. S. 26.
- Mitrophanow, P. J., Ueber Zellgranulationen. Biolog. Centralblatt. Bd. IX. 1889/90. S. 541 ff.
- Montuori, Influenza della estirpazione della milza sul potere microbicide del sangue. La Riforma Medica. 1892.
- Mourek, H., Ueber Nucleinjectionen bei Lupus. Wiener med. Woch. 1893. Nr. 35 u. 36.
- Müller, F. H., Zur Leukämiefrage. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XLVIII. Heft 1 u. 2.
- Derselbe, Ueber Mitosen an eosinophilen Zellen. Beitrag zur Kenntniss der Leukocyten. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XXIX. 1891.
- Derselbe, Zur Lehre vom Asthma bronchiale. Ein Beitrag zur Kenntniss der electiven Leukotaxis. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. IV. 1893. S. 529 ff. (Citat hier S. 540/41) (Ausführliche Litteratur.)
- Müller, H. F. und Rieder, H., Ueber Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen im circulirenden Blute des Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XLVIII.
- Neumann, E., Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. III. 1881.
- Derselbe, Beiträge zur Kenntniss der pathologischen Pigmente. Virch. Arch. Bd. CXL. 1888. S. 25 ff.
- Neusser, E., Klinisch-hämatologische Mittheilungen. I. Theil. Wiener klin. Woch. 1892. S. 41 ff. u. 64 ff.
- Norman B. Gwyn, M. B., Ein fünfter Fall von Trichinosis mit Vermehrung der eosinophilen Zellen. Centralbl. f. Bakt. u. Par. Bd. XXV. 1899. S. 745 ff.
- Okinschitz, E., Ueber die Zahlenverhältnisse verschiedener Arten weisser Blutkörperchen bei vollständiger Inanition und bei nachträglicher Auffütterung (Versuche an Kaninchen). Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XXXI. 1893. S. 383 ff.
- Oppel, A., Unsere Kenntniss von der Entstehung der rothen und weissen Blutkörperchen. Zusammenfassendes Referat im Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. III. 1892.

- Pappenheim, A., Abstammung und Entstehung der rothen Blutkörperchen. Eine cytologisch-mikroskopische Studie. Virchow's Archiv. Bd. CLII. 1898. S. 89ff.
- Derselbe, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des rothen Knochenmarkes einiger Säugethiere. Nebst Bemerkungen zur Frage des gegenseitigen Verhältnisses der verschiedenen Leukocytenformen zu einander. Virch. Arch. Bd. CLVII. 1899. S. 19ff.
- Pezzoli, C., Zur Histologie des gonorrhoeischen Eiters. Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. XXXIV. Heft 1 u. 2. S. 39 u. 183.
- Piotrowski, J., und Zalewski, K., Zur Frage über die Eosinophilie. Centralbl. f. klin. Med. 20. Jahrg. 1899. S. 377ff.
- Ponchet, De la dégénérescence hémoglobique de la moëlle des os. Gazette médicale de Paris. 1879.
- Ponfick, E., Ueber die Wechselwirkungen zwischen örtlicher und allgemeiner Tuberculose. Berlin. klin. Woch. 1890. Nr. 40.
- Posner, C., und A. Lewin, Farbenanalytische Untersuchungen über gonorrhoeischen Eiter. Ein Beitrag zur Frage der eosinophilen Zellen. Dermatol. Zeitschr. Bd. I. 1893/94. Heft 2. S. 15.
- Predöhl, A., Die Geschichte der Tuberculose. Hamburg 1888. S. 502ff.
- Reinbach, G., Ueber das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. Langenbeck's Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. XLVI. 1893. S. 486ff.
- Reinke, F., Zellstudien. C. Ueber Pigment, seine Entstehung und Bedeutung. Arch. für mikroskop. Anat. Bd. XLIII. 1894. S. 390ff.
- Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virchow's Archiv. Bd. CL. 1897. S. 391ff.
- Rieder, H., Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes. Leipzig 1892.
- Roger, H. et Josué, Modifications de la moëlle osseuse dans les suppurations. Société de Biol., séance du 12 décembre. Semaine médicale. 1896. p. 503.
- Rosenstadt, B., Studien über die Abstammung und die Bildung des Hautpigmentes. Archiv f. mikroskop. Anat. Bd. L. 1897. S. 350ff.
- Roux, E., Die Principien der Serumtherapie. Centralbl. f. Bakt. 1894. Bd. XVI. S. 823ff.
- Saccharoff, N., Ueber die Entstehung der eosinophilen Granulationen des Blutes. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. XLV. 1895. S. 370ff.
- Saxer, F., Ueber die Entstehung weisser und rother Blutkörperchen. Anat. Anzeiger. Bd. XI. 1896. S. 355—358.
- Searpatetti, J. v., Ueber die eosinophilen Zellen des Kaninchenknochenmarkes. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. XXXVIII. 1891. S. 613ff.
- Schattenfroh, A., Ueber die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukocyten. Arch. f. Hygiene. Bd. XXXI. 1897. S. 1ff.
- Derselbe, Neuere Erfahrungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leukocyten. Münch. med. Woch. 1898. Nr. 12. S. 353ff.
- Schieck, F., Ueber die ersten Stadien der experimentellen Tuberculose der Kaninchencornea. Ziegler's Beitr. Bd. XX. 1896. S. 247ff.
- Schmidt, A., Zur Physiologie der Niere. Ueber den Ort und Vorgang der Carminabscheidung. Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. Bd. XLVIII. 1890. S. 34ff.
- Schönbrod, K., Ueber den gegenwärtigen Stand der Beurtheilung der eosinophilen Zellen im Blute und im Sputum. Inaug.-Dissert. München 1895.
- Schürhoff, Zur Pathogenese der acuten allgemeinen Miliartuberculose. Centralbl. f. allg. Path. Bd. IV. 1893. Nr. 5. S. 161.
- Schürmayer, B., Zur Thätigkeit der cellulären Körperelemente bei Infektionskrankheiten. Vortrag, gehalten auf d. 69. Vers. deutscher Naturforscher u. Aerzte in Braunschweig 1897. Berlin 1898. O. Coblentz.
- Schwarze, G., Ueber eosinophile Zellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880 (siehe Ehrlich's farbenanalytische Untersuchungen).
- Seifert, Ueber Asthma. Physikal.-med. Gesellschaft in Würzburg. Münch. med. Woch. 1892. S. 176.
- Siaweillo, Sur les cellules éosinophiles. Annal. de l'Institut Pasteur. IX. 1896. 5. p. 289.
- Stein, C., und Erbmann, G., Zur Frage der Leukocytose bei tuberculösen Processen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LVI. 1896. S. 323ff.

- Tanszk, Hämatologische Untersuchungen am hungernden Menschen. Wiener klin. Rundschau. 1896. Nr. 18.
- Tedeschi, A., Das Eisen in den Organen normaler und entmilzter Kaninchen und Meerschweinchen. Ziegler's Beitr. Bd. XXIV. 1899. S. 544ff.
- Teichmüller, W., Das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen im Sputum. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LX. 1898. S. 576ff.
- Derselbe, Die eosinophile Bronchitis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. LXIII. 1899. S. 444ff.
- Tettenhammer, E., Ueber die Entstehung der acidophilen Leukocytengranula aus degenerirender Kernsubstanz. Anatom. Anzeiger. Bd. VIII. Nr. 6, 7.
- Trambusti, Das Knochenmark bei Diphtherie. Acad. Med. Fis. Fiorentina. 1896. Citirt bei Schürmayer (s. d.).
- Türk, W., Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infektionskrankheiten. Wien und Leipzig. 1898. (Braunmüller.) Ref. im Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LX. 1898. S. 639.
- Uhlmann, A., Ueber die morphologische Wirkung einiger Stoffe auf weisse Blutkörperchen. Ziegler's Beitr. zur path. Anat. u. zur allg. Path. Bd. XIX. 1896. S. 533ff.
- Van de Velde, H., Ueber den gegenwärtigen Stand der Frage nach den Beziehungen zwischen den baktericiden Eigenschaften des Serums und der Leukocyten. Centralbl. f. Bakt. u. Par. XXIII. 1898. S. 692ff.
- Vorbach, F., Eosinophile Zellen bei Gonorrhoe. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
- Voswinckel, K., Ueber das Vorkommen von eosinophilen Zellen und Myelocyten in menschlichen Blute bei Erkrankungen der inneren weiblichen Geschlechtsorgane. Monatsschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkol. 1898.
- Wallgren, A., Experimentelle Untersuchungen über peritoneale Infection mit Streptococcus. Ziegler's Beiträge zur path. Anat. u. zur allg. Path. Bd. XXV. 1899. Heft 1. S. 206ff.
- Walz, K., Ueber die sogenannte baktericide Eigenschaft des Blutserums und über ihre Beziehungen zu Assimilationsvorgängen und zu osmotischen Störungen. Habilitationsschrift. Braunschweig 1899.
- Wassermann, A., Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. u. Infectiouskrankh. Bd. XII. 1896. S. 263ff.
- Wassermann, M., Pneumokokkenschutzstoffe. Deutsche med. Woch. Bd. XXV. 1899. Heft 9. S. 141ff.
- Weigert, C., Bemerkungen über die Entstehung der acuten Miliartuberculose. Deutsche med. Woch. 1897. Nr. 49. Cf. auch Virch. Arch. Bd. CXLIX (Wild).
- Weiss, J., Das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen und ihre Beziehungen zur Bioblastentheorie Altmann's. Wiener Medic. Presse. 1891. Separat-Abdruck aus Nr. 41—44.
- Derselbe, Beiträge zur histologischen und mikrochemischen Kenntniss des Blutes. Sonderabdruck a. d. Mittheilungen des embryologisch-histologischen Institutes d. k. k. Universität in Wien. 1892 (Hölder).
- Wyssokowitsch, W., Eiterung durch todte Tuberkelbacillen. Mittheilungen aus der Brehmer'schen Heilanstalt. 1890.
- Derselbe, Ueber den Einfluss der Quantität der verimpften Tuberkelbacillen auf den Verlauf der Tuberculose bei Kaninchen und Meerschweinchen. Centralbl. f. Bakt. u. Par. IX. 1891. S. 144.
- Zappert, J., Ueber das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XXIII. 1893. S. 227ff.
- Ziegler, E., Ueber die Bedeutung der Phagocytose innerhalb der Gewebe des thierischen Organismus. Verhandl. des XI. internat. med. Congresses in Rom. 1894. Bd. II. S. 288. Ref. in Baumgarten's Jahresber. 1894. S. 568.