

Neben der Ablagerung, die auch andere Organe betrifft (Milz, Leber, Lungen, Drüsen), findet wohl auch eine hämatogene (da ja der Knochen keine Lymphgefäß besitzt) Resorption des Farbstoffs (via Knochenmark?) statt. Dafür spricht neben der (verschiedenen Stadien des Prozesses entsprechenden?) Verschiedenheit in der Lokalisation und Intensität der Osteohämochromatose unser Befund oft deutlich perivaskulären intrazellulären Pigments.

Nicht undenkbar wäre es auch, daß ein Teil des Hämochroms bei der Erythrozytenbildung wieder Verwendung findet; ein anderer Teil aber wird durch die Nieren ausgeschieden, wie die Nachweise von Pigment in den Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen (Colberg) und in den Epithelien und Lumina der Sammelröhren (Schmey) zeigen<sup>1)</sup>.

#### Literatur.

1. Brouvier, Echo vétérinaire de Liège 1883. — 2. Rémy et Brouvier, ebenda, 1888—89.
- 3. Wagernaus, Annales de médecine vétérinaire 1898 zit. in Lubarsch u. Ostertags Ergebnissen Bd. XI, 2 S. 688. — 4. Moselmann et Hébrant, Annales de méd. vét. 1898. — 5. Ball, Journ. de méd. vét. 1900. — 6. Schenk, Ztschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1902. — 7. Colberg, Verwaltungsbericht für den städtischen Schlacht- und Viehhof zu Magdeburg 1901/2. — 8. Poulsen, Zieglers Beiträge 1910, Abbildungen. — 9. Ingier, ebenda 1911. — 10. Schmey, Frankfurter Ztschr. f. Path. 1913. — 11. Hegler, Fraenkel und Schumm, Zur Lehre der Haematorporphyria congenita. D. med. Wschr. Nr. 18, 1913. — Genauere Literaturangaben finden sich bei Schmey.

## XXII.

### Die lokale Eosinophilie.

(Aus dem Ospedale Maggiore di San Giovanni e della Città di Torino.)

Von

Carlo Barbano, Assistent.

(Hierzu Taf. IX.)

Nachdem Ehrlich mit der bekannten Einteilung der farblosen Blutelemente in den hämatologischen Wortschatz den Begriff „eosinophil“ eingeführt hatte, hat dieses Wort in dem gewöhnlichen, praktischen Sprachgebrauch eine ganz besondere, ich möchte fast sagen, spezifische Bedeutung erhalten. Es bezeichnet nämlich ein ganz besonderes Element, das an der normalen zytologischen Zusammensetzung des Blutes teilnimmt und wesentlich gekennzeichnet ist durch die in seinem Zytoplasma liegenden Körner, die eine elektive Anziehungskraft für die saueren Anilinfarben und ganz besonders für das Eosin besitzen. Sie indi-

<sup>1)</sup> Die mikroskopischen Belegpräparate sind der mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.

vidualisieren also morphologisch diese Zelle, indem sie ihr das eigentümliche, heute allen bekannte Aussehen verleihen.

Wie über alle Elemente, die zur Blutmasse gehören, hat man auch über das Element mit eosinophilen Körnchen viel studiert und viel geschrieben. Die darüber bestehende Literatur ist so äußerst umfangreich geworden. Unzählig sind in der Tat die Probleme, deren Lösung dieses Element uns heute darbietet, und alle harren der Lösung der Hauptfrage, die, seitdem Ehrlich die eigentümliche Reaktion der Körnchen hervorgehoben hat, von den Forschern mit immer vollständigeren Untersuchungsmethoden emsig in Angriff genommen wird, d. i. die allgemeine Bedeutung, die wirkliche und eigentliche Rolle, die die eosinophile Zelle in dem Funktionsgebäude des Organismus spielt. Haben doch die Arbeiten Teichmüllers, Grünbergs, Niegolewskis, Meinerz, Hirschfeld und Kaßmanns, denen die vergleichende Hämatologie neue und kräftige Antriebe verdankt, uns wissen lassen, daß die Leukozyten mit eosinophilen Körnchen nicht nur bei den Säugetieren, sondern mit nur ganz wenigen Ausnahmen bei allen Wirbeltieren das am meisten und beständigen zirkulierende weiße Element sind. Doch dabei ist die Forschung nicht stehen geblieben. Denn es geht aus einem zusammenfassenden Studium Kollmanns über die Leukozyten der wirbellosen Tiere hervor, daß die Körnchengebilde der weißen Blutkörperchen sich auch bei den wirbellosen Tieren vorfinden und ferner nach der einstimmigen Ansicht der Forscher nicht nur sehr wohl in der von Ehrlich gegebenen Einteilung Platz finden können, sondern sogar in ihrer Mehrzahl azidophil und nur selten neutrophil oder amphophil sind.

Sowohl diese durch die vergleichende Hämatologie gegebenen Tatsachen, wie auch die uns aus der Embryologie zufließenden Anhaltspunkte berechtigen zur Vermutung, daß der eosinophilen Zelle, die phylogenetisch und ontogenetisch so früh in Erscheinung tritt und zum funktionellen Gleichgewicht des Organismus als ein fast unumgänglich notwendiges Element zu erachten ist, eine äußerst große, schwerwiegende Bedeutung in dem Leben tierischen Daseins zukommt, mit anderen Worten ein allgemein biologischer Wert.

Unterdessen sind unsere Kenntnisse über diese Elemente dank der durch neue und feinere Färbungsverfahren herbeigeführten Vervollständigung der hämatologischen Technik, sowie den mit fieberhaftem Eifer geführten und ununterbrochen in Zunahme befindlichen Untersuchungen zufolge immer umfassender geworden. Was unter anderem festgestellt werden konnte, ist das starke Schwanken ihrer relativen und absoluten Menge im Vergleich mit der Anzahl der anderen umlaufenden Leukozyten. Diese Schwankungen reichen von dem vollständigen Verschwinden der eosinophilen Zellen aus der Blutmasse, was man Aneosinophilie nennt, bis zu den zuweilen ganz bedeutenden Vermehrungen, die unter verschiedenen Verhältnissen angetroffen werden, und denen man bei verschiedenen Erkrankungen einen fast pathognomonischen Wert hat beilegen wollen. So kam der Begriff der „Allgemeinen Eosinophilie“ oder „Eosinophilie des Blutes“ zustande.

Wie ich bereits in meiner Arbeit „Die normale Involution des Thymus“ angeführt habe, sind die eosinophilen Zellen ebenfalls bald zerstreut, bald angehäuft, in den verschiedensten Organen und Geweben, im normalen Zustande und ganz besonders unter pathologischen Verhältnissen und in den Entzündungsprodukten angetroffen worden. So erstand neben der Eosinophilie des Blutes eine andere Eosinophilieform, die ihr jedoch nicht immer beigesellt zu sein braucht, nämlich „die lokale Eosinophilie“, für die auch schon andere Namen entstanden sind, wie „Eosinophilie der Gewebe und Exsudate“, „Histoide Eosinophilie“ oder „Histoeosinophilie“ und andere mehr. Unsere Kenntnisse über diese Eosinophilie verdanken wir ziemlich weit zurückliegenden Arbeiten. Die Namen der Forscher, denen das Verdienst gebührt, die ersten Schritte auf diesem Pfade der Forschung getan zu haben, indem sie nach und nach die Gegenwart der eosinophilen Zellen in den verschiedensten Geweben feststellten, sind somit eng verbunden mit dem Begriff der lokalen Eosinophilie. Unter diesen haben Kauter, Neußer, Klein, Bonne und Przewosky auf die Nasenrachenpolypen als Sitz der Histoeosinophilie hingewiesen, während Przewosky, Stutz, Bergonzini, Saltykow usw. zu den ersten gehören, die das Studium der lokalen Eosinophilie der Krebsgeschwülste eingehender studiert haben. Trotzdem hat sich die Aufmerksamkeit der Pathologen dieser fast immer für sekundär gehaltenen Eosinophilie in ziemlich geringem Maße zugewandt. Mit Unrecht räumten sie dieser lokalen Eosinophilie, im Vergleich mit der allgemeinen Eosinophilie, als Gelegenheitsbefund nur eine nebенächliche Bedeutung ein und glaubten, schon genug getan zu haben, wenn sie diese überhaupt erwähnten. Noch im Jahre 1903 kommt Audibert, nachdem er betreffs der lokalen Eosinophilie hauptsächlich die Eosinophilie der Exsudate besprochen und nur ganz oberflächlich im Hinblick auf die Eosinophilie der Gewebe der Beobachtungen Löwskys, Kauters, Neußers, Kleins, Miliaus und Jadassohns und auf dem pathologischen Gebiet der Beobachtungen Bonnes über die normale Bronchialschleimhaut des Rindes Erwähnung getan hat, zu dem Schlusse, daß die „auf die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Auswurf der Asthmatikern und der Tuberkulösen, auf ihr Erscheinen im gonorrhoeischen Eiter und in dem Kot sowie auf ihr zufälliges Vorhandensein in gewissen Flüssigkeiten und Absonderungen des Organismus „beschränkte lokale Eosinophilie“ im Vergleich zur allgemeinen Eosinophilie nur ganz wenig bedeutet“.

Das heißt mit andern Worten, die Arbeiten der genannten Verfasser außer acht lassen oder sie zum mindesten nicht ihrem wirklichen Wert nach beurteilen. Wenn sich auch Löwsky, Klein, Kauter, Leyden, Przewoski, Stutz, Bergonzini, Saltykow usw. damit begnügt haben, bei ihren Untersuchungen, ein jeder für sich, nachzuweisen, daß sich in einem bestimmten pathologischen Gewebe eosinophile Zellen vorfinden lassen, und zu keinem umfassenderen Studium der lokalen Eosinophilie im allgemeinen Sinne geschritten sind, so haben sie damit doch einen verdienstvollen, keineswegs bedeutungsleeren, vergessens-

würdigen Beitrag geliefert. Denn gerade diese Arbeiten zeigen uns den Weg, den wir zu gehen haben bei unseren künftigen Forschungen, und lehren uns gleichzeitig, daß die lokale Eosinophilie insofern keine besondere Äußerung einiger bestimmter Krankheitsvorgänge ist, in deren Krankheitsbild sie eingetreten und daselbst zu einem pathognomonischen Zeichen geworden ist, als die fast beständige Gegenwart der eosinophilen Zellen von Müller, Gollasch, Finck, Gabritschewsky, Hildebrand, Neußer, Canon, Perrin und Leredde, Pezzoli und Crippa, Posner und Bettmann beim Bronchialasthma, bei der Dermatitis herpetiformis, im gonorrhoeischen Eiter und in einigen anderen Erkrankungen festgestellt und beschrieben worden ist. Bettmann kam dann in einer kritischen Abhandlung über den praktischen Wert, den man den Befunden von eosinophilen Zellen in einigen Krankheitszuständen beizulegen geneigt war, zu dem Schlusse, daß die lokale Eosinophilie insofern bei keiner Krankheit als etwas Charakteristisches aufgefaßt werden kann, als sie in vielen Fällen auch fehlen kann, und andererseits in vielen Krankheitsformen angetroffen wird, die weder Bronchialasthma noch Dermatitis herpetiformis und ebensowenig Gonorrhoe heißen. Vermag nun aber auch, ganz abgesehen von diesem eines gewissen Wertes nicht entbehrenden Einwande, noch keine der obenangeführten Arbeiten an und für sich ein vollständiges Bild von der lokalen Eosinophilie zu entwerfen, da sie die vielseitige Frage zu einseitig beleuchten, so lassen sie alle zusammen uns doch genügend klar die große Bedeutung erkennen, die wir der lokalen Eosinophilie beizumessen haben, wenn wir sie alles in allem als histologisches Ganzes, als eine Lebenserscheinung betrachten, die unter den verschiedensten Verhältnissen und auf die verschiedenste Art und Weise zustande kommt.

In der Zwischenzeit haben einige andere Arbeiten stärkere Lichtstrahlen geworfen und so neuen Umlauf geschaffen, der neues Arbeitsfeld bietet. Die Untersuchungen Ellenbergers, Heidenhains, Erdelys, du Bois', Oppels, Gullauds, Teichmüllers, Drzewinas, Sturtz, Simons u. a. sichern das Bestehen bald mehr, bald weniger zahlreicher eosinophiler Zellen in der Darmhaut der ganzen Tierreihe. Diese Eosinophilie, die Sturz und Simon in allen von ihnen untersuchten menschlichen Därmen vorgefunden haben, hat nichts zu tun mit jener Eosinophilie, die Zappert, Bucklers, Sahli u. a. bei den parasitären Krankheiten des Darms beschrieben haben. Ich will hier nur im Vorübergehen an die Beobachtungen Bonnes, Teichmüllers und Bergonzonis an den normalen Atmungsorganen erinnern sowie an diejenigen Kantacks, Hardys, Neußers, Canons und Zapperts über das Vorhandensein der eosinophilen Zellen in den serösen Hohlräumen und beziehungsweise der normalen Haut des Menschen und ganz besonders darauf hinweisen, daß Hammar, Weidenreich, Mensi, Squadrini, Barbano u. a. unter Beibringung immer neuer Tatsachen die erste Beobachtung Schaffers bestätigt und erweitert haben, nach der in dem in voller Entwicklung befindlichen Thymus, in den persistenten und hypertrophischen Thymen inmitten der andern Zellen sich bald

mehr, bald weniger zahlreiche eosinophile Zellen befinden. Es sind diese entweder längs der Lappenränder staffelförmig angeordnet oder liegen herdartig um die Gefäße der Marksubstanz, des interlobulären und internodulären Bindegewebes angehäuft. Gleichartige Herde habe ich ebenfalls in jungen Lebern der ersten Lebensjahre, ganz beträchtliche aber auch noch in der normalen Leber eines zehnjährigen Knaben angetroffen, der einem unversehens eingetretenen Unfall zum Opfer gefallen war. Es sind dies gerade jene nebenherlaufenden, zuweilen ziemlich umfangreichen Adventitiaherde, denen Hutinel, Roger und Ghika, sowie Maximow wenigstens unter bestimmten Verhältnissen eine myelogene Funktionsmöglichkeit nicht abzusprechen vermögen.

Die lokale Eosinophilie ist demgemäß eine Erscheinung, die außerhalb des Rahmens einer krankheitserzeugenden Ursache in nicht wenigen unter vollständig physiologischen Verhältnissen lebenden Organen auftritt und in einigen sogar ihren beständigen Sitz hat. Schließen wir uns den ähnlichen aber viel weiter ausholenden Beobachtungen der Mehrzahl der genannten Forscher an, so müßten wir dem beistimmen, was Maximow in bezug auf das Meerschweinchen, die Maus und die Ratte behauptet, daß nämlich die eosinophile Zelle als ein normaler Bestandteil des Bindegewebes im allgemeinen zu betrachten ist.

Das Vorgesagte hat aber nun keineswegs den Zweck, den Leser mit billigem Lehrpomp und tönendem Literaturschwall zu bedrücken. Wenn ich sie zur Einführung dienen ließ, so geschah dies hauptsächlich, weil ich der Ansicht war, daß alle diese Angaben einerseits, meine persönlichen Beobachtungen andererseits, auch das ihre zu dem Nachweis beitragen, daß die Histoeosinophilie nicht nur kein Erzeugnis des Zufalls ist, sondern auch im Vergleich mit der Eosinophilie des Blutes keinesfalls dieser an Bedeutung untergeordnet ist, wie dies Audibert glaubt, dessen Ansicht ich am Ende dieser Untersuchungen durchaus nicht bestimmen, noch dessen Behauptungen bestätigen kann. Es kann sogar die Vermutung auftauchen, daß die Rolle, welche die eosinophile Zelle im Blute spielt, äußerst gering sei im Vergleich zu der Bedeutung, die sie in den Geweben erlangt, wo sie wohl ausschließlich ihre Wirkung ausübt. Ich befürchte durchaus nicht, daß eine derartige Behauptung als zu absolut hingestellt werden kann. Eben deshalb muß die eosinophile Zelle in den Geweben erforscht werden, wenn man die ihr zugrunde liegenden Gesetze erschließen will. Zu dieser Überzeugung haben mich meine eigenen Untersuchungen gebracht. Es ist ungefähr zwei Jahre her, daß ich angefangen habe, bei Prüfung der Gewebe meine Aufmerksamkeit den eosinophilen Zellen derselben zuzuwenden. Indem ich mich dabei auf das rein pathologische Gebiet beschränkte, habe ich, unterstützt durch die von früheren Forschern zu dieser Frage gelieferten Beiträge, es versucht, in die verschiedenen Probleme einzudringen, vor die mich die direkte Beobachtung gestellt hat. Wenn mich dann auch diese Forschungsarbeit am Ende in die Lage nicht versetzt hat, den weitgehenden Beitrag zur Frage zu liefern, den ich mir zu Anfang versprochen hatte, so hat sie mich ohne Zweifel doch immer mehr von der hohen Bedeutung

dieser Frage überzeugt und es mir gestattet, in der Ferne in Umrissen die hohen Ziele zu erkennen, denen die Lösung dieser Probleme entgegengedrängt.

Die Grundfragen der Histoeosinophilie, die ich bei der Darbietung der Beobachtungen, zu denen mich eben diese im Laufe der vorliegenden Arbeit gedrängt haben, nicht geradezu zu lösen, sondern einfacher ausgedrückt, zu behandeln versuche, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Wann und wie werden die eosinophilen Zellen angetroffen, mit anderen Worten, in welchen pathologischen Geweben findet die Histoeosinophilie statt, und wie sind die eosinophilen Zellen in diesen Geweben angeordnet? Es ist dies die Frage der Verteilung der eosinophilen Zellen.
2. Ursprung und Bedeutung der eosinophilen Zellen der Gewebe.
3. Eigentümlichkeiten und Tätigkeit der eosinophilen Körnchen.
4. Verteilung der eosinophilen Zellen innerhalb der Gewebe.

Die Histoeosinophilie ist also eine ziemlich gewöhnliche und in der Pathologie weitverbreitete Erscheinung.

#### A) Vorkommen der Histoeosinophilie.

Lubarsch, Cohnheim, Hammerschlag, Schmidt, Stutz und Saltykow haben in der Tat die Beobachtung gemacht, daß alle Krankheitszustände des Magens (katarrhale Magenentzündungen, atrophische Magenentzündungen usw.) von lokaler Eosinophilie begleitet werden, die besonders bei den Krebsgeschwüsten ganz besonders hervortritt. Saltykow erinnert an ein Karzinom der Portio uteri, bei dem die eosinophilen Zellen so zahlreich vorhanden waren, daß sie geradezu nebeneinander zu liegen kamen, sowie an ein fast ähnliches Bild bei einem tuberkulösen Vorgang des Harnleiters.

Fedorowicz hat die eosinophilen Zellen in 100 Krebsfällen eingehend studiert. Auch Neuber muß hier angeführt werden, wegen seiner Untersuchungen über die Eosinophilie der Krebs- und Fettgeschwülste.

Kanter hat oft außer zahlreiche eosinophile Elemente in den Lymphdrüsengeschwüsten angetroffen. Sehr viele solcher Elemente haben oft auch Minelli, Tietze und Kümmel in verschiedenen Fällen von Lymphomatose der Speichel- und Tränendrüsen und den sich darin entwickelnden Lymphknoten, und Heß-Thaysen in einem Falle von pseudoleukämischer Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse wahrgenommen. Bei der histologischen Prüfung zahlreicher aktinomykotischer Vorgänge haben Harbitz und Gröndal oft das Vorhandensein einer großen Anzahl eosinophiler Zellen neben Riesenzellen feststellen können.

Wir verfügen ferner über die ganze Reihe besonders von der französischen Schule aufgedeckter Eosinophilien in gewissen Entzündungsformen der serösen Hämpe und vor allem der Pleura: Widal und Ravaut, Bargon und Cade, Burnet u. a. Widal konnte in einem Fall von exsudativer, fibrinöser Pleuraentzündung bei einem von Brightscher Krankheit befallenen Individuum nicht nur eine Eosinophilie der Pleura, sondern auch eine solche der Lunge, Vena Portae, Gallengänge und des ganzen Blutbildungssystems nachweisen. Mosni und Harvier beschreiben die von ihnen in der zerebrospinalen Flüssigkeit angetroffene Eosinophilie in einem Falle von Hirnhautentzündung, Ravaut bringt unter dem Namen Pleuraeosinophilie vier Fälle von verschiedenen Ursachen entspringender Pleuraentzündung, bei denen die eosinophilen Zellen in der Pleuraflüssigkeit ziemlich zahlreich waren. Bekannt sind dann die Eosinophilien vieler ganz verschiedener Exsudate: des Auswurfs der Asthmatiker, des Gonokokkeneiters, des Eiters der Wurmfortsatzentzündungen (Aschoff). Teichmüller und Hoffmann weisen auf eine Abart der Bronchienentzündung hin, der sie der starken dabei beobachteten Abfuhr von eosinophilen Zellen wegen den Namen „Eosinophile Bronchienentzündung“ beigelegt haben. Ebenso bekannt sind die Eosinophilien der Hydatidenflüssigkeiten (Chaufard und Boidin), der

philien Zellen wegen den Namen „Eosinophile Bronchienentzündung“ beigelegt haben. Ebenso bekannt sind die Eosinophilien der Hydatidenflüssigkeiten (Chaufard und Boidin), der Bindegewebeskapseln der Echinokokkuszysten, der Trichinenzysten und der Finnenzysten (Pascheff, Lodato usw.). Ich verfüge gerade in meiner Sammlung über einen *Cysticercus cellulosae*, dessen Reaktionsbindegewebemembran von einem dichten Haufen eosinophiler Zellen geradezu infiltriert ist. Sebrazès und Léger haben mehr als einmal zu beobachten vermocht, daß der Leberegel in den Gallengängen eine lebhafte lokale Eosinophilie hervorruft. Billet hat bei der Amöbenruhr im Kot neben den spezifischen Amöben zahlreiche eosinophile Leukozyten angetroffen.

Pascheff zitiert das oft ziemlich reichliche Vorhandensein eosinophiler Zellen bei vielen Augenerkrankungen. Es werden also damit die früheren Beobachtungen Herbarts, Axenfelds, Leberts, Moraxs, Burniers, Favas, Gilberts, Lodatos und schließlich auch die Pascheffs bestätigt. Letzterer führt ferner noch den Fall einer Augenkrebsgeschwulst bei einem zwei Jahre alten Kinde, einen Fall von Staphylokokkenabszeß der bulbären Augenbindehaut, einen Fall von einem in die Augenhöhle und die Oberkieferhöhle vordringenden Epitheliom, sowie schließlich eine Augenhöhlenfasergeschwulst an, bei denen sich ohne Ausnahme eine ziemlich bedeutende Menge eosinophiler Zellen nachweisen ließ.

Diese Beweisführung ließe sich fast endlos fortführen, doch reicht das bisher Gegebene an und für sich schon vollauf zu dem Nachweis hin, daß gerade infolge des von Bettmann gründlich behandelten und erwiesenen Umstandes, es sei die Histoeosinophilie keine Eigentümlichkeit weniger bestimmter pathologischer Zustände, und infolge der ziemlich allgemeinen und weitgehenden Bedeutung, die das Wort Verbreitung insofern erhält, als es in sich die beiden Begriffe des Wann und des Wie des Auftretens der Histoeosinophilie vereinigt, die Erkenntnis der Verteilung der eosinophilen Zellen in den Geweben ein weitreichendes und verschiedenartiges Material zur Grundlage verlangt. Das Material, das ich hier der Kritik darbiete, ist ziemlich umfassend, leider aber nicht so verschiedenartig, wie ich das gerne gesehen hätte, was darin seinen Grund hat, daß ich zu meinen Untersuchungen fast ausschließlich das seiner Frische wegen zu solchen Forschungen besser geeignete Material chirurgischer Herkunft herangezogen und nur dann zur Leiche gegriffen habe, wenn es eben nicht anders ging. Die materielle Grundlage dieser Arbeit bilden so 157 verschiedene Fälle, darunter: 60 Krebsgeschwülste, 15 Sarkome, 4 Hypernephrome, 9 Geschwülste des Lymphapparats, 28 gutartige Geschwülste, 25 Entzündungsprozesse verschiedener Natur, 3 Endotheliome, 3 Peritheliome der Schilddrüse, 4 Leberzirrhosen, 2 Typhusdarmgeschwüre, eine typhöse Milz, 2 chirurgisch abgetragene Plazentarreste und der bereits erwähnte *Cysticercus cellulosae*.

Zur Auffindung der eosinophilen Zellen und der Erkennung ihrer Verteilung fixierte ich die Stücke in zehnprozentigem Formalin oder in Orth'scher Flüssigkeit. Nach Anwendung verschiedener Färbemethoden hat sich mir das bekannte Färbeverfahren mit Hämalaun und Eosin noch als das beste erwiesen. Zu meinem Zwecke habe ich dabei jedoch die Färbung mit Hämalaun etwas verlängert, in dem verdünnten Eosin die Schnitte aber nur kurze Zeit gelassen. Da nun die eosinophilen Körnchen das Eosin stärker anziehen, als alle andern Teile, stechen sie in ihrer lebhaften Färbung trefflich von dem blauvioletten Grunde des Präparats ab und sind so sehr leicht sichtbar, was das Aufsuchen und Erkennen derselben,

eine zuweilen sehr zeitraubende Arbeit, bedeutend abkürzt. Über das positive oder negative Bestehen der eosinophilen Zellen in den verschiedenen Fällen meiner Sammlung belehren die nachstehenden Befunde:

1. **Karzinome:** Unter den Karzinomen finden sich 9 Gebärmutterepitheliome, 1 Epitheliom der Scheide, 5 Adenokarzinome des Magens, 16 Adenokarzinome der weiblichen Brustdrüse, 1 Schilddrüsenkarzinom, 1 Epitheliom aus der Gegend der Ohrspeicheldrüse eines 14 jährigen Knaben, 11 Krebsgeschwülste des Darms — darunter 9 Adenokarzinome und 2 Epitheliome aus dem letzten Stück des Mastdarms —, 1 primär von den Gallenwegen ausgehendes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse, 3 Epitheliome des Penis, 3 Zungeneplitheliome, 1 Krebsgeschwulst des Antrum Highmori, 2 Epitheliome der Lippe, 4 Wangenepitheliome und schließlich 1 Adenokarzinom des Mundes. Sitz einer Histoeosinophilie verschiedenen Grades waren: 6 Uterusepitheliome, 1 Scheideneplitheliom, 4 Adenokarzinome des Magens, 1 Schilddrüsenkrebsgeschwulst, 7 Adenokarzinome des Darms und die beiden Epitheliome des Mastdarms, 2 Epitheliome des Penis, 1 Zungeneplitheliom, die beiden Lippeneplitheliome und die 4 Wangenepitheliome.

Bei den andern waren die eosinophilen Zellen entweder überhaupt nicht, oder nur in so spärlicher Menge vorhanden, daß nicht mit Bestimmtheit die Rede sein konnte von einer Eosinophilie. Unter allen vorangeführten Karzinomen waren die eosinophilen Zellen am stärksten in einem Uterusepitheliom vertreten; sie lagen da überall dicht aneinandergedrängt und bildeten hier und da ganze Haufen, wobei die Grenze zwischen Zelle und Zelle infolge des Gedrängtstehens derselben oft nicht leicht herauszufinden war. Dieser Fall verdient wirklich unsere besondere Beachtung, insofern, als er der schönste meiner ganzen Sammlung war, sich vorzüglich zur Beweisführung eignete und zu einer Reihe von Beobachtungen Veranlassung gab. Im Hinblick auf die Menge der vorhandenen eosinophilen Zellen reichte an diesen Fall nur ein Afterepitheliom heran, in dem die außerordentlich zahlreich vorhandenen eosinophilen Zellen bald zerstreut, bald zu Herden vereinigt lagen. Da diese beiden kennzeichnenden Fälle alle jene Besonderheiten, die bei den andern Fällen nur sprunghaft oder kaum merkbar beobachtet werden konnten, gruppiert und in außergewöhnlicher Stärke darboten, werden sie im weiteren Verlaufe dieser Arbeit öfters als Beispiel dienen.

2. **Sarkome:** Unter den 15 zur Beobachtung gekommenen Sarkomen waren die eosinophilen Zellen ganz besonders zahlreich in einem kleinzelligen Sarkom des Halses, reichlich vorhanden in einem kleinzelligen Hodensarkom eines 8 jährigen Kindes. In einem Spindelzellsarkom der Schilddrüse waren sie ausschließlich in der bindegewebigen, den Tumor umhüllenden, hyalinen Kapsel angesammelt. Äußerst spärlich waren sie dagegen in einem Myxofibrosarkom der Brustdrüse, vollständig fehlten sie in drei Sarkomen des Unterschenkels, in einem Sarkom der behaarten Kopfhaut, in einem Uterussarkom, in einem Mastdarmsarkom, in einem andern Fibromyxosarkom der Brustdrüse, alles Spindelzellsarkome. Die eosinophilen Zellen fehlten ebenfalls ganz und gar in einem kleinzelligen Sarkom einer Achselhöhle und in einer sarkomartigen Geschwulst des vorderen Mittelfells, die verschiedener Besonderheiten ihrer histologischen Struktur wegen als ein Tumor thymischen Ursprungs angesprochen werden mußte. Als ebensolchen habe ich ihn auch in einer meiner Arbeiten zusammen mit den wenigen andern der Literatur beschrieben und ihm, dem Beispiel Grandhommes folgend, den Namen „bösartiges Tymom“ oder „Thymosarkom“ beigelegt.

3. **Hypernephrome:** Bei den Hypernephromen sind die eosinophilen Zellen entweder sehr selten oder fehlen geradezu ganz und gar. Nur in einem der vier beobachteten Fälle waren sie ziemlich zahlreich und fast ausschließlich in der umhüllenden Bindegewebskapsel angesammelt.

4. **Geschwülste des Lymphapparates:** Unter diesem Namen habe ich Tumoren verschiedener Art vereinigt, die alle den Ursprung aus Lymphdrüsen gemein hatten. Es handelt sich da um einen Fall von vielfachen Lymphomen des Halses tuberkulösen Ursprungs und einen Fall von vielfachen Lymphomen der Lymphdrüsen des Dünndarmgekröses. In beiden Fällen

erwiesen sich die Geschwülste als die Folgen einer einfachen Hyperplasie des Lymphgewebes; außerdem handelt es sich dann da um zwei Fälle ausgedehnter Lymphogranulomatose, um zwei Lymphogranulome des Halses, ein mächtiges Lymphogranulom des vorderen Mittelfells, um ein Lymphosarkom des vorderen Mittelfells und schließlich um eine, einem Fall von lymphatischer Leukämie entstammende, hyperplastische Drüse. Zahlreiche eosinophile Zellen habe ich in tuberkulösen Lymphomen des Halses vorgefunden, in einem der beiden Fälle von ausgebreiteter Lymphogranulomatose sowie in den beiden Lymphogranulomen des Halses. In allen andern zur Untersuchung gekommenen Fällen war von eosinophilen Zellen keine Spur zu finden.

5. Gutartige Geschwülste: Die von mir untersuchten gutartigen Geschwülste bestehen aus 6 Fibromyomen des Uterus, einem Fibrom des Eierstocks, einer Eierstocks(wand)zyste, einem warzenführenden Zystom des Eierstocks, 8 Drüsenkröpfen, 3 Papillomen des Kehlkopfes, 2 Drüsengeschwülsten und einer Fasergeschwulst des Darms, einer Fettgeschwulst des Aufhängebandes der Leber, einer Bauchspeicheldrüsen(wand)zyste, einem Papillom der Zunge, einer gutartigen Zahnfleischgeschwulst, einer Hautwarze; die einzige Geschwulst, die da überhaupt Sitz einer Eosinophilie, und zwar einer bedeutenden, war, ist eine Drüsengeschwulst des Blinddarmes.

6. Entzündungsvorgänge: Diese umfassen 12 verschiedene Fälle von Tuberkulose ungleicher Lokalisation und 13 Entzündungsvorgänge nicht spezifischer Art. Mit Ausnahme eines Falls von Kehlkopftuberkulose kann ich wohl sagen, daß bei den tuberkulösen Prozessen die eosinophilen Zellen im allgemeinen selten sind und zwischen den das Tuberkel bildenden Elementen zerstreut liegen. Bei den nicht tuberkulösen Entzündungsscheinungen fand ich die eosinophilen Zellen in ziemlicher Anzahl bei einer mit Verhärtung einhergehenden, infolge von Verletzung entstandenen Brustdrüsenerntzündung, in einigen Granulationsgeweben, bei einer akuten Wurmfortsatzentzündung und in einer ganz bedeutenden, postoperativen entzündlichen Geschwulst des Stranges vor.

Bei allen andern Fällen meiner Sammlung, d. h. bei den Peritheliomen, Endotheliomen, den typhösen Geschwüren und den Leberzirrhosen wurden die eosinophilen Zellen entweder ganz vermißt oder waren zum mindesten äußerst selten. Eine Ausnahme hiervon macht nur einer der Fälle von Plazentaresten, bei dem die eosinophilen Zellen in ziemlich bedeutender Anzahl vorhanden waren, aber zerstreut und nicht zu Gruppen angeordnet.

Dieselben Gründe, die es mit sich gebracht haben, daß der Histoeosinophilie nicht immer die ihr gebührende Bedeutung beigelegt worden ist, verhindern es trotz aller dieser Fälle auch heute noch, daß das Studium der Verteilung der eosinophilen Zellen innerhalb der Gewebe sich weniger mühsam und einfacher gestalte; im Gegenteil, es geht sogar aus dem umfangreichen Material die Vielseitigkeit dieses Studiums noch viel besser hervor als früher. Man rückt da auf einem unsicheren, schwankenden Boden vor, insofern als jede Behauptung, jede Auslegung der uns von der lokalen Eosinophilie gebotenen Bilder, so gut sie auch von zahlreichen, anscheinend sogar unanfechtbaren Beispielen gestützt sein mag, schon aus einem einzigen gegenteiligen Fall ihre schwache, verwundbare Seite erstehen sehn kann. Sind wir aber nun trotz alledem imstande aus der Menge der verschiedensten Deutungen, die der großen Anzahl ganz voneinander abweichender histologischer Bilder der Histoeosinophilie entspringen, einen leitenden Faden herauszufinden, der es uns ermöglicht, wenn auch nur annähernd auf die Frage zu antworten: Wann, unter welchen Verhältnissen kommt die Eosinophilie zustande? Das ist das erste Problem, das wir zu lösen haben. Ziehen wir die Beobachtungen meiner Vorgänger auf diesem Gebiete in Betracht, sowie die von mir gegebenen Beispiele, so hat es den Anschein, als ob die Beantwortung dieser Frage eine ganz einfache

Sache sei. In jedem pathologischen Gewebe kann eine verschieden starke Histo-eosinophilie bestehen. Wollen wir aber genauer erforschen, weshalb die Eosinophilie in einem bestimmten Gewebe ganz je nach dem Fall ohne erklärbare, ersichtliche Ursache fehlen kann oder auch nicht, so treten wir in das tiefste Dunkel dieser verwickelten Frage ein, wo Unsicherheiten, Zweifel und Widersprüche uns auf Schritt und Tritt den Weg erschweren und eine jede unserer Behauptungen auf schwankendem Boden erscheinen lassen.

Bei einem bald rechts, bald links ohne Wahl angesammelten Material, wie das meine, lassen in ganz besonderem Maße das Nichtübereinstimmen, die Unbeständigkeit und das Umspringen der Befunde, ebensowohl die Fälle mit Eosinophilie wie auch jene ohne irgendeine Spur von eosinophilen Zellen interessant erscheinen, und aus Mangel an leichten Erklärungen die Verteilung der eosinophilen Zellen auch zu einem ziemlich verwickelten Studium werden.

Im Hinblick hierauf mögen beispielsweise die Krebsgeschwülste näher in Betracht gezogen werden. Sowohl aus den vorerwähnten Arbeiten, wie auch aus dem von mir selbst untersuchten Material geht hervor, daß das Krebsgewebe leicht Sitz einer lokalen Eosinophilie ist, und daß bis jetzt ein Einfluß der histologischen Natur der Krebsgeschwulst auf die Eosinophilie nicht mit Sicherheit hat festgestellt werden können. Damit soll aber noch keineswegs gesagt sein, daß in jedem Fall von Karzinom auch notwendigerweise eine lokale Eosinophilie zu beobachten sei.

Dafür gibt in der Tat die ganze Reihe der Adenokarzinome der Brustdrüse einen treffenden Beweis ab. Unter diesen Geschwülsten finden sich nämlich histologisch stark voneinander abweichende Stücke; die einen sind im allerersten Anfangsstadium, andere schon verschieden weit vorgeschritten, wieder andere entstammen ganz schweren Fällen. Trotzdem sind bei allen diesen, mögen sie sich in Schwärzung befinden oder nicht, in Übereinstimmung mit Walther Fischer, die eosinophilen Zellen eine wahre Seltenheit. Die wenigen, die überhaupt aufgefunden werden können, liegen meistens außerhalb der Geschwulst, sind in der Lederhaut lokalisiert und bedeuten also, wenn wir uns an die vorbesprochenen Beobachtungen Neußers usw. halten, einen ganz normalen Befund. Ein so tiefer Unterschied im Befund der eosinophilen Zellen bei zwei pathologischen Geweben gleicher Natur ist ohne Zweifel überraschend und läßt uns bei jeder Folgerung unschlüssig und an unserm Urteil Zweifel aufkommen. Kann dieser Unterschied uns nicht etwa beweisen, daß Krebsgewebe keineswegs das von den eosinophilen Zellen bevorzugte ist, wie uns die Uterusepitheliome, die Darmadenokarzinome und alle andern vorerwähnten Krebsgeschwülste glauben lassen möchten? Nichtsdestoweniger kann der Einfluß, den die krebsige Natur eines Tumors auf das Vorhandensein von eosinophilen Zellen in demselben ausübt nicht so leicht verkannt werden.

Unter allen von mir untersuchten Schilddrüsenadenomen konnte ich nur einmal das Vorhandensein einer ziemlichen Menge eosinophiler Zellen feststellen.

Es war aber auch gerade das einzige, in dem eine beginnende krebsige Umwandlung nachzuweisen war. Mit einem einfachen zahlenmäßigen Vergleich kann übrigens aus der Liste der von mir vorgebrachten Fälle ohne weiteres ersehen werden, daß das Krebsgewebe unter den verschiedenen pathologischen Geweben wirklich dasjenige ist, in dem sich die eosinophilen Zellen äußerst häufig und mit Vorliebe ansammeln. Dieses Überwiegen ist keinesfalls ein relatives, mit der in meiner Fällesammlung vorhandenen größeren Anzahl von Krebsgeschwülsten in Beziehung stehendes, sondern ein absolutes Überwiegen. Kann nun aber das beständige Fehlen der eosinophilen Zellen in den verschiedenen von mir untersuchten Adenokarzinomen der Brustdrüse im Vergleich mit ihrer fast regelmäßigen Gegenwart in den Uteruskarzinomen und den Krebsgeschwülsten des Darms, der Rute usw., womit die ähnlichen Befunde Walther Fischers bestätigt werden, seinen Grund nicht in dem verschiedenen Ursprung und Sitz haben? Der Einfluß des Sitzes auf die lokale Eosinophilie könnte eine Stütze auch in der Tatsache finden, daß auch in vielen vom Krebs ganz abweichenden pathologischen Prozessen sich zuweilen sogar zahlreiche eosinophile Zellen gerade dann vorgefunden haben, wenn diese Vorgänge in den Organen aufgetreten waren, in denen die Karzinome gewöhnlich von lokaler Eosinophilie begleitet sind. In einem Uterussarkomschnitt aus dem Herenschmidtschen Laboratorium, dessen Prüfung mir ermöglicht war, waren die eosinophilen Zellen nicht nur längs einer zwischen dem neugebildeten Gewebe und dem anscheinend noch unverletzten Uterusgewebe laufenden Grenzlinie wirklich in großer Zahl vorhanden, sondern drangen staffelweise, in kleinen Gruppen, selbst in die volle Tumormasse vor. In einem einfachen Blinddarmadenom fand ich deren sogar mehr vor, als in verschiedenen der von mir als Sitz von Eosinophilien zitierten Krebsgeschwülste. Bei den Wurmfortsatzentzündungen ist der eosinophile Befund eine hinreichend bekannte Tatsache. Aschoff macht Fischer darauf aufmerksam, daß man bei den Wurmfortsatzentzündungen und den Entzündungen der Gallenblase oft von einer wirklichen eosinophilen Phlegmone sprechen kann; in einem entzündeten Wurmfortsatz habe ich selbst die eosinophilen Zellen in alles andere eher als geringer Anzahl vorgefunden. Diese letzten Beispiele könnten berechtigterweise auch die Frage aufsteigen lassen, ob nicht im allgemeinen diejenigen pathologischen Vorgänge Sitz einer lokalen Eosinophilie sind, die sich in den Organen entwickeln, bei welchen eine lokale Eosinophilie als physiologischer Befund festgestellt werden konnte?

Einen interessanten Einblick gewährt in dieser Hinsicht ein Darmadenokarzinom, dessen Schnitt gerade den Grenzteil zwischen gesunder und in Neubildungsentartung befindlicher Schleimhaut umfaßte.

Die da vorhandenen eosinophilen Zellen waren zwischen den gesunden Drüsennäpfchen zerstreut und isoliert, nahmen jedoch ansteigend an Zahl zu, je weiter wir von der gesunden Zone aus in die veränderte Zone der Schleimhaut vorrückten, woselbst die eosinophilen Zellen ziemlich zahlreich waren und wahre Herde verschiedener Größe bildeten.

Aber wer will nun ohne weiteres zu behaupten wagen, daß die lokale Eosinophilie eine Eigentümlichkeit der Krebgeschwülste des Uterus, des Darms, des männlichen Glieds usw. sei? Wenn der Einfluß des Sitzes wirklich etwas Absolutes wäre, welche Gründe könnten wir dann anführen, zur Erklärung des vollständigen Fehlens eosinophiler Zellen in einem Uterusepitheliom, in einem Karzinom, in einem Fibroadenokarzinom des Darms und in einem periappendikulären Granulationsgewebe?

Würde es nicht ebensoschwer fallen, eine Erklärung zu finden für die mehr als mäßige Eosinophilie bei dem einzigen Fall von einfacher, perikanalikulärer, er härternder Brustdrüsenentzündung, die ich als Gegenstück zur beständig vollständigen Aneosinophilie aller untersuchten Adenokarzinome der Brustdrüse vorführen kann? Dieser Fall läßt in uns notwendigerweise den Gedanken aufsteigen, daß, wenn der Sitz irgendeines pathologischen Vorganges, wenn auch nur in geringstem Maße, zur Hervorrufung einer lokalen Eosinophilie beitragen kann, der Einfluß des pathologischen Prozesses weder nichtssagend noch geringer ist als der des Sitzes. Im Gegenteil, wir können behaupten, daß der Einfluß des pathologischen Vorgangs der hauptsächliche Faktor ist. Ein weiterer Beweis dafür ist das kennzeichnende, vollständige Fehlen der eosinophilen Zellen bei den typhösen Darmgeschwüren, das in starkem Widerspruch steht zu der im allgemeinen fast alle pathologischen Vorgänge dieses Organs begleitenden Eosinophilie. Bei der histologischen Prüfung der Darmplaques und der typhösen Geschwüre stößt man wohl auf eine reiche Einwanderung von Elementen, die reich sind an Protoplasma und voller, aus einer braunen eigentümlichen Substanz bestehenden Körnchen, doch haben diese in großer Menge auch in den Gekröselymphdrüsen und in der Milz der Typhuskranken vorhandenen Elemente nichts gemein mit den eosinophilen Elementen. Kehren wir dann zu den Karzinomen zurück, so müssen wir ebenfalls zugeben, daß es auch Krebgeschwülste gibt, die, ganz unabhängig von ihrem histologischen Bau, auch in den Geweben und Organen keine Eosinophilie zu erzeugen vermögen, bei denen es, nach der Mehrzahl der beobachteten Eosinophilien zu urteilen, den Anschein hat, als ob die Eosinophilie bei allen in ihnen auftretenden pathologischen Prozessen eine gewöhnliche Erscheinung sei.

Ich habe eben die Behauptung aufgestellt, daß es ganz unabhängig von der histologischen Struktur auch Krebgeschwülste gibt, die keine Eosinophilie auszulösen vermögen. In vollem Gegensatz zu diesem Ausspruch steht die kurz vorher gebrachte Behauptung, daß das Krebsgewebe leicht Sitz einer lokalen Eosinophilie sein kann, ohne daß diese Eosinophilie einen bestimmten Einfluß auf die histologische Natur des Tumors besitze. Gerade dieser Widerspruch der Befunde führt nun aber zu der Feststellung der Unabhängigkeit zwischen Eosinophilie und histologischer Struktur der Karzinome.

So sehen wir tatsächlich, auch ohne ein zweites Mal den Vergleich zwischen Adenokarzinomen des Darms und Adenokarzinomen der Brustdrüse zu stellen, daß einem Anusepitheliom mit sehr vielen eosinophilen Zellen verschiedene Zungen-

epitheliome gegenübergestellt werden können, bei denen die eosinophilen Zellen vollständig vermißt werden. Nun kann aber zum Beispiel einem Adenokarzinom des Anus mit starker Eosinophilie gegenüber noch gar nicht ausgeschlossen werden, daß sich auch andere antreffen lassen ohne irgendwelche eosinophile Zellen. Daselbe gilt für alle andern Fälle. Es ist damit also noch nicht gesagt, daß man in einer überreichen Sammlung von Adenokarzinomen der Brustdrüse schließlich nicht wenigstens einen Fall finden könnte, bei dem meinen und Walther Fischers Behauptungen entgegen die Eosinophilie stärker wäre, als in den schönsten von mir untersuchten Fällen. Inmitten all dieser Unsicherheiten und Widersprüche, die zu vielen unerwarteten Überraschungen führen können, können wir nur das eine behaupten, daß es nämlich Krebsgeschwülste gibt, denen die Fähigkeit anhaftet, Eosinophilien zu erzeugen, und andere, die dieser Eigenschaft bar sind. Schwer fällt es aber jedenfalls zu sagen, in was dieses Vermögen besteht, und in welcher Weise die Einwirkung vor sich geht.

Alle diese Betrachtungen ließen sich auch für die Sarkome und für alle von mir in Betracht gezogenen pathologischen Prozesse wiederholen. Auf jeden Fall aber steht fest, daß bei diesen pathologischen Vorgängen die lokale Eosinophilie viel weniger häufig ist, als bei den Karzinomen. Darin können wir den besten Beweis für den Einfluß erblicken, den die Natur des pathologischen Prozesses auf die Anhäufung der eosinophilen Zellen ausüben kann. Beziiglich der Sarkome können wir außerdem behaupten, daß einerseits zwar die Sprunghaftigkeit bei den Sarkomen bedeutender ist, als bei den Karzinomen, auf der andern Seite aber die Sarkome mit kleinen runden Zellen und kleinen spindelförmigen Zellen den stärksten Beitrag zur Eosinophilie liefern. Ich komme auch hier wieder auf den Hерен-  
смидтсchen Fall zurück. Es handelte sich da um ein Sarkom mit kleinen spindelförmigen Zellen und bedeutend entwickelter Eosinophilie. Ich erinnere ferner an ein kleinzelliges Hodensarkom bei einem Knaben von 8 Jahren. Da lagen die eosinophilen Zellen in ziemlich reichlicher Anzahl zerstreut und vereinzelt. Andere Fälle tun dann aber wiederum unzweideutig dar, daß trotz des Bestehens eines Sarkoms mit kleinen runden oder spindelförmigen Zellen die Eosinophilie auch vollständig fehlen kann. Ein solcher Befund konnte in einem Fall von Mastdarmsarkom und in einem andern von Schulterhöhlensarkom erhoben werden, bei denen ich in keinem der der Zerstörung anheimgefallenen Gebiete der kleinen Zellen auch nur eine eosinophile Zelle entdecken konnte. Unter den Lymphdrüsentumoren verdienen die beiden Fälle von Lymphom unsere ganz besondere Aufmerksamkeit insofern, als sie sich trotz einer eine einfache Hyperplasie des Lymphgewebes verratenden analogen Struktur vom Standpunkt ihres Inhalts an eosinophilen Zellen sozusagen an ganz entgegengesetzten Enden befinden. Die Lymphdrüsengeschwulst am Halse, die Sitz einer ganz bedeutenden Eosinophilie war, hat mir bei meinen Untersuchungen und Beobachtungen über die Morphologie der in Frage stehenden Zellen, die bei den Lymphomen des Dünndarmgekröses des andern beobachteten Falls vollständig fehlten, sehr gute Dienste geleistet.

Nicht weniger widersprechend waren unter sich die bei den Lymphogranulomen erhaltenen Befunde. Einem Fall von verbreiteter Lymphogranulomatose und zwei Fällen von Lymphogranuloma des Halses, die sämtlich sehr viele histeosinophile Zellen enthielten, kann ein anderer Fall von ausgedehnter Lymphogranulomatose sowie ein Lymphogranulom des vorderen Mittelfells entgegengestellt werden, bei denen die eosinophilen Zellen vollständig fehlen. Und diese treten dann natürlich wiederum in Gegensatz zu den Fällen von Arndt und Brunsgaard und dem Falle, dem Pick den Namen „Granuloma gigantocellulare eosinophilicum“ gegeben hat.

Die Gegenwart der eosinophilen Zellen im Auswurf Tuberkulöser ist von Teichmüller in 167 Fällen nachgewiesen und von Fuchs, Bettmann u. a. bestätigt worden. Es ließe sich daraus vermuten, daß die lokale Eosinophilie in den tuberkulösen Geweben ein häufiges Vorkommen ist. Dem vorerwähnten Falle Saltykows von Tuberkulose des Harnleiters und einer Kehlkopftuberkulose aus meiner Sammlung, bei denen die eosinophilen Körperchen ziemlich zahlreich waren, kann ich einen Fall von Schilddrüsentuberkulose und von Kehlkopftuberkulose gegenüberstellen, wo bei der Bildung der Tuberkel nur wenige eosinophile Zellen zum Nachweis kamen, sowie eine Tuberkulose des Zäpfchens, einen Lupus der Nase und einige andere Fälle, bei denen die eosinophilen Zellen vollständig fehlten.

Dasselbe läßt sich von den syphilitischen Granulomen sagen. Bei einigen der selben habe ich keineswegs die Histoeosinophilie zu beobachten vermocht, die ihnen von Rossi zur Last gelegt wird.

Man ersieht hieraus ohne Schwierigkeit, daß in allen pathologischen Geweben die Histoeosinophilie ein schwankender, unbestimmter und unsicherer Befund ist.

Nun können wir aber trotz der vielseitig nicht übereinstimmenden histologischen Bilder, die sich bei den verschiedenen Krankheitsvorgängen in bezug auf die Histoeosinophilie darbieten, bei kritisch-analytischem Vorgehen, das imstande ist, die Ungewißheiten, Zweifel und Widersprüche zu überwinden, die jede unserer Behauptungen unsicher erscheinen lassen, und Klärung zu schaffen, einen leitenden Faden ausfindig machen, an der Hand dessen wir zur Annahme gelangen, daß die lokale Eosinophilie von einer gewissen Zahl Faktoren abhängt, mit deren verschiedenartiger Mitwirkung die Verschiedenartigkeit und die großen Schwankungen in der Eosinophilie in Zusammenhang stehen. Von diesen Faktoren sind einige an die Natur des pathologischen Prozesses gebunden und bringen also ganz je nach dieser mehr oder weniger leicht und stark eine Histoeosinophilie zustande, andere wiederum kommen in Form eines besonderen die Anhäufung eosinophiler Elemente betreffenden Vermögens zum Ausdruck, das ein bestimmter pathologischer Vorgang besitzt oder auch nicht besitzt. Diese Verhältnisse geben uns dann die Erklärung in die Hand, weshalb in ein und demselben pathologischen Gewebe je nach Umständen eine Histoeosinophilie vorgefunden werden kann und auch nicht. Andere Faktoren schließlich ohne irgendwelche Beziehung zur Natur und

zu irgendeinem Vermögen des Krankheitsvorgangs sind an das Substrat gebunden, auf dem letzterer sich entwickelt. Zu dieser Art von Faktoren gehören die vorwähnten, dem Sitz des betroffenen Organs entspringenden. Es sind jedoch diese letzteren Faktoren insofern die am wenigsten bedeutenden, als ihre Einwirkung weniger beständig und sicher ist als die der andern.

Besser noch als bisher kann die Wirkung dieser Faktoren, obgleich sie uns nicht bis ins Innerste bekannt ist, durchblickt werden, wenn wir aufzuklären suchen, wie die eosinophilen Zellen sich innerhalb der Gewebe verteilen, die Sitz einer Histoeosinophilie sind. Es lohnt sich hier vor allem vorauszuschicken, daß in keinem Falle die Verteilung der eosinophilen Zellen in der ganzen Masse des Gewebes gleichmäßig ist.

So haben sich zum Beispiel bei den Karzinomen, bei denen ich eosinophile Zellen zu entdecken vermochte, diese zerstreut und isoliert, bald hier, bald dort, sozusagen überall vorgefunden. In einem stenosierenden Adenokarzinom des Colon descendens und in einem Adenokarzinom des Pfortners waren sie sogar überall zahlreich, in der Muskelhaut, in dem Unterschleimhautgewebe und in dem subserösen Bindegewebe. Bei alledem aber fanden sich in all diesen Organen Stellen vor, für die die eosinophilen Zellen eine besondere Vorliebe erkennen ließen, wo also die lokale Eosinophilie ihre größte Stärke erreichte.

Verschiedene Schnitte desselben Neoplasmas können, was Menge und Verteilung der eosinophilen Zellen anbetrifft, verschiedene und auch ganz entgegengesetzte Bilder darbieten. Es gehört gar nicht zu den Seltenheiten, in demselben Schnitt solch bedeutende Veränderungen anzutreffen. Angesichts dieser äußerst großen bei der Eosinophilie anzutreffenden örtlichen Unterschiede, habe ich zu den Präparationen immer möglichst breite Stücke herangezogen, die den verschiedensten Stellen ein und desselben pathologischen Vorgangs entstammten, was mir stets ein ausgedehntes Beobachtungsfeld verschafft hat. In einem 15 mm breiten und 28 mm langen Schnitt eines Adenokarzinoms des Magens bekam ich auch nicht eine einzige eosinophile Zelle zu sehen, mit Ausnahme einer sehr beschränkten Zone, in der sie sehr zahlreich und dicht gelagert waren. Eine derartig auf kleinste Gebiete beschränkte Eosinophilie ist weiter nichts als eine Übertreibung, der reinste Ausdruck der ungleichen und nicht gleichmäßigen Verteilung der eosinophilen Zellen innerhalb der Gewebe, die Sitz einer Eosinophilie sind, und verdient den Namen „Lokalisierte, umschriebene lokale Histoeosinophilie“.

Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet sind auch die Schnitte eines Peniskarzinoms sehr interessant.

Der Tumor ist ein Epitheliom, das nach dem Untersuchungsbefund aus starken, vielfachen Zapfen abgeplatteter, heller Epitheliomzellen besteht, die, hier und da Plättchenaussehen annehmend, sich in konzentrischen Haufen ansammeln und eigentümliche Perlen bilden. Die von den verschiedensten Stellen der Geschwulstmasse herrührenden Schnitte dieses Epithelioms haben, was ihren Bau betrifft, ein etwas verschiedenes Aussehen.

Bei den einen erreichen die zapfenförmigen Haufen eine ungeheure Ausdehnung, sind weit

davon entfernt, genau abgegrenzt zu sein, und lassen so bei der gegenseitigen raschen Verschmelzung dem Bindegewebe keine Zeit zum Reagieren, wodurch der Tumor ein ungestüm verheerendes, massiges Aussehen erwirbt. Bei andern Schnitten dagegen sind die Epitheliomzapfen regelmäßiger, dichter gedrängt, besser abgegrenzt und von kräftigen Zwischenschichten jungen Reaktionsbindegewebes umschrieben.

Gerade in diesen Schnitten sind nun die eosinophilen Zellen im Reaktionsbindegewebe in großer Anzahl vorhanden. Bald sind sie da zerstreut gelagert, bald auch vereinigen sie sich zu Haufen und bilden dann, besonders um die kleineren Epitheliomzapfen herum, einen Reaktionshof mit einer Art Reaktionslymphzellen. In den andern Schnitten dagegen fehlen die eosinophilen Zellen fast ganz und kommen nur da wieder zum Vorschein, wo das Bindegewebe sich zur Reaktion anschickt.

Die eosinophile Zelle stellt sich ein, sobald das Bindegewebe in eine reaktive Tätigkeit eintritt; sie ist demnach eine Zelle des jungen Reaktionsbindegewebes. Das ist das allgemeine Grundprinzip der Histoeosinophilie. Der Beweis dafür liegt schon darin, daß in allen Uterusepitheliomen, in einem Scheidenepitheliom, in den Adenokarzinomen des Magens und des Darms usw., bei denen ich eosinophile Zellen vorfinden konnte, diese zwar zerstreut und vereinzelt an jeder beliebigen Stelle der neoplastischen Masse zu finden waren, sich aber immer regelmäßig in dem jungen Reaktionsgewebe ansammelten, das die Epitheliomzapfen umgibt oder sich zwischen ihnen durchdrängt, oder aber die neugebildeten Drüsentröpfchen voneinander trennt. Sie sind da noch in großen Mengen vorhanden und zeigen vielfach die Neigung sich zu kleinen Gruppen zu vereinigen, besonders in der Nähe der Herde mit kleinzelliger Reaktion, die ganz je nach den Umständen bald mehr, bald weniger hervorstechend und zahlreich einen fast beständigen Befund dieses jungen Reaktionsbindegewebes ausmachen. In der Tat sind in vielen solchen Fällen die Ansammlungen der eosinophilen Zellen an der Grenze zwischen Krebsgewebe und dem Gewebe, das Sitz der Neoplasie ist, besonders umfassend und häufig, das heißt also da, wo die kleinzellige Reaktion lebhafter ist als anderswo. Dieses Zusammenfallen findet dann auch darin seine Bestätigung, daß in denjenigen Fällen, in denen in diesem Grenzgebiet die kleinzellige Reaktion wenig lebhaft ist, auch die eosinophilen Zellen in spärlicher Anzahl, gelichtet und nicht in Gruppen zu sehen sind<sup>1)</sup>.

Im Verfolg ihres Grundprinzips zeigt sich die eosinophile Zelle, gerade wie bei den Karzinomen, wenn sie überhaupt vorhanden ist, als Element des Reaktionsbindegewebes in allen pathologischen Geweben. In den spezifischen oder nicht spezifischen, akuten und chronischen Entzündungsvorgängen, bei den Hypernephromen, bei den gut- und bösartigen Drüsengeschwülsten. Bei den Sarkomen

<sup>1)</sup> Hier möchte ich an einen Fall erinnern, den ich in meinem Jahresbericht über das Leichenhaus des Charité-Krankenhauses für das Jahr 1904 (Char. Annal. XXX, S. 378) kurz erwähnt habe. Bei einer Schwangeren, welche ein Scheidenkarzinom hatte, „fanden sich an dem Peritonäum der Excavatio rectouterina zweierlei Knötchenbildungen, nämlich einerseits Krebsknötchen, welche von einem Ring dicht gelagerter eosinophiler Zellen umgeben sind, und andererseits deziduale Knötchen und flache Anhäufungen großer dezidualer Zellen mit blaßgefärbtem Kern“, denen diese Ringe fehlten.

Orth.

können, wenn wir absehen von dem zitierten Gebärmuttersarkom aus der Herentschmidtschen Sammlung, bei dem die eosinophilen Zellen einen auf die reaktive Grenzzone beschränkten Wall ausmachten, eben diese eosinophilen Zellen oft wahllos zerstreut und zwischen den Geschwulstzellen versprengt wahrgenommen werden. Diese Sarkome ließen sich demnach zwar nicht als an dem Grundprinzip rüttelnde Beispiele, aber zum mindesten als Ausnahmen anführen. Doch ist es immer möglich, wie dies mir bei dem Hodensarkom des 8 jährigen Kindes vorgekommen ist, an einer Stelle der Geschwulstmasse einen kleinen Bindegewebsreaktionsherd mit gruppenweise angeordneten, zahlreichen eosinophilen Zellen und lymphoiden Zellen aufzufinden.

Die zerstreut anzutreffenden Zellen sind weiter nichts als Elemente, die sich, wie diejenigen, welche sich mit Ausnahme des Reaktionsherdes überall auch bei den Karzinomen vorfinden, dank der eigenen, aktiven amoebenartigen Bewegungen, über die bekanntlich die eosinophilen Zellen verfügen, mit den Sarkomzellen vermengt haben. Auch die tuberkulöse Lymphgeschwulst am Halse verstößt keineswegs gegen das Grundprinzip. Bei ihr ließ sich bei den zahlreichen untersuchten Schnitten nicht nur kein besonderes Reaktionszentrum auffinden, sondern es hatte eher den Anschein, als ob die zahlreichen eosinophilen Zellen, einem andern Prinzip gehorchnend, zusammen mit den mit ihnen vermischten Lymphzellen zu dem Geschwulstparenchym gehörten. Sie waren überall bald mehr, bald weniger zahlreich aufzufinden und wiesen die nachstehend beschriebenen morphologischen Besonderheiten auf. Ist aber nun in Wirklichkeit eine solche Geschwulst nicht schon an und für sich ein Lymphzellenreaktionsvorgang?

Bedarf es wirklich noch anderer Lymphzelleninfiltrationsherde zur Rechtfertigung der Gegenwart eosinophiler Zellen, wenn die ganze Geschwulst nur mehr zu einem einzigen Haufen von Lymphzellen geworden ist? Meiner Ansicht nach bleibt auch in diesem Fall das Grundprinzip aufrecht erhalten. Dasselbe gilt für die Lymphdrüsengranulationsgeschwülste. Die eosinophile Zelle ist somit den entzündlich durchsetzten Geweben, den jungen Neubildungs- und Narbengeweben, also dem Granulationsgewebe im allgemeinen, eigen. Jedes pathologische Gewebe, jede in die anatomische Unversehrtheit der Gewebe störend eingreifende Ursache kann, sobald sie imstande ist, bei dem Bindegewebe eine Reaktion hervorzurufen, Veranlassung geben zum Auftreten einer bald stärkeren, bald schwächeren Histoeosinophilie. Eine Bindegewebsreaktion braucht aber noch nicht gleichbedeutend zu sein mit einer lokalen Eosinophilie. Denn es gibt bösartige und gutartige Geschwülste, spezifische und unspezifische Entzündungsvorgänge, die zwar eine\* bedeutende reaktive Kleinzelleneinwanderung hervorrufen, aber keine Eosinophilie im Gefolge haben. Diese bedeutet etwas ganz Besonderes, nämlich eine Reaktion, die zwar bei den verschiedensten pathologischen Vorgängen, aber immer nur unter ganz bestimmten Verhältnissen vorkommt, die uns noch nicht alle bekannt sind. Auf diese Weise vermögen wir sehr wohl zu begreifen, daß zum mindesten an einer Stelle des Tumors, so groß er auch sein mag, das

Bindegewebe nicht nur so reagieren kann, wie es in dem ganzen übrigen Teil reagiert, sondern deshalb seine Reaktion auch durch Anhäufung eosinophiler Zellen zum Ausdruck zu bringen vermag, weil ebenda die Verhältnisse eingetreten sind, die das Eintreten einer Histoeosinophilie gestatten. Damit wäre erklärt, auf welche Weise die lokalisierte lokale Eosinophilie zustande kommt. Es kann nun eine solche auf eine einzige Stelle beschränkte Eosinophilie natürlich bei all den Fällen vorhanden sein, die sich bei der Untersuchung einiger Schnitte als aneosinophil herausstellen. Es ist uns gestattet, solches auf Grund des Gesagten und der angeführten Beispiele zu vermuten. Aufs praktische Gebiet übertragen, wäre es natürlich eine schwierige und gewagte Aufgabe, wenn wir zum Beispiel in jedem Fall von Tumor ohne Eosinophilie ausfindig machen wollten, ob ein solcher Punkt wirklich vorhanden ist.

Beziehen wir uns auf das kurz vorher Gesagte, so können wir folgerichtigerweise die Behauptung aufstellen, daß die eosinophile Zelle das Anzeichen, der Exponent einer spezifischen Reaktion des Bindegewebes ist, die unter bestimmten Verhältnissen, genauer gesagt, dann zustande kommt, wenn die verschiedenen vorzitierten Faktoren zur Wirkung gelangen, die, wenn sie die Histoeosinophilie auch nicht geradezu erzeugen, sie doch zum mindesten auf eine uns noch unbekannte Art und Weise fördern.

### B) Ursprung und Bedeutung der eosinophilen histoiden Zellen.

Wenngleich Bonne mit etwas überschwenglicher Sicherheit behauptet, daß der Ursprung der eosinophilen Gewebezellen nicht mehr umstritten ist, da man heute allgemein annimmt, daß sie infolge Chemotaxis zusammentreten und nicht durch lokale Bildung, sind die Forscher heute doch noch in dieser Hinsicht in zwei Parteien geteilt. Nach Ansicht der einen entstammen die eosinophilen Gewebezellen dem Mark, nach Ansicht der andern haben sie lokalen Ursprung. Auf beiden Seiten werden gewichtige Beweisgründe vorgebracht. Ohne nun aber die Beweisführung der einen und andern von neuem zu wiederholen, will ich ohne weiteres die von mir mittels der direkten mikroskopischen Beobachtung festgestellten Tatsachen anführen, was besser als jede Auseinandersetzung dazu angetan ist, darzutun, welche der beiden Parteien der Wahrheit am nächsten steht. Diese Tatsachen beschränken sich zum größten Teil auf das Studium der morphologischen Eigentümlichkeiten der eosinophilen Zellen. Nach einem flüchtigen Eingehen auf die Lehre von der Form des Protoplasmakörpers, dessen Veränderlichkeit in Form und Anlage eine Folge und ein Beweis der amöbenartigen Beweglichkeit dieser Zellen ist, die bereits von Müller und Rieder, Schwarze u. a. festgestellt werden konnte, werden wir nacheinander die morphologischen Kennzeichen der zwei typischsten, fast spezifischen Strukturen der eosinophilen Zellen ins Auge fassen, nämlich die des Kerns und der Körnchen, und dabei ganz besonders jene Eigentümlichkeiten hervorheben, die bei den beiden Fragen, die ich mir zu lösen vorgenommen habe, am wesentlichsten von Interesse sind.

### 1. Die Morphologie des Kerns der eosinophilen Zelle.

Vom morphologischen Gesichtspunkt aus ist der Kern unter den Baubestandteilen der eosinophilen Zellen infolge der zahlreichen Formunterschiede, die er zu bieten vermag, am kompliziertesten. Eine Gesamtbeschreibung desselben wäre demzufolge unzweifelhaft eine ziemlich schwierige Aufgabe, wenn uns nicht eine kritische Analyse der vielfachen Formmöglichkeiten gestattete, sie alle auf bestimmte Bildungstypen, sozusagen auf leitende, endgültige Formen zurückzuführen. Bei den nach den gewöhnlichen Verfahren mit Hämalaun und Eosin gefärbten Präparaten ist der Kern der eosinophilen Zellen immer deutlich sichtbar, da er infolge der Stärke und Deutlichkeit der Färbung von seinem körnigen, roten Grunde ziemlich stark absticht. Vom allgemeinen morphologischen Standpunkt aus ist daher diese Methode noch immer als die beste anzusehen.

So kommt es, daß es keineswegs schwer fällt, wahrzunehmen, daß der Kern, der bald im Mittelpunkt der Zelle liegt, bald mehr oder weniger ihrer Peripherie zugedrängt ist, genau wie bei den eosinophilen Leukozyten des Blutes, bei den meisten Zellen aus zwei deutlich runden, teils in derselben Schicht, teils in zwei verschiedenen Schichten liegenden Lappen besteht. Im letzteren Falle kommen diese mehr oder weniger genau übereinander zu liegen. Bei einigen Zellen gelingt es einem, bei wiederholter Brennweitenveränderung an der Mikrometerschraube, bei aufmerksamer Prüfung wahrzunehmen, daß außer den beiden Hauptmassen noch eine oder zwei andere fast immer weniger große, kreisförmige, hellere, unregelmäßig in verschiedenen Schichten gelagerte Massen vorhanden sind. Der Kern erscheint dann aus drei beziehungsweise vier Lappen gebildet. Selten sind die Fälle, in denen fünf Lappen zu finden sind; nur ganz ausnahmsweise läßt sich eine größere Anzahl feststellen. In Übereinstimmung mit dem, was in ihren Arbeiten Audibert, Pascheff u. a. geschrieben haben, scheint in einer großen Anzahl von Zellen zwischen den einzelnen Kernlappen kein Zusammenhang zu bestehen. Es erscheinen diese voneinander durchaus unabhängig; es könnte somit die eosinophile Zelle mit Recht für vielkernig erklärt werden. Diese Behauptung ist nach meiner Ansicht und der Stöhrs unhaltbar, denn im Gegensatz zu dem, was man noch hier und da zu lesen bekommt (Arneth), gibt es überhaupt keine eosinophilen Zellen mit zwei oder mehr vollständig voneinander getrennten Kernen.

Bei sorgsamster Untersuchung und mit Hilfe starker Vergrößerungen läßt sich schon in den gefärbten Schnitten beobachten, daß in vielen der Zellen mit zweifach gelapptem Kern zwischen den beiden Kernlappen ein äußerst feiner Faden liegt, der bei den eosinophilen Blutzellen durch Jollys Untersuchungen schon seit dem Jahre 1899 bekannt, bald geradlinig, bald leicht gekrümmt ist und die beiden Lappen anatomisch verbindet.

Die Tatsache, daß es uns sooft möglich ist, eine derartige Anlage vorzufinden, läßt uns folgern, daß auch in den Elementen, in denen die beiden Kernlappen in keinerlei Abhängigkeit voneinander zu stehen scheinen, der sie verbindende Faden unsichtbar bleibt. Es kann dies darin seinen Grund haben, daß er entweder seines krummen Verlaufs wegen in eine ganz andere Schicht zu liegen kommt als die beiden Lappen oder aber den Blicken des Forschers durch die dichten, reichlichen Granulationen entzogen wird. Es ergab sich mir so die Notwendigkeit, ausfindig zu machen, ob dieser Faden wirklich beständig vorhanden war. Ich ging dabei von dem Gedanken aus, daß an dem entblößten Kern gewisse Besonderheiten leichter und eingehender erforscht werden könnten, und

habe es demgemäß versucht, den Kern vom Protoplasma zu trennen, zu welchem Zweck ich, wie folgt, verfahren habe.

Nach feinster Zerfetzung einiger (zuvor in 10 prozentiger Formalinlösung fixierter) Stückchen des seines Reichtums an eosinophilen Zellen wegen schon früher erwähnten Uterushals-epithelioms in physiologischer Lösung brachte ich einige, zahlreiche kleine Gewebeteilchen fassende Tropfen der angedeuteten Flüssigkeit auf ein Objektträgerglas und konnte so nach Auflegen des Deckglases und seitlicher Befestigung desselben mit Hilfe von Paraffin, am Mikroskop meine Beobachtungen anstellen. Während ich dann einige eosinophile Zellen, die ihres an großen glänzenden Körnungen reichen Protoplasmas wegen deutlich zu erkennen waren, sorgsam im Auge behielt, ließ ich zwischen den beiden Glasplättchen etwas 5 oder 10 prozentige Antiforminlösung eintreten, der ich zuvor einige Tropfen einer wässrigen einprozentigen Methylenblaulösung hinzugefügt hatte, und zwar, indem ich einige Tropfen besagter Lösung längs des Deckglasrandes anbrachte. Von dem Augenblick an, als die eosinophilen Zellen die Einwirkung des Alkali verspüren, werden die Körnchengebilde glänzender und lichtbrechender. In einer zweiten Zeit verlieren sie dann ihren Glanz, vergrößern sich und schwellen an, verringern sich nach und nach zu wahren, braunen, umrisslosen Schatten und lösen sich schließlich ganz auf. Wenn dann durch die auflösende Einwirkung des Antiformins auch das ganze Protoplasma verschwunden ist und die beiden gleichen, kreisrunden, brillenartig gepaarten Kernkugeln mit ihrem deutlich blau gefärbten und eigentlich strahlenförmig angeordneten Chromatin rings herum vollständig frei geworden sind, so läßt sich mit Leichtigkeit erkennen, daß zwischen den beiden Kernmassen beständig eine Verbindung besteht, die weit über ein einfaches, durch den beschränkten Raum des Zellkörpers und die Unversehrtheit des umgebenden Protoplasmas gegebenes, gezwungenes Aneinandergrenzen hinausgeht. In den beiden Kernkörpern bleibt immer noch genau dieselbe Verbindung aufrechterhalten, die schon zuvor bei noch unversehrter Zelle vorhanden war. Jeder Trennungsversuch bleibt erfolglos. Bei diesem Bemühen und den sich daraus ergebenden verschiedenen Verschiebungen läßt sich sogar bei bestimmter Lage der Kernlappen der feine blau gefärbte Faden erkennen, der sie unlösbar miteinander verbindet, wodurch die Verschiebung des einen Kernkörpers unvermeidlich auch das Nachrücken des andern zur Folge hat. Besteht der Kern dann aus mehreren Lappen, so bilden die kleineren, in einem, zwei oder höchstens drei Exemplaren vorhandenen Lappen, die längs des Verlaufs des interlobulären Fadens staffelweise liegen und im Sinne ihrer Größe und Anordnung mit steigender Anzahl auch zahlenmäßig steigenden Veränderungen unterworfen sind, zusammen mit den beiden größeren Lappen eine ununterbrochene Kette, deren einzelne Ringe in der Reihenfolge untereinander immer durch ebenso viele Teile des interlobulären Filamentes eng verbunden sind.

Nach Ranvier, Lavdowsky, Arnold, Flemming, Neumann, Heidenhain und Grawitz, die ich bei Weidenreich zitiert finde, ist die kennzeichnende Teilung der Kerne in Läppchen bei allen Leukozyten durch die amöbenartigen Bewegungen hervorgerufen, die in diesen Elementen herrschen. Was dann die eosinophilen Zellen der Gewebe anbetrifft, welch erstere vollständig frei sind und ebenfalls ein aktives, eigenes Fortbewegungsvermögen besitzen, so ist die Kernanlage in Form von zwei durch einen dünnen Faden miteinander verbundenen Massen ebenso kennzeichnend und typisch, wie sie es nach Ansicht Jollys, Audiberts, Weidenreichs, Pappenheims u. a. bei den eosinophilen Zellen des Blutes ist. Sie kehrt unverändert bei den meisten Zellen wieder, wie wenn sie bei allen mit demselben Negativ gedruckt worden wäre. Auch ich halte sie, mich den Ausführungen Weidenreichs bedingungslos anschließend, für eine bestimmte, feste morphologische Strukturanlage, für einen wahren Typus

von Kernstruktur. Auch kann man die vorbeschriebene Teilung der Kerne in drei-, vier- und fünflappige keineswegs den amöbenartigen Bewegungen dieser Zellen zur Last legen. Diese verschiedenen Abarten stellen ebenso viele Kernstrukturtypen dar, die sich jedoch durch eine ganze Reihe verschiedener Lagerungsarten und Größenverhältnisse der einzelnen Lappen hindurch auf eine Art Grundtypus zurückführen lassen, auf die eosinophile Zelle mit doppeltgelapptem Kern.

In allen normalen und pathologischen Geweben, die Sitz einer lokalen Eosinophilie sind, finden sich in Übereinstimmung mit den zytologischen von Ravaut, Widal u. a. in einigen Pleuraergüssen, von Mosny und Harvier in einem Fall von Gehirnhautentzündung erhaltenen Befunden und mit dem, was Weil bei Blatternpusteln hat feststellen können, neben den Zellen mit einlappigem Kern auch solche mit zweilappigem Kern. Dieser Kern tritt, entsprechend dem, was Sebrazès, M. Léger und A. Léger in der Schleimhaut der Gallenkanäle und in einem Fall von Distomum hepaticum wahrgenommen haben, und worauf von mir bei anderer Gelegenheit hinsichtlich der einlappigen eosinophilen Zellen des Thymus hingewiesen worden ist, nicht immer deutlich, oval, blasenförmig hervor wie der Kern der Markzellen. Diese Zellen führten nach der von Dominici gegebenen Beschreibung oft den kreisrunden, festen, stark gefärbten Kern der Lymphzellen. Bei vielen dieser eosinophilen Zellen lassen sich in der Tat zuweilen Kerne erkennen, die sich überhaupt nicht von den Kernen der lymphoiden Elemente unterscheiden ließen, wenn es nicht mit einem Bemühen gelänge, um den Kern herum einige spärliche, äußerst feine, kaum sichtbare, eosinophile Körnchen zu entdecken.

Aus diesem einlappigen festen Kern geht dann später der zweilappige hervor. Es zeugen dafür diejenigen Zellen mit einem, ovalem, nierenförmigem, biskuitförmigem oder keulenartigem Kern, die Pascheff bei der okulären Eosinophilie und ich in meinen zahlreichen Präparaten beständig zusammen mit den andern Zellen habe beobachten können. Das verschiedenartige Aussehen, das die Kerne der eosinophilen Zellen bei den lokalen Eosinophilien darbieten können, ist nichts weiter als der Ausdruck der verschiedenen aufeinanderfolgenden Momente einer fortschreitenden evolutiven Umwandlung, deren Wurzeln insofern sehr tief liegen, als sie den inneren Bau des Kernes stark in Mitleidenschaft ziehen.

Mit großem Scharfblick und anerkennenswerter Einsicht hat Weidenreich darauf hingewiesen, daß die eosinophilen Zellen scheinbar ohne Kernkörperchen sind, es in Wirklichkeit aber besitzen. Nur habe man allzuoft teils des Umstandes wegen, daß das Kernkörperchen weder mit den gewöhnlichen Verfahren und oft auch selbst nicht mit den am besten dazu geeigneten deutlich dargestellt zu werden vermag, teils deshalb, weil es sich nicht im optischen Felde der Zelle befindet, sein Bestehen zu leicht geleugnet und es so versäumt, einem Teile die genügende Berücksichtigung zuteil werden zu lassen, der allem Anschein nach bei der fortschreitenden Umwandlungsbewegung, der die Kerne dieser Zellen unterliegen, keineswegs indifferent bleibe. Tritt dieser Teil deutlich hervor, in Form

eines kleinen, hellen, gleichartigen, verschieden großen Rings, der im Zentrum des Kerns liegt, wo die von der Peripherie ausstrahlenden Fäden zusammenlaufen, so führt uns schon eine aufmerksame Untersuchung zahlreichster eosinophiler Zellen auch in den nach dem gewöhnlichen Hämalaun-Eosin-Verfahren gefärbten Präparaten, notwendigerweise zu dem Schluß, daß im Hinblick auf Kernkörperchenanlage die zwischen einer eosinophilen und einer andern Zelle bestehenden Unterschiede größtenteils der histologisch wahrnehmbare Ausdruck und die Folge eines der späteren definitiven Kernlappung vorausgehenden Dynamismus ist. Der zur Teilung des ursprünglichen einzigen Kerns in zwei deutlich unterscheidbare Kernlappen führende Vorgang läßt sich mit dem Zell- und Kernteilungsvorgang vergleichen, den wir unter dem Namen „direkte Teilung oder Amitose“ kennen, mit dem Unterschiede jedoch, daß bei der Amitose, die 1850 von Remak beschrieben und darauf von Arnold, Cornil, Flemming, Verner, Unna, Vitalis, Müller, Askanazy, Krompecher in den Geweben mit entzündlicher Neubildung und besonders in den Sarkom- und Karzinomzellen beobachtet worden ist, der Vorgang zur vollständigen Teilung des ursprünglichen Kerns in zwei deutlich erkennbare Kerne führt, während bei dem Kern der eosinophilen Zellen der Teilungsvorgang das feine Filament ungeteilt läßt, das die untereinander wohlunterscheidbaren, dem ursprünglichen einzigen, festen Kern durch Teilung entsprungenen Lappen unlösbar verbunden hält. Genau wie dies zuerst Remak und dann Trambusti, Nedjelsky, Pianese, Hansemann bei der Amitose der Krebs- und Sarkomzellen festgestellt haben, geht auch bei den eosinophilen Zellen der erste Trieb zur Kernlappung vom Kernkörperchen aus. Bevor man noch irgendeine Spur von beginnender Lappung wahrnehmen kann, teilt sich das ursprünglich einzige Kernkörperchen der runden einlappigen Kerne in zwei kleinere Kernkörperchen, die sich voneinander entfernen, die Mitte des Kerns verlassen und sich in der einem jeden Kern entsprechenden Hemisphäre ansiedeln. Ich erinnere mich da, besonders bei der tuberkulösen Lymphdrüsengeschwulst des Halses, eosinophile Zellen mit einfachem Kern angetroffen zu haben, bei denen die beiden Kernkörperchen gleichweit, das eine rechts und das andere links, von einer dunkeln nicht in ihrem ganzen Verlauf deutlich hervortretenden Linie entfernt waren, die ungefähr in der Mitte durchlief und den Kernkreis in zwei fast gleiche Hemisphären teilte. Dementsprechend lassen sich die beiden Kernkörperchen in den Zellen mit ovalem, einzigm Kern, sobald es gelingt, sie deutlich wahrzunehmen, an den entgegengesetzten Enden des Kernovals erkennen. Bei den Fällen schließlich, bei denen infolge einer Einbuchtung des Randes der Kern nierenförmig oder biskuitförmig gestaltet ist, kann nicht selten beobachtet werden, daß die Einbuchtung gerade in dem Teil des Kernrandes erscheint, der zwischen den beiden Kernkörperchenapparaten liegt. Hier und da läßt sich sogar, wenn auch selten, beobachten, wie um jedes Kernkörperchen herum ein deutliches chromatinisches System ersteht, in dessen Mitte dann das Kernkörperchen zu liegen kommt. In einem Schilddrüsensarkom, in

dessen faseriger Kapsel die eosinophilen Zellen zahlreich vorhanden waren, sah ich mehrere solche mit hufeisenartig gebogenem Kern und lappenartig anschwellenen, noch nicht ganz deutlich hervortretenden Enden. Außerdem hatte jedes dieser erweiterten Enden ein ziemlich großes, deutlich sichtbares Kernkörperchen und eine eigene individualisierte Chromatinzeichnung. Diese Kernbildung ist insofern bemerkenswert, als man sie wohl für eine Zwischenphase zwischen dem nierenförmigen und dem Kern mit zwei deutlich hervortretenden runden Lappen halten könnte, welch letzterer Kern sich in der Mehrzahl der eosinophilen Zellen antreffen läßt.

Aus diesen Tatsachen läßt sich in logischer Ableitung zur Feststellung gelangen, daß bei den eosinophilen Zellen regelmäßig ebenso viele Kernkörperchen wie Kernlappen vorhanden sind, da jeder Lappen sein Kernkörperchen besitzt, das seinerseits infolge direkter Teilung von dem Kernkörperchen des ursprünglichen nicht gelappten und festen Kerns herstammt, den die eosinophilen Zellen ursprünglich besitzen. Die Menge der Zellen mit zwei- oder dreilappigem Kern, in dem die Kernkörperchen der einzelnen Lappen gleichzeitig deutlich hervortreten, da sie sich alle in derselben Bildschicht befinden, läßt uns noch nicht ohne weiteres behaupten, daß von dieser allgemeinen Regel diejenigen Lappen eine Ausnahme bilden, bei denen das Kernkörperchen nur seiner Lage wegen und aus optischen Gründen nicht zu sehen ist. Von der darauffolgenden Verdoppelung eines dieser Kernkörperchen geht dann wieder der Trieb aus zur neuerlichen Lappung des Kerns, und auf diese Weise kommt es dann immer gradweise und mittels aktiver, vitaler endonukleärer Bewegung zur Bildung der eosinophilen Zellen mit drei- und mehrlappigem Kern.

Das ist das Endergebnis des sich auf die vergleichende Beobachtung unzähliger verschiedener Zellen stützenden Studiums der morphologischen Struktur der Kerne der eosinophilen Zellen. Die verschiedenen Massen, in die sich also die Kerne teilen, haben somit eine weit höhere Bedeutung, als diejenige, die ihnen Ranvier, Lavdowsky, Arnold, Flemming, Neumann, Heidenhain, Grawitz u. a. beilegen zu müssen glaubten. Diese Massen sind somit nicht nur bestimmte Teile eines einzigen Systems, des Kerns der eosinophilen Zelle, sondern kennzeichnen auch die verschiedenen aufeinanderfolgenden Phasen einer evolutiven Umbildung, an der die inneren Kernstrukturen teilnehmen, und die, von der eosinophilen Zelle mit ungeteiltem, einlappigem Kern ausgehend, zu den Zellen führt, deren Kern in vier und ausnahmsweise auch in fünf Lappen geteilt ist.

## 2. Die Morphologie der Körnchen der eosinophilen Zellen.

Die morphologischen Eigentümlichkeiten der eosinophilen Körnchen sind schon von so vielen Forschern studiert und beschrieben worden, daß sie heute als etwas allgemein Bekanntes gelten können. Der Kürze halber will ich also nur auf die Punkte eingehen, die bei den lokalen Eosinophilien stärker hervorgehoben zu werden verdienen. Es gibt deren aber wirklich nur wenige. Die morphologi-

schen Kennzeichen der Körnchen sind ziemlich leicht festzustellen, wodurch größere Meinungsverschiedenheiten unter den Forschern ausgeschlossen sind. Läßt man die Form beiseite, die unter den Kennzeichen das am meisten Sicher gestellte ist, so kann man sagen, daß alle andern, das heißt: Anzahl, Größe, Verteilung, Lagerung innerhalb des Zellkörpers eine solche Unmenge von Verschiedenheiten darbieten, daß auch ihre auszugsweise Beschreibung auf der einen Seite ein dankloses und die Klarheit der ganzen Abhandlung nur störendes Bemühen wäre, auf der andern Seite dann auch insofern keinen Nutzen bringen könnte, als es unmöglich ist, unter den vielen Abweichungen irgendeinen Zusammenhang herauszufinden. Es gibt da Zellen, die über und über mit feinsten, ihrer dicht gedrängten Lagerung wegen nur schlecht erkennbaren Körnchen angefüllt sind, es lassen sich aber auch andere antreffen, deren Körnchen spärlicher sind, weiter auseinanderliegen und so deutlich von dem farblosen Protoplasma abstechen, oft auch, weil in diesen Zellen die Körnchen größer sind. Es ist aber auch diese Beziehung zwischen Anzahl und Größe der Körnchen keineswegs beständig, um so mehr als zwar in jeder Zelle im Hinblick auf die Größe der Körnchen eine gewisse Regelmäßigkeit besteht, aber in fast allen aus der Menge der kleineren, in wechselnder Menge vorhandenen Körnchen einige durch ihren größeren Umfang und ihre stärkere Färbung auffallen.

Ebensowenig besteht eine beständige Beziehung zwischen dem Gedrängt liegen den Körnchen und der Entwicklung des Protoplasmas, denn man kann ein starkes Aneinanderdrängen der Körnchen ebensowohl in einer Zelle mit großem Protoplasma als in einer solchen mit spärlich entwickeltem Protoplasmamantel beobachten und umgekehrt.

Ligouzat dagegen bringt die Anzahl der in jeder Zelle enthaltenen Körnchen in Beziehung zur Form des Kerns. Je mehr sich der Kern von der einlappigen Form entfernt, desto reichlicher ist die Körnung in der betreffenden Zelle. Diese Behauptung stößt jedoch auf so viele Ausnahmen, daß sie nicht mehr als allgemeine Regel gelten kann. Auch bei gleichartigen Kernen walten zu weitgehende Mengenunterschiede bei den eosinophilen Körnchen ob, als daß einige wenige Zellen mit einlappigem Kern und wenigen Körnchen oder einige dicht gekörnte und dreifach gelappte eosinophile Elemente, wie solche in fast allen lokalen Eosinophilien vorhanden sind, herangezogen werden könnten zum Beweis einer zwischen den morphologischen Kennzeichen des Kerns und den Körnchen bestehenden Beziehung, von dem Augenblick an, als eine große Anzahl anderer Zellen den Nachweis des absoluten Gegenteils zuläßt. Ich will damit keineswegs der Behauptung Ligouzats jeden Wert absprechen. In Wirklichkeit ist an seiner Behauptung etwas Wahres. Da sie sich aber auf etwas rein Funktionelles stützt, so kann ihr zur Beweisführung eine mehr oder weniger starke Anhäufung von Körnchen in der Zelle nichts nützen, da auf diese ganz andere Momente einwirken.

Vermittelst vergleichender Untersuchungen habe ich herausgefunden, daß gerade in den Fällen, in denen die Anhäufung der eosinophilen Zellen stärker ist,

diese, was die Menge von Protoplasma und Körnchen anbelangt, üppiger sind. Das vorbeschriebene Uterusepitheliom und das Anusepitheliom sind in dieser Hinsicht einfach überraschend. Die in ihnen überall in großer Menge zum Vorschein kommenden eosinophilen Zellen haben infolge der kräftigen Entwicklung des Protoplasmas und der Fülle von immer klaren, großen und stark gefärbten Körnchen ein außergewöhnlich blühendes lebhaftes Aussehen, das in den Zellen immer deutlicher hervortritt und seinen Höhepunkt erreicht, die sich in nächster Nähe der Neubildungselemente befinden. Ein anderer Befund verdient ferner besonders in Betracht gezogen zu werden, der schon in verschiedenen Fällen von Histoeosinophilie erhoben worden ist und ohne Schwierigkeit, und bequem und häufig, ganz besonders beim Uterusepitheliom beobachtet werden kann, von dem bereits mehrere Male die Rede war, nämlich das Vorhandensein zahlreicher freier Körnchen mit denselben morphologischen und Färbungsmerkmalen, die gerade die Körnchen der eosinophilen Zellen so kennzeichnend werden lassen, und deren Deutung heute mehr umstritten ist, denn je. Was bedeuten nun diese Körnchen? Welche Beziehung besteht zwischen ihnen und den endozellulären Körnchen?

Ich will nun gleich voranschicken, daß dieser Fall seines Befundes wegen keinesfalls vereinzelt dasteht, sondern die ungeheure Anzahl von ebenda vorgefundenen freien Körnchen uns nur in übertriebener Stärke einen Vorgang darstellt, der sich oft bei vielen lokalen Eosinophilien wiederholt, und den Bonne in den Bronchien des Rindes, Simon im Darme verschiedener Tiere und ich selbst im Thymus zu beobachten vermochten. Audibert beschreibt nach Wiederholung der von Klein, Zappert, Canon, Horder u. a. mit dem Blut vorgenommenen Untersuchungen sowohl im pathologischen wie auch im normalen Blut eosinophile Zellen, bei denen die überreichen Granulationen außerhalb des Protoplasmas ohne sichtbare Ordnung rings um den Kern herum zerstreut erscheinen. Diese „Zerstreuung der Granulationen“, wie sie Audibert nennt, der zu ihrem zähen Verteidiger wurde, wird von diesem Verfasser für eine aktive Erscheinung gehalten. Die eosinophile Zelle „besitze nämlich das Vermögen, die in ihr eingeschlossenen Körnchen durch eine zentrifuge Tätigkeit zu vertreiben“. Derselben Ansicht sind Billet, Simon, Bonne und im allgemeinen die Forscher der französischen Schule. Es geht in der Tat nicht an, als mit der Wirkung der Fixierungsmittel in Verbindung stehend betrachten zu wollen, was sich regelmäßig in allen Fällen darbietet, in denen die lokale Eosinophilie eine gewisse Stärke erreicht, dagegen auch bei gleicher Fixierung da fehlt, wo die spärlichen und wenig entwickelten eosinophilen Zellen sich nicht im Zustande hyperaktiver Funktion befinden. Gegen die verschiedene Ansicht vieler anderer Verfasser ankämpfend, behauptet Bettmann, daß die Zerstreuung der Körnchengebilde in den frischen Blutpräparaten meistens ein künstliches Erzeugnis ist und von dem Ausstrich abhängt, höchstens aber eine vermehrte Zerbrechlichkeit dieser Zellen zu beweisen vermag. In bezug auf die lokale Eosinophilie will ich nun keineswegs in Abrede stellen, daß in dem zitierten Fall nicht wenige Herde vor-

gefunden werden können, in denen die eosinophilen Zellen wirklich zerbrochen und zerstört erscheinen mit undeutlichen Umrissen, sowie daß die vollständig freien Körnchengebilde wirkliche punktierte Felder bilden, in denen die einzelnen Kerne der veränderten und entarteten Zellen zerstreut liegen. Es lassen sich aber auch andere Stellen herausfinden, an denen das Gewebe zwar von einer Überfülle von Körnchen besetzt ist, trotzdem aber die da zu beobachtenden eosinophilen Zellen vollständig unversehrt sind und dazu noch lebhafter als je erscheinen.

Es können dann auch Zellen nachgewiesen werden, deren Körnchen ziemlich stark zerstreut und sowohl voneinander wie auch vom Kerne abstehen, wie wenn sie nach allen Richtungen weggeschleudert worden wären. Bei vielen hat es den Anschein, als ob sie, einem Überreize gehorchend, ihre Körnchengebilde sozusagen, hinausgestoßen hätten und dabei mit einem Male vollständig leer geworden wären. In vielen andern Fällen dagegen scheint der Vorgang sich mit mehr Ruhe abzuspielen. Die Körnchen werden nach und nach hinausbefördert und zeigen sich teils innerhalb, teils außerhalb der Zelle. Kollmann will von der Möglichkeit einer direkten Ausstoßung der Körnchen als solcher durch aktive Zellbewegung absolut nichts wissen. Nach seiner Ansicht geschieht die Ausnutzung der Körnchengebilde von Seiten des Organismus auf dem Wege der Auflösung sowie durch osmotischen Austausch zwischen Zellprotoplasma und Blutplasma. Die Körnchen exosmosieren sich also, nach voraufgegangener Lösung, in dem sie umgebenden Plasma. Auch die von Jolly (1898) und Audibert (1902) beschriebene Zerstreuung der Granulationen ist nach diesem Verfasser weiter nichts als Täuschung, ein Kunsterzeugnis, das den Fixierungsreagentien zu verdanken ist. Es will mir jedoch scheinen, daß, wenn der Autor so energisch dem jeden Wert absprechen will, was ich bei dem hier angeführten Fall und auch in andern, wenn auch etwas weniger deutlich, zu beobachten vermocht habe, sein Vorgehen gleichbedeutend ist mit einem zu absoluten Exklusivismus. Ich möchte hier zur Verbilldlichung dieser Worte die Präparate dieses Uterusepithelioms befügen können, damit alle „de visu“ sich zu überzeugen vermögen, daß die Menge, Lagerung und Verteilung der extrazellulären Körnchen sich keineswegs nach dem Beispiel Semichons erklären lassen (1907), der gesehen haben will, daß je nach dem verwandten Fixierungsmittel die zur Sekretion bestimmten Körnchen des Darmes bei der Biene intra- und extrazellulär zu finden sind. Obgleich ich nun keinen Beweis dafür besitze, will ich doch keineswegs leugnen, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen die eosinophile Zelle sich ihrer Körnchengebilde gradweise und vielleicht auch durch Auflösung entledigt. Was aber sicherlich feststeht, das ist, daß, sobald diese Zellen gereizt und zu einer außergewöhnlichen Tätigkeit angetrieben werden, sie, was aus den gegebenen Beispielen hervorgeht, ihre Granulationen stürmisch auch in Figurenform hinauswerfen können, welch letztere sich dann unverändert im Gewebe zerstreut vorfinden.

In diesem Exemplar fanden sich dann ferner noch des öfters Strecken scheinbar zwar ödematösen, aber noch unversehrten Bindegewebes und Gebärmuttergewebes,

die eine Überfülle von äußerst feinen, vom Eosin deutlich hervorgehobenen Körnchen sehen ließen. Auf diesen Strecken finden sich die eosinophilen Körperchen nicht zu Haufen vereinigt, sondern selten, vereinzelt oder fehlen ganz und gar. Die Sonderlichkeit einer solchen Beobachtung ergibt sich aus der Schwierigkeit, dafür eine zufriedenstellende Erklärung zu finden, denn sie steht in vollem Gegensatz zu dem von mir bisher Gesagten. Man müßte in dieser Hinsicht die Möglichkeit einer extrazellulären Bildung von Körnchen annehmen und so das Dazwischenreten der eosinophilen Zelle für überflüssig oder nicht unentbehrlich halten, wenn man nicht geradezu vermuten will, was ich im Hinblick auf den Thymus getan habe, daß alle eosinophilen Körnchen extrazellulären Ursprungs sind und nach und nach zu endozellulären werden, infolge aktiver und direkter Übernahme von seiten des Zellprotoplasmas. Eine solche Bildungsweise der Körnchengebilde der eosinophilen Elemente muß ich heute, wo meine Studien über dieses Thema weiter vorgeschritten sind, in Übereinstimmung mit Bettmann und der Mehrheit der modernen Hämatologen als unannehmbar zurückweisen. Die eosinophilen Zellen können, wofür die Mehrheit der Fälle zeugt, bestehen, auch ohne daß es einem auch bei der genauesten Prüfung gelingen mag, eines extrazellulären Körnchens habhaft zu werden. Die eosinophilen Zellen gehen stets dem Auftreten der freien Körnchen voraus, was leicht festzustellen ist, wenn die eosinophilen Zellen sich in jener Fülle angesammelt und die Anzeichen der außergewöhnlichen Tätigkeit abgegeben haben, die den eben beschriebenen Fall in dieser Hinsicht zu einem äußerst kennzeichnenden und interessanten haben werden lassen. Die eosinophilen Körnchen sind also immer endozellulären Ursprungs, sie sind ferner das sichtbare und nachweisbare Erzeugnis einer Zelltätigkeit und können unabhängig von der eosinophilen Zelle überhaupt nicht bestehen. Will man daher für die Gegenwart zahlreicher eosinphiler Körnchen in von den eosinophilen Zellen weit abliegenden Gegenden eine Erklärung finden, so muß man sich wohl die Vorstellung machen, daß sie in so großen Mengen an das Gewebe abgegeben werden, daß sie es vollständig durchsetzen, sich darin weithin verbreiten und auch in die kleinsten und entferntesten Zwischenräume eintreten. In diesen Fällen kommt es zu einer Zerstreuung der Körnchen im wahren Sinn des Wortes. Es müßte denn sein, daß man geradezu annehmen wollte, es könne eine jede Bindegewebszelle, demselben Reize gehorchend, der in den eosinophilen Zellen zu einer Überzeugung von Körnchen führt, unter bestimmten günstigen Verhältnissen eosinophile Körnchen hervorbringen und sie dann in die Zwischenzellräume weiterbefördern, was ja immer noch nicht absolut in Abrede gestellt werden kann.

Ein Eingehen auf die mehr oder minder große Möglichkeit dieses Vorgangs würde uns jedoch weit über die mir für die Entwicklung meines Themas gesteckten Grenzen hinausgehen lassen und andererseits ein gründliches, bis in die Einzelheiten eindringendes Studium der Frage benötigen.

In allen Fällen von lokaler Eosinophilie werden fast ohne Ausnahme im Gewebe neben den eosinophilen Zellen eine Fülle zu Haufen vereinigter, eosinophile Granu-

lationen haltender Gebilde wahrgenommen. Diese Gebilde, welche sich durch nichts unterscheiden würden von den Zellen selbst, wenn sie nicht absolut kernlos und nicht etwas kleiner wären, stimmen mit ihnen vollständig überein, was den Reichtum an Körnchen, die Entwicklung dieser und die vielförmige Zackung ihrer Umrisse anbetrifft. Es sind diese Gebilde dieselben, die Pascheff bei den lokalen Eosinophilien des Auges beobachtet und schon im Jahre 1906 unter dem Namen „eosinophile Körperchen“ beschrieben hat.

Diese eosinophilen Körperchen sind, wie Pascheff seinerzeit schon hervorgehoben hat, nur infolge direkter Teilung losgelöste Bruchstücke eines Teils des Protoplasmas der eosinophilen Zellen. Tatsächlich war es mir in vielen Fällen, so in einem Scheidenepitheliom und andern, möglich, eosinophile Zellen mit einer langen keulenförmigen Verlängerung zu beobachten, deren Ende eine an kleinen eosinophilen Körnchen reiche Anschwellung darstellte. Auch Pascheff hat solche mit den Zellen vermittels eines schmäleren, halsartigen Teils verbundene eosinophile Körperchen unter dem Bilde einer Verlängerung beschrieben.

Daß übrigens die Leukozyten während ihrer amöbenartigen Bewegungen Bruchstücke ihres Protoplasmakörpers abgeben können, ist schon vor geraumer Zeit zu unserer Kenntnis gelangt.

Schwarz konnte im Jahre 1866 die Feststellung machen, daß die Kolostrumkörperchen, die zum großen Teil Leukozyten sind, bei ihren Bewegungen ebenfalls bewegliche Teilchen abstoßen können. Eine ähnliche Beobachtung hat Lavdowsky mit den Leukozyten der Eidechse und des Frosches gemacht. Jolly hat 1898, Tatsachen nachgewiesen, die den Gedanken aufkommen lassen, es könnten während ihrer Bewegungen die Leukozyten, was schon 1874 Ranvier in bezug auf die verzweigten granulösen Zellen des Bindegewebes (Klasmatozyten) der Batrachier behauptet hat, Teile ihres Protoplasmas abstoßen. Zur Bestätigung seiner Behauptung bringt dieser Autor noch kürzlich (1909) entsprechende, mit den weißen Blutkörperchen und Lymphkörperchen der Wassermolche angestellte Beobachtungen.

Die beständige Gegenwart von eosinophilen Körperchen in den lokalen Eosinophilien ist demgemäß die Folge und der Ausdruck einer ziemlich gewöhnlichen Erscheinung. Die Beobachtungen der vorgenannten Verfasser bestätigen dann immer mehr den Gedanken Pascheffs, daß nämlich die eosinophilen Körperchen nicht so sehr für Entartungserzeugnisse zu halten sind, als vielmehr für Produkte einer starken Wucherung.

Durch die Auflösung dieser Körperchen werden dann die in ihnen enthaltenen Körnchen frei und verbreiten sich in den Zwischenzellenräumen. Auf diese Weise kommt ein großer Teil der im Gewebe vereinzelt und zerstreut liegenden Körnchen zustande. Ein Beweis dafür sei der Umstand, daß gerade in den mit einer Fülle von extrazellulären Körnchen besetzten Zonen die eosinophilen Körperchen mit mehr oder weniger klaren Umrissen und mehr oder weniger zersprengten Körnchen häufig sind. Außerdem führen die amöboiden Bewegungen, die sich nach den Beobachtungen von Schwarz, Jolly und anderen Autoren auch noch eine Zeitlang nach ihrer Trennung von der Zelle erhalten, unserm Verständnis nahe, wie zuweilen bei den lokalen Eosinophilien die eosinophilen Körperchen auch da

vorgefunden werden können, wo keine Anhäufung granulöser Zellen besteht. Die eosinophilen Körperchen sind eben dahin dank ihrer eigenen aktiven Bewegung gelangt und fahren da fort, ihre Körnchen in großen Mengen nach allen Seiten hin abzugeben.

Die eosinophilen Körnchengebilde sind somit keine festen, unbeweglichen Teile der Zelle, sondern es erzeugt diese die Körnchen und entledigt sich dann ihrer, was vermittels eines osmotischen Verbreitungsvorgangs geschehen kann, wie Kollmann will, durch aktive allmähliche Ausscheidung der Körner als solcher, unter Verlust eines Teils der Zelle selbst in Form von Anhäufungen, oder aber vermittels zentrifugaler Ausschleuderung der Körnchen in die Umgegend, wie die von Audibert beschriebenen Zellfiguren vermuten lassen.

Es ergibt sich hieraus, zu dem Gedanken Ligouzats zurückkehrend, warum ich, darauf eingehend, kurz vorher erwähnt habe, daß für diese Ansicht kein Möglichkeitsbeweis erstehen kann aus einem einfachen morphologischen Kennzeichen, der mehr oder minder großen Anhäufung von Körnchen in der Zelle. Diese Anhäufung ist in der Tat nicht allein auf die mehr oder weniger beträchtliche Erzeugung innerhalb der Zelle zurückzuführen, sondern auch auf die mehr oder minder bedeutende Ausstoßung derselben von seiten der Zelle. Die verschiedene Anzahl von Granulationen, die bei den verschiedenen eosinophilen Zellen, auch unter gleichen Kernverhältnissen, zum Vorschein kommen, ist weiter nichts als das Ergebnis der wechselnden Beziehung in Abhängigkeit von dem Wechsel der zwischen den beiden Faktoren: „Mehr oder minder große Erzeugung, mehr oder minder großer Verbrauch“ bestehenden Verhältnisse.

Aus dem vorstehenden Studium der morphologischen Eigentümlichkeiten des Kerns und der Körnchen der eosinophilen Zellen ergeben sich zwei Tatsachen von ganz wesentlicher Bedeutung:

1. Daß die Teilung des Kerns in Lappen fortschreitend ist und 2. daß die Erzeugung der Körnchen fortgeht. Daraus läßt sich von vornherein ableiten, daß die Zellen mit drei- oder vierlappigem Kern schon eine größere Anzahl Körnchen ausgearbeitet haben müssen als die doppeltgelappten Zellen und viel mehr als die Zellen mit festem Kern, denn eine Zelle hat um so mehr zur Erzeugung von Körnchen beigetragen, je mehr sie sich vom Anfangspunkt ihrer Tätigkeit entfernt hat, was gerade der Grad der erreichten Lappenbildung uns anzeigt. Die Menge der von einer Zelle erzeugten Körnchen steht also in direktem Verhältnis zur Stärke der Kernlappung. Auf diese Weise muß der Gedanke Ligouzats umgestaltet werden, wenn er eine wahrheitsgetreue Grundlage haben soll.

Aus dieser direkten Beziehung zwischen den beiden die Kennzeichnung der eosinophilen Zellen ausmachenden Tatsachen, welch erstere sich aus dem Vergleich dieser ergeben hat, gelangt man nolens volens zur Anschauung, daß die fortschreitende Lappung des Kerns ein Senilitätsanzeichen ist.

Es liegt nicht in meiner Absicht, hier kritisch näher auf die verschiedenartige Umwandlung des Kerns dieser Zellen und die bisher gegebenen Auslegungen ein-

zugehen, denn ein solches Gebahren würde mich die mir gesteckten Grenzen überschreiten lassen. Dagegen glaube ich keineswegs, von dem mir gezeichneten Wege abzugehen, wenn ich, zur Hervorhebung der richtigen Bedeutung, den das Wort „Anzeichen“ hat und meiner Ansicht nach haben soll, in das rein deduktive Gebiet eintretend, etwas ausgreife und da behaupte und beweise, daß ich nicht in die Fußstapfen Löwits, Schwarz', Pappenheims, Arneths und der ganzen Ehrlichschen Schule eintreten kann, denn die Kernlappung ist keine Senilitätsregressionserscheinung und kann auch nicht als solche aufgefaßt werden, und noch weniger als Entartungserscheinung. Noch neuerdings hat Weidenreich ohne weiteres fest behauptet, daß „die ganze Kernumwandlung bis zur Lappung ein Rückbildungsvorgang ist und in diesem Sinne die Leukozyten mit gelapptem Kern morphologisch degenerative Elemente sind“. Können wir nach dem Vorausgeschickten nun wirklich ohne Zögern die bewegliche und tätige eosinophile Zelle, die imstande ist, auch auf einen übermäßigen Reiz mit übermäßiger Tätigkeit und folgender Hypertrophie ihres Protoplasmas zu antworten, noch für ein in Entartung befindliches Element halten? Auf keinen Fall! Können wir dann ferner einen Vorgang entartend nennen, der, wie die Lappung dieser Kerne, durch systematische Teilung und Anlage der inneren Struktur des Kerns zustande kommt und zu einer deutlichen Teilung wenigstens morphologisch und strukturell verschiedener Teile führt? Keineswegs!

Es gibt eosinophile Zellen mit drei- und vierlappigem Kern, die im Hinblick auf den Reichtum an gut entwickelten Körnchen und die vielfache Zackung ihrer Umrisse, was Lebenskräftigkeit und Gedeihen anbetrifft, in keiner Weise die Zellen mit doppeltgelapptem und nicht gelapptem, festem Kern zu beneiden haben, die keineswegs weniger entartet noch lebenskräftiger sind.

Aber welche Bedeutung sollen wir dann den aufeinanderfolgenden Umwandlungen in der Morphologie des Kerns dieser Zellen beilegen? In fast allen der beobachteten Fälle von Histoeosinophilie habe ich es versucht, zahlenmäßige Verhältnisse zwischen den verschieden gelappten Kernen der eosinophilen Zellen aufzustellen. Die in diesem Sinne vorgenommenen Zählungen können uns ganz bemerkenswerte Anhaltspunkte liefern. Die einlappigen eosinophilen Zellen schwanken in den Geweben zwischen 10 und 15 %, in Ausnahmefällen erreichen sie einen höheren Satz. In den Epithelzellen finden sie sich bis zu 40 %. Die Zellen mit doppeltgelapptem Kern betragen im Durchschnitt 60—80 %, die mit dreilappigem Kern 8—10—12 % aller eosinophilen Zellen. Nur ganz gering ist der Prozentsatz der Zellen mit mehr als dreifach gelapptem Kern, denn er überschreitet sehr selten 1 %, meistens bleiben sie unter dem genannten Prozentsatz und fehlen in einigen Fällen ganz und gar. Es könnten nun die für drei- und mehrlappige Zellkerne weit niedriger als für die doppeltgelappten Kerne erhaltenen Zahlen einen nicht unbedeutenden Einwand aufkommen lassen gegen das, was ich in Übereinstimmung mit fast allen Verfassern behauptet habe, daß nämlich die Formen mit 3—4—5 Lappen weiter nichts sind als von der doppeltgelappten

Form herrührende, spätere Entwicklungsformen. Der hohe Prozentsatz, den die doppeltgelappte Form zu verzeichnen hat, besagt nicht nur, daß die erste Lappung des Kerns ziemlich früh und rasch eintritt, sondern ganz besonders, daß die Zweilappung die beständige und am meisten andauernde der Kernanlagen ist. Wenn aber, so langsam auch die späteren Umwandlungen eintreten, jede Zelle mit doppelt gelapptem Kern sie durchmachen muß, so müßte man doch anscheinend logischerweise oft und ganz besonders in den Fällen, in denen die eosinophilen Zellen reichlicher vorhanden sind und wie zu einer größeren Tätigkeit angespornt erscheinen, auch Strecken antreffen, auf denen die perzentuellen Werte, wenn nicht geradezu umgekehrt, so doch zum mindesten gleich sein müßten. In Wirklichkeit aber tritt ein solches Ereignis nur zum Teil ein und in zu begrenztem Maßstabe. Die Zahlen für die dreifachgelappten Kerne erreichen nur hin und wieder höchste Werte, die zahlenmäßig immer noch weit abstehen von der Menge der Elemente mit zweilappigem Kern, während die für vielgelappte Kerne erhaltenen Werte nur ganz ausnahmsweise eine gewisse, ziemlich tiefliegende Grenze überschreiten. Und doch ist der Widerspruch mehr anscheinend als in der Tat bestehend.

In fast allen Geweben, die Sitz einer selbst nur mittelmäßigen Histoeosinophilie sind, fällt es nicht schwer, unter den eosinophilen Zellen, ganz je nach den Fällen, mit schwankender Häufigkeit kleine Ansammlungen von 3—4—5 untereinander mittels eines feinen Filaments verbundener Kernlappen vorzufinden, deren jeder ein eigenes chromatinisches System besitzt und oft auch ein deutliches Kernkörperchen, zuweilen anscheinend bloßliegt, bald aber auch von einem Protoplasmahof umgeben ist, in dem keinerlei Körnungsspur zu erkennen ist. Diese Elemente sind weiter nichts als eosinophile Zellen, die ihre Fähigkeit, Körnchen zu erzeugen, verloren haben und nach Ausstoßung aller ihnen noch im Zytoplasma gebliebenen Körnchen wie untätige, gleichgültige, erschöpfte, zu jeder weiteren Lappung und Körnchenhervorbringung im Zelleibprotoplasma unfähige Körper geblieben sind und als Zeichen ihres ursprünglichen wirklichen Wesens nur noch die typische Kernanlage beibehalten haben. Nachdem diese Elemente dann so ihr Unterscheidungsmerkmal verloren hatten und somit nicht mehr als eosinophile Zellen zu erkennen waren, wurden sie natürlich bei den Zählungen übersprungen und gaben so Veranlassung zu der Verschiedenheit der erhaltenen Zahlen, die demnach, da sie mehr scheinbar als tatsächlich ist, nicht gegen die Herkunft der mehrgelappten Kerne durch allmäßliche Umwandlung von den zahlenmäßig minder gelappten ins Feld geführt werden kann. Da nun gerade die Zahl der Zellen, die auf diese Weise der Untätigkeit verfallen, um so größer ist, je größer die Zahl der Kernlappen ist, so kommt der sich aus den Zählungen ergebende Wert der Zahlen in ein umgekehrtes Verhältnis zu stehen zum Grad der Kernlappung, während im Gegenteil in den Geweben kernlose Elemente bedeutend häufiger neben den 4—5 lappigen als neben den dreilappigen Kernen angetroffen werden. Es ist somit die Erzeugung der Körnchen von seiten einer jeden Zelle beschränkt, ebenso hat auch die Lappung des Kerns ihre Grenze. Diese Schranken werden zwar

ganz je nach den Zellen mehr oder weniger spät erreicht, aber immer zur gleichen Zeit. Gerade so wie, wie bereits erwähnt, das erste Anzeichen von Kernlappung auf das Erscheinen der Körnchen im Zellkörper folgt, wird nach dem Aufhören der Körnchenerzeugung der Kern zu jeder weiteren Teilung seiner Masse unfähig. Die Kernlappung gewinnt so eine ganz besondere Bedeutung, insofern als sie nicht den Wert einer nur zufällig die Vervielfältigung der Körnchen begleitenden Erscheinung erwirbt, sondern sich als ein ziemlich verwickelter Vorgang herausstellt, der mit besagter Vermehrung, ihren Beginn, ihre Dauer und ihr Ende teilend, in innigster Verbindung steht. Beide Erscheinungen verlaufen immer parallel zueinander und sogar in gegenseitiger Abhängigkeit. Die beiden Erscheinungen lassen sich nicht voneinander trennen. Dieselben Umstände, die, auf diese Elemente einwirkend, eine Beschleunigung oder Verlangsamung in der Körnchenerzeugung bewirken, beeinflussen ebenfalls den Kern, indem sie die weitere Lappung entweder beschleunigen, verzögern oder ganz zum Aufhören bringen. Die Ursache, die zu den späteren unvollständigen Amitosen und demzufolge zur fortschreitenden Lappung des Zellkerns der eosinophilen Zellen führt, entgeht uns vollständig. Folglich entgeht uns dann ebenso, welches wirklich die innere Beziehung ist zwischen den beiden untrennbar miteinander verbundenen Erscheinungen. Höchstens kann da die ganz hypothetische, schon bei anderer Gelegenheit vorgebrachte Erklärung in Erwägung gebracht werden, die von Galleotti im *Trattato di Patologia generale* von Lustig zitiert worden ist, daß nämlich die Zerstückelung des Kerns insofern einem wirklichen Bedürfnis der Zelle entspricht, als diese die Oberfläche des Kerns zu vermehren sucht, um so den Stoffwechsel einfluß zu erweitern und zu verstärken, den die Kerne auf das Zellprotoplasma ausüben. Diese Vermutung fände im Hinblick auf die eosinophilen Zellen eine Stütze in der Lebensfähigkeit und Tätigkeit, die diese Zellen als Ausdruck eines ziemlich lebhaften Stoffwechsels aufweisen. Wäre dem aber auch wirklich so, so wäre das doch noch nicht alles. Welches nun auch immer die uns unbekannte Art und Weise sein mag, auf welche die innigste Beziehung zwischen den beiden Erscheinungen in Tätigkeit tritt, so ist auf jeden Fall die Kernlappung der Ausdruck, eine Folge der Tätigkeit der eosinophilen Zellen und kann in Anbetracht der vorstehend nachgewiesenen direkten Beziehung zwischen der Menge der von einer Zelle erzeugten Körnchen und der Stärke der Kernlappung höchstens anzeigen, innerhalb welcher Grenzen die eosinophile Zelle von diesem Funktionsvermögen, das sie ebenso besitzt wie jede andere Zelle, bei ihrem Entstehen Gebrauch gemacht, und mit der ansteigenden und fortwährenden Betätigung ihrer Funktion nach und nach verbraucht, oder besser, erschöpft hat. Die eosinophile Zelle mit dreifach gelapptem Kern birgt in sich einen geringeren Tätigkeitskraftvorrat und ist der Erschöpfung näher als die Zelle mit zweifach gelapptem Kern. Es muß diese letztere, da sie die direktste Folge der Körnchenvermehrung und überdies auch die beständigste und persistenterste der Kernanlagen ist, sowohl vom anatomischen wie auch vom funktionellen Standpunkt aus der höchsten

Entwicklung der eosinophilen Zellen entsprechen. Mit der doppelten Lappung des Kerns erreicht die eosinophile Zelle das höchste Maß ihrer funktionellen Tätigkeit.

Damit ist also ausgedrückt, wie die Kernlappung, welche genau wie die Körnchen die funktionelle Tätigkeit dieser Zellen zum Ausdruck bringen, für ein Senilitätsanzeichen und nicht für eine Senilitätserscheinung gehalten werden kann, nämlich im rein biologischen Sinne dieses Worts unter Ausschaltung des Gedankens an Rückbildung und Entartung, während es von den vorgenannten Verfassern gerade mit Einschluß dieser Begriffe gebraucht und gedeutet wird.

Die eosinophilen Zellen sind daher durchaus keine entarteten Zellen, sondern es verfolgt jede derselben, dem allgemeinen biologischen Gesetz gehorchein, ihre eigene Lebensparabel und entwickelt dabei ihre eigene Tätigkeit immer, wann und wo sie zur Notwendigkeit wird.

Da also die Körnchen, ein deutlicher und sichtbarer Ausdruck der funktionellen Tätigkeit der eosinophilen Zellen, nichts weiter sind als ein Arbeitszeugnis dieser Zellen, dessen Los es ist, entweder in Figurenform oder nach vorhergegangener Auflösung den Protoplasmakörper zu verlassen, so muß man der eosinophilen Zelle wirklich den Wert einer einzelligen Drüse beilegen, wie dies zuerst Ehrlich und dann Audibert, Schwarz u. a. neuerdings getan haben, und in der Zunahme der Körnungen, in dem vermehrten Protoplasma, in der Gegenwart im Gewebe freiliegender zahlreicher  $\alpha$ -Granulationen, in der Fülle der eosinophilen Körperchen, wie solche sich bei verschiedenen Histoeosinophilien wahrnehmen läßt, ebenso viele sichere Anzeichen einer funktionellen Absonderungstätigkeit der eosinophilen Zellen erblicken, und zwar denselben in ihrer Stärke erhöhten Umständen zufolge, die zu ihrer Ansammlung innerhalb der Gewebe führen, die lokale Eosinophilie erzeugen.

Aus den von mir unternommenen Untersuchungen über die Verteilung der eosinophilen Zellen innerhalb der Gewebe geht demgemäß hervor, daß erstere sich als Element des Reaktionsbindegewebes mit Vorliebe da anhäufen, wo die Einwanderung kleiner lymphoider Zellen am stärksten und lebhaftesten ist. Nun behauptet Pascheff (1906), sich auf die Feststellung eosinophiler einkerniger Elemente lymphozytären Aussehens in den Keimzentren des Trachoms stützend, daß man bei aufmerksamer Beobachtung aller Lymphzellen den Eindruck gewinnt, daß da eine Eosinophilisation der autochthonen Lymphzellen vor sich gehe, wobei diese sich einer amyeloiden oder direkten Entwicklung zufolge, wie solche schon früher von Dominici angegeben worden ist, in eosinophile verwandeln sollen. Tatsächlich hat dieser Verfasser schon im Jahre 1898 uns bekundet, daß bei den Sarkomen und der Mykosis fugoides Zellen vom typischen Aussehen der Lymphzellen, das Myelozytenstadium überspringend, sich zu körnigen, mehrzelligen Elementen verwandeln können. Diese direkte Entwicklung ist später durch die entsprechenden Beobachtungen Widals und Faure-Beaulieus bei einigen Brustfellentzündungen, Griffons und Abramis beim Pemphigus, Mesnils und

Harviers mit der Flüssigkeit der Hirnhäute bestätigt worden. Sébrazès, M. Léger, und A. Léger behaupten in einem Fall von *Clonorchis sinensis*, bei dem die Schleimhaut der die Parasiten enthaltenden Gallengänge von eosinophilen Zellen stark infiltriert war, ohne weiteres, daß die dunkelgefärbten einen einzigen Kern enthaltenden eosinophilen Zellen sich großenteils auf Kosten der in Wucherung befindlichen Lymphbindegewebzellen differenzieren. Ferner konnten Chauffard und Boidin, Boidin und Fliessinger sowohl in der Wand wie auch in der Flüssigkeit der Hydatidenzysten alle zwischen der gewöhnlichen Lymphzelle und der vielkernigen Zelle mit  $\alpha$ -Körnern liegenden Zwischenformen beobachten.

Halten wir uns also an die Beobachtungen und Behauptungen dieser Verfasser, so dürfen wir in dem beständigen Nebeneinanderliegen der lymphoiden und der eosinophilen Zellen, das sich bei den lokalen Eosinophilien leicht nachweisen läßt, kein zufälliges Zusammentreffen erblicken, sondern müssen es für eine sich aus der engen, zwischen beiden Elementen bestehenden Verwandtschaft ergebende Notwendigkeit halten. Wie ich bereits erwähnt habe, lassen sich unter den Zellen mit einfach gelapptem Kern auch einige andere finden, die angesichts der runden Form des Kerns, der Spärlichkeit des Protoplasmas, ihres allgemeinen Aussehens, der Färbbarkeit und der Struktur des Kerns uns leicht dazu verleiten könnten, sie irrtümlicherweise für lymphoide, mit den um sie herumliegenden vollständig gleichartige Elemente zu halten, wenn es uns nicht gelänge, in ihrem Protoplasma einige seltene, zuweilen deutlich hervortretende, vom Eosin klar und stark gefärbte Körnchen zu erkennen. Solche Formen habe ich unter den lymphoiden Zellen bei einer erhärtenden Entzündung der Brustdrüse, bei einer Lymphdrüsengeschwulst des Halses und bei fast allen Krebsgeschwülsten gefunden, die von Gewebeeosinophilie begleitet waren. Es steht ganz außer Zweifel, daß diese Formen ihres häufigen Vorkommens und aller ihrer Besonderheiten wegen, die sie in ihrer Form und im ganzen genommen den lymphoiden Zellen nahebringen und sie bemerkenswert werden lassen, nicht bedeutungslos bleiben können. Prüft man dann die eosinophilen Zellen, die sich in großer Fülle bei einem Sarkom des Halses haben wahrnehmen lassen, aufmerksam am Mikroskop, so kann man, nach den von mir gegebenen Aufzeichnungen folgendes beobachten:

Es werden zuweilen, besonders zahlreich um einige Gefäße herum, Zellen mit rundem oder leicht ovalem Kern, ansehnlichem, rundem, wohl abgegrenztem, dunkelvioletten gefärbtem Kern wahrgenommen. Aus der Gestaltung des Kerns und der mehr oder weniger stark hervortretenden Basophilie des Protoplasmas lassen sich in ihnen leicht große lymphoide Zellen erkennen. Es kann nun in mehreren Teilen des Zytoplasmas einiger dieser Zellen nicht selten eine äußerst feine eosinophile Körnung beobachtet werden, die als solche kaum erkennbar ist und dem summarisch prüfenden Beobachter wie ein mehr oder weniger umschriebener und mehr oder minder homogener Fleck vorkommt.

Alle diese Tatsachen wiederholen uns zur Genüge, daß sowohl aus den kleinen wie auch aus den großen lymphoiden Zellen durch endozelluläre Körnchenbildung direkt eosinophile Zellen entstehen können. Wie bereits bei den entsprechenden,

von mir beim Studium der eosinophilen Zellen des Thymus gegebenen und beschriebenen Beispielen, stehen wir auch in diesen Fällen vor der in ihrem Anfangsstadium befindlichen eosinophilen Zelle. Nehmen wir die zwei oder drei Körnchen weg, die uns erlauben angesichts eines solchen Elements von einer eosinophilen Zelle zu sprechen, so bleibt uns die lymphoide Zelle: Der Schritt ist wahrhaft kurz! Die lymphoide Zelle, die typische Zelle der Reaktionsherde, ist der Ausgangspunkt, das Element, das in gewissen Augenblicken und unter bestimmten Verhältnissen die Fähigkeit erwirbt, eosinophile Körnchen auszuarbeiten, sich in eine eosinophile Zelle umwandelt und als solche in weiterer Entwicklung zu vielkernigen eosinophilen Formen, laut dem vorher gegebenen Schema, führt.

Was die Anziehung der vielkernigen Leukozyten herbeiführt und das Knochenmark zu einer Überbildung derselben drängt, das ist die außerordentliche chemotaktische Empfindlichkeit der vielkernigen Leukozyten für spezifische chemische Substanzen. Mit diesen Worten, die den Grundbegriff der Ehrlichschen Lehre in sich schließen, erklärt Nägeli den Ursprung der eosinophilen Leukozyten der Gewebe, was ihm umso leichter fällt, als Opie neben den eosinophilen Leukozyten des Bluts eine große Anzahl Kernteilungsfiguren in den oxyphilen Elementen des Knochenmarks wahrzunehmen vermochte. Die Anschauung Nägelis teilen auch Einhorn, Levaditi, Prschewosny, Minelli, Audibert, und ganz kürzlich noch Walter Fischer, nach dessen Ansicht die in den Geweben angehäuften eosinophilen Zellen durch Vermittlung der Blutbahn aus dem Knochenmark herstammen und ihre Anziehung der chemotaktischen Wirkung bestimmter chemischer Substanzen verdanken. Wäre aber die lokale Eosinophilie wirklich die einfache Folge eines Durchwanderungsvorgangs, so müßte der Durchzug der eosinophilen Zellen durch die Gefäßwand bei der, wenn auch nur ganz geringen, Widerstandsfähigkeit dieser im Vergleich zu der freien Gefäßlichtung einen, wenn auch kaum merkbaren, Zeitverlust verursachen und jenseits des Hindernisses zu einer Anhäufung führen. Dagegen ist nicht nachgewiesen worden, daß diese Anhäufung zustande kommt. Es lassen sich zwar in den Gefäßen eosinophile Zellen vorfinden, doch sind diese auch in den Fällen, in denen die Gewebeeosinophilie eine ganz bedeutende Stärke erreicht hat, vereinzelt und zersprengt. Das große Mißverhältnis ist der beste Beweis dafür. Andererseits kann nur in diesen letzten Fällen beobachtet werden, wie die eosinophilen Zellen als Elemente der Adventitia zuweilen das eine oder andere Gefäßlumen wie eine dichte, eosinophile Hülse umgeben, innerhalb der neben einer Unzahl von roten Blutkörperchen nur selten eosinophile Leukozyten angetroffen werden. Könnten nun diese Anhäufungen diesseits des Hindernisses nicht die Vermutung Chauffards und seiner Schüler beweisen und annehmbar erscheinen lassen, daß nämlich die in vielen Fällen neben der lokalen Eosinophilie einhergehende Bluteosinophilie zum großen Teil eine Folge des Übergangs der eosinophilen Zellen ins Blut darstellt, und zwar der eosinophilen Zellen, die in dem Gewebe erzeugt worden sind, in dem die Histoeosinophilie eingetreten ist? Bei der großen Mehrheit der von mir beobachteten Fälle jedoch

konnten im Vergleich zu den Herden mit kleinzelliger Infiltration, die den einen Lieblingssitz der eosinophilen Zellen bilden, die Gefäße der spärlichen Anzahl von Zellen wegen, die sich um sie herum oder in ihnen vorgefunden haben, vollständig außer acht gelassen werden.

Angesichts des durch die eben auseinandergesetzten Tatsachen bewiesenen Standes der Dinge muß der Ehrlichsche, aus den von Nägeli gegebenen Worten hervorgehende Lehrsatz dahin abgeändert werden, daß gerade die außerordentliche Empfindlichkeit der lymphoiden Zellen für bestimmte spezifische chemische Substanzen sie dazu drängt und antreibt, die eigentümlichen Körnchen hervorzurufen, und sie immer dann und da in eosinophile Zellen verwandelt, wo und wann sie der Einwirkung solcher Stoffe unterstehen.

Mit auch nur oberflächlichen und annähernden vergleichenden Untersuchungen fällt es in der Tat leicht, das umgekehrte, je nach der Stärke der Eosinophilie zwischen den eosinophilen Zellen und den lymphoiden Zellen bestehende Mengenverhältnis zu beurteilen. Je zahlreicher die eosinophilen Zellen in den Infiltrationsherden sind, desto mehr lichten sich die lymphoiden Zellen und umgekehrt. Bei dem Uterusepitheliom und dem Anusepitheliom, die beide schon verschiedene Male als Beispiel einer starken Histoeosinophilie herangezogen worden sind, fehlten die lymphoiden Zellen fast vollständig. Diese Fälle sind keineswegs dazu angetan, den der Ehrlichschen Theorie entgegengestellten Begriff zu schwächen, sondern sagen uns geradezu, daß, sobald die Einwirkung jener bestimmten und noch nicht bekannten Substanzen hinreichend stark und verbreitet ist, alle oder fast alle lymphoiden Zellen des Reaktionsbindegewebes, infolge der außergewöhnlichen Empfindlichkeit, die sie den Substanzen gegenüber besitzen, sich fast massenhaft in eosinophile Zellen verwandeln. Ebensowenig kann man behaupten, daß in den von mir gegebenen Behauptungen ein Widerspruch liege, insofern als zwar nicht gelehnt werden kann, daß die eosinophilen Zellen sich immer da angehäuft finden, wo die Kleinzelleneinwanderung am dichtesten ist, andererseits aber, da die eosinophilen Zellen das unmittelbare Ergebnis der Umwandlung der lymphoiden Zellen sind, das gegenseitige Mißverhältnis eine ganz natürliche, leicht erklärlche Sache ist.

Als Anhänger des Schmidtschen Gedankens sehe ich mich so auf Grund meiner Beobachtungen über die Verteilung der eosinophilen Zellen bei den Eosinophilien der Gewebe und über ihre typischsten und hervorspringendsten morphologischen Kennzeichen gezwungen, den Grundsatz von der Autochthonie der lokalen Eosinophilie anzunehmen und gleichzeitig das Knochenmark höchstens als einen sekundären Bildungsort zu betrachten, der den Herden untergeordnet ist, in denen die Eosinophilie stattfindet. Andererseits aber kann ich Schmidt und allen denen, die sich ihm angeschlossen haben — Klein, Weidenreich, Stschastnyi, Goldzieher usw. — keineswegs beipflichten in bezug auf das, was sie über die Entstehungsweise und die Bedeutung dieser Zellen, oder besser noch, ihrer Körnchen vorbringen. Denn es sind diese nicht das Resultat einer Phagozytose,

sondern, wie das Ehrlich, Audibert, Schwarz, Marchand u. a. hervorgehoben haben, das Ergebnis einer besonderen Absonderungstätigkeit, welche die lymphoide Zelle erwirbt und immer dann und da in Bewegung setzt, wo und wann diese Tätigkeit notwendig geworden ist durch die Einwirkung jener bestimmten chemischen Substanzen, deren Bestehen uns zwar nicht näher bekannt ist, aber doch angenommen werden kann.

### C) Besondere Eigenschaften und Tätigkeit der eosinophilen Körnchen.

Als seinerzeit Arnold im Knochenmark des Kaninchens und des Meerschweinchens das Vorhandensein von Markzellen nachgewiesen hatte, in deren Zellkörperprotoplasma sich gleichzeitig eosinophile und basophile Körnchen aufzufinden ließen, entstand die Frage, ob nicht etwa die Granulationen der Mastzellen das Vorstadium der  $\alpha$ -Körnchen seien oder, mit andern Worten ausgedrückt, die eosinophilen Zellen nicht für die direkten Abkömmlinge der Mastzellen zu halten seien.

Nach erfolgter Nachprüfung der Beobachtung Arnolds widersetzt sich Ehrlich einer solchen Möglichkeit und erklärt, unter Aufrechterhaltung des Grundsatzes von der spezifischen Beschaffenheit der Leukozytengranulationen, die spärlichen basophilen Körnungen solcher Mastzellen vom Standpunkte ihres Wesens und ihrer Bedeutung aus als von den Mastzellenkörnchen ganz verschiedene Gebilde. Sie sollen einfach unreife  $\alpha$ -Körnchen sein. Mit andern Worten sollen die von Arnold beschriebenen Markzellen beweisen, daß das eosinophile Körnchen bei seiner Entstehung ein vollständig basophiles Jugendstadium durchmacht, dabei aber immer wohl verschieden bleibt von dem basophilen Körnchen der Mastzelle. Dieselbe Ansicht vertritt auch Pappenheim, der darauf hinweist, daß die von Arnold in den eosinophilen Markzellen beschriebenen basophilen Körnungen zum Unterschied von den basophilen Granulationen der Mastzellen vollständig ametachromatisch sind.

Kollmann führt die von Bettmann in den serösen Flüssigkeiten der durch blasenziehende Mittel erzeugten Blasen sowie von Drewina in den körnigen Zellen in der Niere und den lymphoiden Anhäufungen des Kopfknorpels des Störs beobachteten heterochromatischen Körnchen an, wo sich Elemente vorfinden, die zu gleicher Zeit azidophile und basophile Körnchen enthalten, und wird an der Hand der von ihm in den körnigen Zellen der Schalentiere festgestellten Tatsachen zum Verteidiger der von Ehrlich gegebenen Ansicht.

Die Körnungen dieser Tiere sollen im Laufe ihrer Entwicklung eine evolutive Umwandlung durchmachen und sich dieser zufolge aus basophilen in azidophile verwandeln. Dieser Verfasser geht sogar noch weiter. Er kommt nämlich auf Grund der Beobachtung, daß die neutrophilen Elemente des durch die Hitze fixierten Blutes von Menschen und von der Katze sich nicht nur mit dem Triazidfarbstoff violett färben, sondern auch leicht alle saueren Farben annehmen (Säurefuchsin, Eosin, Indulin, Aurantia u. a.), zu dem Schlusse, daß ihm die Annahme berechtigt erscheint, nach der die behaupteten neutrophilen Körnungen leicht azidophile sind, deren Azidophilie dann bei der weiteren Entwicklung zunimmt. Auf diese Weise bleibe festgestellt, daß in der Azidophilie der Körnchen Abstufungen bestehen, denen die verschiedenen chromatischen Eigenschaften, durch die sich die Körnchen der verschiedenen Leukozyten voneinander unterscheiden, in ganz besonderer Weise zuzuschreiben sind.

Bringen wir diese Behauptungen mit den kurz vorher gegebenen zusammen, so müßte sich uns daraus ein vollständiger Entwicklungszyklus für die chromatische Eigentümlichkeit der Körnchen der Leukozytenzellen ergeben, der durch

unzählige Abstufungen hindurch von dem einen Ende, der Basophilie, bis zu dem andern, der deutlich ausgesprochenen Eosinophilie, führt. Die neutrophilen Körnchen entsprechen demnach nur einem Zwischenstadium der Amphophilie oder Hypoeosinophilie, um so mehr als Ehrlich mit einer Mischung von Methylenblau und Eosin hat feststellen können, daß die Körnungen der großen einkernigen Elemente des Marks vom Meerschweinchen in ihrer fortschreitenden Entwicklung von amphophilen zu azidophilen Zellen werden und dabei nacheinander eine violette, rötliche und lebhaft rote Farbe annehmen. Weiterhin beständen nach Arnold in der Protoplasmamasse der neutrophilen Elemente azidophile Körnchen. Ich habe bei einer großen Anzahl von Gewebeschnitten mit einer Fülle von eosinophilen Zellen die gemischte May-Grünwald-Giemsasche Färbung nach der Vorschrift Pappenheims<sup>1)</sup> angewandt. Bei einem solchen Vorgehen treten die blauen Körnungen der Mastzellen sowie die roten Körnchen der eosinophilen Zellen deutlich hervor. Bei den so gefärbten Präparaten habe ich aber auch nicht die entfernteste Beziehung zwischen der einen und der andern Zellenart, zwischen der einen und andern Körnung festzustellen vermocht. Andererseits fallen die Mastzellen im Vergleich zu den eosinophilen Zellen auch nur sehr wenig ins Gewicht, da sie doch nur spärlich und selten in den Geweben vorgefunden werden können. Bei den Fällen, die ich bereits als Sitz einer hochgradigen Histoeosinophilie angeführt habe, fehlen sie sogar fast vollständig, und wenn sie vorhanden sind, können ihre Körnchen alle ohne Ausnahme leicht von den Körnchen der eosinophilen Zellen unterschieden werden. Ziehe ich dann schließlich noch jene selben Figuren in Betracht, die mich berechtigt haben, die eosinophilen Zellen als verwandelte lymphoide Elemente hinzustellen, so kann ich ohne Zögern behaupten, daß wenigstens in den histoiden eosinophilen Zellen die als solche entstandenen eosinophilen Körnchen in jeder beliebigen Zeit ihrer Entwicklung wirklich spezifisch sind für die eosinophilen Zellen, denn in den vielen von mir untersuchten eosinophilen Zellen habe ich niemals heterochromatische Granulationen zu beobachten vermocht, eine Bezeichnung, mit der Levaditi diejenigen Körnungen belegt, die sich in einem Leukozytenprotoplasma von denjenigen unterscheiden, denen sie zeitweise ihrer chromatischen Eigenschaften wegen beigemischt sind.

Nach Untersuchung zahlreicher mit Hämalaun und Eosin gefärbter Schnitte einer langen Reihe verschiedener Fälle von Histoeosinophilie verschiedenen Grades muß man jedoch zugeben, daß in der Tat nicht nur in verschiedenen Fällen und Schnitten sondern sogar in demselben Fall und demselben Präparat ganz je nach der geprüften Stelle sogar bedeutende Unterschiede bestehen. Sowohl bei dem

---

<sup>1)</sup> May-Grünwaldsche Flüssigkeit und destilliertes Wasser (1 : 4) 20 Minuten im Brutofen. — Giemsasche Flüssigkeit und destilliertes Wasser (15 Tropfen auf 10 ccm destillierten Wassers) 40 Minuten im Brutofen — Waschung in destilliertem Wasser, Essigsäure (5 Tropfen auf 50 ccm destillierten Wassers) — Waschung in destilliertem Wasser, Trocknung mit Filterpapier — Zweifache Passage in einer Mischung von reinstem Azeton und absolutem Alkohol zu gleichen Teilen — Xylol, Balsam.

Anusepitheliom wie auch bei dem Uterusepitheliom, die beide schon zur Sprache gelangt sind, treten die eosinophilen Zellen, besonders in der Nähe der krebsigen Elemente und an den Stellen, an denen die Reaktion des Bindegewebes am lebhaftesten ist, nicht nur ihrer größeren Fülle, der stärkeren Entwicklung ihres Protoplasmas und der bedeutenden Fülle und Größe der Körnchen wegen, sondern ganz besonders der Lebhaftigkeit und Reinheit der bei ihnen eingetretenen Glanzrotfärbung wegen sehr schön in Erscheinung. Es bleibt damit gleichzeitig auch gesagt, daß in der großen Mehrheit der Fälle und besonders bei den mittelmäßigen Histoeosinophilien die eosinophilen Zellen ihrer dunkleren, weniger lebhaften, sozusagen matteren roten Farbe wegen auch unter vollständig gleichen technischen Verhältnissen sich weniger deutlich und glänzend vom Boden des Präparats abheben. Bei dem eben erst noch erwähnten Uterusepitheliom und auch bei verschiedenen andern Exemplaren, noch besser aber als in allen andern Fällen fanden sich bei einem Adenokarzinom des Anus neben einer bedeutenden Menge von Zellen, deren gut gefärbte Körnchen die höchsten Grade von Eosinophilie aufwiesen, auch viele andere, deren Körner von einer ziemlich reduzierten Eosinophilie Zeugnis ablegten, von einer Hypoeosinophilie, die in vielen Zellen sich bis zur vollständigen Aneosinophilie gesteigert hatte. Die Körnchen solcher Elemente erscheinen dann hell, glänzend, lichtbrechend und weisen höchstens eine kaum wahrnehmbare, leichte, äußerst blaß-strohgelbe eigene Farbe auf. Es bleibt ausgeschlossen, daß solche Figuren, die in den mit Hämalaun und Eosin, oder mit der Giemsaschen Mischung und der schon bei den Thymuszellen angewandten Technik gefärbten Präparaten leichter zu erkennen sind als mit der gemischten Methode von May-Grünwald-Giemsa nach der Vorschrift Pappenheims, einem künstlichen Mangel an Färbung entspringen, denn es lassen sich solche Zellen mit farblosen, besonders an den morphologischen Kennzeichen des Kerns und der Körnchen zu erkennenden Zellen oft neben Elementen mit von Eosin lebhaft gefärbten Körnchen vorfinden. Außerdem aber, und das ist unzweifelhaft mehr beweisend und auch sonderbarer; lassen sich in vielen Zellen; in verschieden starker Mischung, Körnchen erkennen, die alle verschiedenen Grade von Affinität für Eosin aufweisen, die von der Hypereosinophilie bis zur vollständigen Aneosinophilie geht. In diesen Zellen können tatsächlich neben lebhaft rot gefärbten Zellen rosarote und farblose Körnchen wahrgenommen werden. Bei vielen Elementen haben dann zumeist die mehr der Peripherie zu gelegenen Körnchen das Eosin angenommen, während die in der Nähe des Kerns gelegenen gelblich und farblos sind.

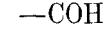
Diese in einer großen Reihe verschiedener Fälle von Histoeosinophilie verschiedenen Grades deutlich nachweisbaren Tatsachen zwingen uns zur Annahme, daß in der Färbbarkeit der eosinophilen Körnchen wirklich Unterschiede bestehen, die es nicht erlauben die Eosinophilie als eine feste, unveränderliche Eigentümlichkeit der eosinophilen Körnchen aufzufassen. Die da möglichen ausgedehnten Schwankungen gehen nicht die Qualität derselben, sondern ihre Intensität an, deren Grenzen auf der einen Seite die vollständige Aneosinophilie und auf der

andern Seite die lebhafte, deutliche, glänzende Rottfärbung der mit stärkster reinster Eosinophilie ausgestatteten Körnchen bilden. Wie aus dem Gesagten hervorzugehen scheint, stehen auch diese Schwankungen unter der regulierenden Einwirkung derselben Umstände, von denen auch die Histoeosinophilie und ihre mehr oder weniger große Entität abhängt.

Die noch zu sehr in den Kinderschuhen steckende Mikrochemie hat uns bis heute selbst noch keine vollständige chemische Analyse der Körnchen der in Frage stehenden Zellen zu liefern vermocht und uns ebensowenig die Natur des Stoffes oder der Stoffe enthüllt, die als Bestandteile des komplizierten chemischen Gebäudes der Körnchen ihnen die Fähigkeit verleihen, eosinophil zu sein. Ehrlich, der bekannte Gründer der chemischen Theorie der Färbungen, hat das Vorhandensein einer basischen Gruppe in diesen Körnchen zugegeben, die, sich chemisch mit den saueren Anilinfarben verbindend, diese fixiert und bis zur vollständigen Sättigung der eigenen chemischen Affinitäten festhält.

Wie sehr nun aber auch eine solche Vorstellung uns eine zufriedenstellende Erklärung der Erscheinung zu geben vermag, so erzeugt sie in Wirklichkeit doch weiter nichts als eine Verschiebung der Frage, denn es bleibt ja dann noch immer erst festzustellen, welches diese basische Gruppe ist oder, besser gesagt, welchem Stoffe die Reaktion im Grunde zuzuschreiben ist. Einige Verfasser wie: Hoyer, Wyssozki, Hayem, Klein, Weidenreich, Pouchet, Stschastnyi halten die eosinophilen Körnchen angesichts ihrer gleichen Färbung, wie solche beim Hämoglobin und seinen Derivaten eintritt, für weiter nichts als Bruchstücke von roten Blutkörperchen, welche in die sie tragenden Zellen eingeschlossen sind, um so mehr als Przewosky, Löwit, Freiberg, Barker, Sacharow, Bogdanow u. a. in den Körnchen die Eisenreaktion erhalten haben. Weit davon entfernt, ein sicheres Urteil abgeben zu wollen, was mir auch dadurch erschwert würde, daß ich nicht in allen von mir beobachteten Fällen von Histoeosinophilie systematisch die Berliner-Blau-Reaktion angewandt habe, kann ich nur sagen, daß es mir weder bei den eosinophilen Zellen des Thymus noch bei denen einiger meiner angeführten Fälle möglich war, zu einer Eisenreaktion zu gelangen, was natürlich noch nicht besagen will, daß die eosinophilen Körnchen einen solchen Körper wirklich nicht besitzen, auch deshalb schon, weil er, wie genannte Verfasser vermuten, an das Albumin und Nuklein gebunden, durch die Berliner-Blau-Reaktion nicht nachgewiesen werden kann, da im allgemeinen die organischen Bestandteile des Eisens für eine solche Probe nicht empfindlich sind. Es haben denn auch Weis, Löwit, Weit, Sjawcillo u. a. in diesen Körnchen die Gegenwart des Albumins mittels der Xantoproteinreaktion festgestellt. Andererseits bemerkt Audibert nicht mit Unrecht, daß der positive Ausfall der Berliner-Blau-Reaktion noch kein unanfechtbarer Beweis für die Hämoglobinnatur der Körnchen ist, sondern uns einfach dargetut, daß das Eisen, wie in unzähligen andern Substanzen, an ihrem Zustandekommen beteiligt sein kann, ohne daß sie jedoch deswegen als Hämoglobin angesprochen zu werden brauchen.

Loele hat bei den eosinophilen Körnchen die Diazoreaktion angewandt und außerdem beobachtet, daß wäßrigen Lösungen von Benzidin mit Beisatz von Spuren von reinem  $H_2O_2$ , ohne Alkalien die  $\alpha$ -Körnchen blau färben, sowie daß, wie das Benzidin, auch andere Amido- oder Aminophenole einwirken, z. B. das  $\alpha$ -Naphtylamin. Loele vermutet deshalb, daß in den  $\alpha$ -Körnchen die Gruppe



$= \text{N} \begin{cases} \text{H} \\ \text{H} \end{cases}$  bestehe, die gleichzeitig die Eigenschaft einer Aldehydbase, wie auch

Weis schon behauptet hat, und die einer Amido- und Ammoniakbase besitze. Loele sagt uns aber nicht, ob gerade diese basische Gruppe bei der Reaktion mit Eosin die eosinophilen Körnchen stellt.

In den von Stückchen eines eosinophilen Zellen in Fülle bergenden tuberkulösen Lymphoms des Halses herührenden Schnitten, welche mit der Marchischen Osmiumbichrommischung fixiert worden waren, zeigten sich, in Widerspruch mit dem, was Audibert bei den eosinophilen Elementen des Bluts hat feststellen können, in vielen eosinophilen Zellen die Körnchen ohne die sie auszeichnende Lichtbrechung leicht gebräunt, überdies waren in fast allen Zellen einige größere Körnchen durch die Osmiumsäure vollständig geschwärzt. Ganz ebenso sah ich die Osmiumsäure auf die Körnchen der eosinophilen Zellen der fötalen Thymen einwirken, die mit Flemmingscher Flüssigkeit fixiert worden waren. Sie waren in Wirklichkeit die einzigen Zellen, die unter der Einwirkung dieser Säure außer den kleinen kaum gebräunten Körnchen in verschiedener Zahl einige grobe vollständig schwarz gefärbte Körnchen darboten. Dieser Befund würde uns natürlich zur Annahme der Fett natur der Granulationen führen, was schon Bizzozero und Budge behauptet haben, zum mindesten aber zu der Anschauung, daß bei ihrer chemischen Zusammensetzung die Fettbestandteile wahrscheinlich in abwechselnden Mengen teilnehmen. Es ist diese Vermutung um so mehr berechtigt, als in Übereinstimmung mit diesem Befund der mit Osmiumsäure behandelten Präparate in fast allen eosinophilen Zellen desselben Halslymphoms mittels der von Ciaccio für die Lezithinzellen angeratenen Fixierung und Färbung Sudan III einige große Körnungen, genau wie andere extrazelluläre Körnchen rötlichgelb erscheinen läßt, also in der eigentümlichen Farbe, die Sudan III an die Fettkörper abgibt, während die kleineren Körnungen bald äußerst schwach, bald auch überhaupt nicht reagieren.

Noch besser habe ich die Reaktion mit Sudan III in einem Adenokarzinom des Kolons und in einem Halssarkom erhalten nach vorsichtiger, ungefähr viermonatlicher Fixierung mit Müllerscher Flüssigkeit. Wie ich bereits in einer andern Arbeit erwähnt habe, ist die Müllersche Flüssigkeit ein zwar langsames aber vorzügliches Fixierungsmittel für die Fette. Mit Stücken, die in dieser Flüssigkeit viele Monate lang gelegen waren, ist es mir gelungen, nach der wie gewohnt vorgenommenen Einbettung in Paraffin, mit Sudan III auch die großen Fettfeldchen des Fettgewebes zu färben. Bei den zwei von mir gemachten Versuchen

nahmen außer den großen Körnchen auch nicht wenige der kleineren Körnchen der eosinophilen Zellen Sudan III mehr oder weniger stark an. Es bleiben aber noch immer viele Zellen farblos. Die größeren Körnchen entsprechen wahrscheinlich denjenigen Körnchen, die mit Vorliebe an der Peripherie der Zelle liegen und in den mit Eosin behandelten Präparaten von der Menge der kleineren Körnchen durch ihren größeren Umfang und die stärkere Färbung abstechen. An der Hand solcher Tatsachen könnten wir also wohl auf den Gedanken kommen, daß an der chemischen Bildung der Körnchen, wenn die Ciacciosche Reaktion wirklich spezifisch ist, das Lezithin oder eine ihm ähnliche Substanz teilnehme, d. h. eine Verbindung von Phosphorglyzerinsäure mit einer Fettsäure auf der einen Seite und einer komplexen stickstoffhaltigen Basis auf der anderen Seite, d. h. eine von den Stoffen, die in ihren Merkmalen zu gleicher Zeit fetter und stickstoffartiger Natur sind und unter dem Namen lipoide Substanzen bekannt sind. Es kann dies um so mehr angenommen werden, als Herrington mit eosinophilen Körnchen eine mikrochemische positive Reaktion des Phosphors erhielt, die Lilienfeld und Monti zuerst angewandt haben, und zwar gerade zum Nachweis des Vorhandenseins des Lezithins in den in der Entwicklung befindlichen. Wäre aber die Ciacciosche Probe nicht allein für das Lezithin, sondern auch für alle Fette spezifisch, so muß doch immer ihrer und der mit Osmiumsäure behandelten Präparate wegen angenommen werden, daß in den eosinophilen Körnchen in einem mit ihrer Größenzunahme steigenden Verhältnis eine Fettgruppe enthalten ist, die imstande ist, auf Osmiumsäure mit Schwärzung zu reagieren, sich mit den Chromsalzen zu verbinden, zu Verbindungen zu führen, die in den gewöhnlichen Fettlösern unauflösbar sind, und doch die Fähigkeit behält, die eigentümliche Farbe anzunehmen, die Sudan III im allgemeinen an die Fettkörper abgibt.

Daß die bekannte Eigenschaft dieser Körnchen, sich mit dem Eosin auf typische und elektive Weise zu färben, ihrem Fettbestandteil zuzuschreiben ist, kann wohl als wahrscheinlich angenommen werden. Renaut sagt in der Tat bei Anfechtung der Theorie vom hämoglobinischen Ursprung der eosinophilen Körnchen, daß es viele Fettstoffe gibt, die sich mit dem Eosin genau wie das Hämoglobin färben. Andererseits könnte die stärkere Farbenempfindlichkeit der größeren Körnchen für Eosin, welche gerade den Körnchen entsprechen, die in den Osmiumsäurepräparaten am stärksten geschwärzt erscheinen, und in den Bichromatpräparaten Sudan III stärker aufnehmen, die Vermutung aufkommen lassen, daß es dem Eosin, einer äußerst empfindlichen Untersuchungslösigkeit, gelinge, die Gegenwart der kleinsten Spuren des Fettbestandteils zu verraten, für die sowohl die Osmiumsäure wie auch Sudan III erfolglos sind. Es bliebe dann aber immer noch zu erklären, wie das Eosin die eosinophilen Körnchen auch in den Schnitten gut färbt, die ohne besondere Vorbehandlung die Einwirkung des Alkohols, des Chloroforms oder des Äthers erfahren haben, die vorzügliche Lösungsmittel für die Fettkörper sind.

Welches nun auch immer die Substanz sein mag, welche die bekannte und

kennzeichnende chromatische Reaktion der eosinophilen Körnchen bewirkt, mag uns, ohne zu Erklärungen unsere Zuflucht zu nehmen, die uns von Hypothese zu Hypothese sehr weit von der Wahrheit abbringen würde, vorderhand die Erkenntnis genügen, daß das chemische, molekulare Gebäude dieser Körnchen infolge der gleichzeitigen schwankenden Anwesenheit von fetten und stickstoffhaltigen Bestandteilen in denselben außerordentlich verwickelt ist, und die sie bildende Substanz wahrscheinlich zu den ebenso komplizierten und noch schlecht bestimmten chemischen Substanzen gerechnet werden muß, denen man heute mit Recht einen so großen Anteil an dem Chemismus der Gewebe zuschreiben will, und die unter dem Namen „lipoide Körper“ bekannt sind.

Die Mikrochemie ist, wie bereits gesagt, noch zu sehr in den Kinderschuhen, als daß sie die verwickelte Frage der genauen chemischen Natur der eosinophilen Körnungen zu lösen und uns die vollständige (chemische) Analyse der sie bildenden Stoffe zu geben vermöchte. Dessenungeachtet könnten die wenigen Kenntnisse, die sie uns geliefert hat, indem sie uns das gleichzeitige Zusammensein stickstoffhaltiger und fetter Bestandteile in ihnen bekannt gab, doch dazu dienen, die Deutung der eosinophilen Körnchen, die einige Autoren gegeben haben, beweisführend zu bekräftigen. Kollmann, der beobachtet hat, daß bei den Schalentieren unter dem Einfluß des Fastens, des Schalenwechsels, und auch sekundär auf die Einwirkung von Parasiten die körnigen Zellen infolge Auflösung der Körnchen verschwinden, bekämpft in der Tat die Ansicht Cuénots und Cattaneos, nach denen die Leukozytenkörnchen nur Fermentkörnchen sind, vertritt die Ansicht, daß die eosinophilen Körnchen ganz besonders Reserveerzeugnisse seien. Er kommt so wieder zu der Anschauung jener Forscher (Budge, Leydig, Bizzozero) zurück, die in den Leukozytentgranulationen im allgemeinen nur in die sie tragenden Elemente eingeschlossene fettartige Stoffe erblicken. Kollmann führt zur Stütze dieser Deutung außer seinen eigenen Beobachtungen an Schalentieren auch die Beobachtungen Caullerys und Mesnils über den Zerfall der Leukozytentgranulationen in den Cirratuliani im Augenblick der Bildung der Genitalprodukte an, sowie die Beobachtungen Stephans über das allmähliche Verschwinden der eosinophilen Körnungen während der Überwinterung im Protopterus und über ihr allmähliches Wiedererscheinen in der Zeit des Erwachens, schließlich auch eine ähnliche Ansicht Blumenthals. Dieser Forscher kam in der Tat auf Grund eigener Versuche dahin, die eosinophilen Körnungen des Kaninchens, Meerschweinchens und der Maus, wie Kollmann, als Reserveprodukte zu deuten.

Auch die Beobachtungen Dezewinas über die Veränderungen, die sich in den eosinophilen Elementen einiger Knochenfische beobachten lassen, die Schwankungen in der salinen Konzentration ihrer Umgebung ausgesetzt sind, vermögen die Ansicht Kollmanns zu bekräftigen.

Können wir nun aber im Hinblick auf die lokale Eosinophilie eine solche Deutung der  $\alpha$ -Körnungen hinnehmen? Welchen Zweck und welchen Anteil

könnte in Wirklichkeit ein bewegungsloses, passives Vorratserzeugnis bei einem Vorgang besitzen, der mit allen Merkmalen einer Entzündung sich offenbart? Ist die Histoeosinophilie an und für sich, in ihrem innersten Wesen betrachtet, nicht vielleicht schon allein imstande, uns zu beweisen, daß dem eosinophilen Element, gerade seiner Körnchen wegen eine viel verwickeltere und größere Bedeutung beigelegt werden muß, als das Kollmann, Blumenthal u. a. Forscher zu tun geneigt sind? Nach allem bisher Auseinandergesetzten ist eine so einfache Erklärung keineswegs annehmbar. Die eosinophilen Körnchen müssen als Erzeugnis einer spezifischen, funktionellen, sekretorischen Tätigkeit, die die lymphoide Reaktionszelle erworben hat, die ihrerseits unter den ganz besonderen Umständen, unter denen die Histoeosinophilie eintritt, sich in eine eosinophile Zelle verwandelt hat, eine äußerst wichtige, fast hauptsächliche Rolle spielen in dem Kampfe, der bei pathologischen Vorgängen zwischen angegriffenem Gewebe und angreifendem, pathogenem Element geführt wird. Es ist dies in der Tat die begründete Ansicht des größten Teils der Forscher. Werden bei anhaltendem Kampfe große Mengen der fetten und albuminoiden Reserven des Organismus verloren, so geschieht dies, weil der Organismus notwendigerweise von den eigenen Vorräten zehren muß, um den Verbrauch von fetten und stickstoffhaltigen Stoffen zu ersetzen, zu dem die nötig gewordene Übersekretion von eosinophilen Körnchen auf rein sekundärem Wege führt.

Ehrlich war der erste, der daran gedacht hat, daß die eosinophilen Körnchen besonders ausgearbeitete, später vom Organismus zu verwertende Erzeugnisse seien. Was die in gewissen normalen Organen und besonders in Drüsenorganen aufgetretenen Eosinophilien betrifft, glaubt Schwarz, die Ansicht Bonnes, Simons u. a. ergänzend, daß die eosinophilen Zellen wie ein Ferment oder ein die Drüsenabsonderung anregendes Hormon einwirken.

Audibert meint, der Theorie vom Antiphter folgend, daß die eosinophilen Körnchen von den Zellen abgesondert werden, um den veränderten Chemismus des Blutes, sobald dieser gestört ist, wieder normal zu machen. In ähnlicher Weise erblicken andere Verfasser (Schwarz, Stephan u. a.) in dem eosinophilen Element nur ein Element mit Innensekretion. Chauffard, Boidin, Fliessinger endlich greifen sogar zur Vermutung, daß die eosinophilen Zellen die Befähigung und die Funktion zur Ausarbeitung von Antitoxinen besitzen, womit sie also nur das wiedergeben, was Löwit mit seinen Untersuchungen dargetan hat. Wäre dem wirklich so, so würde die eosinophile Zelle als antitoxische Substanzen absonderndes Element in der Biochemie der Innensekretionen einen Platz erster Ordnung erwerben, und es würde die so von einem neuen Licht beleuchtete Histoeosinophilie ihrerseits als Lebenserscheinung von größtem Werte eine hohe, ganz bestimmte Bedeutung erwerben. Halten wir uns aber auch nur an die direkte auf Grund der bisherigen Normen geführte Beobachtung, so können deswegen weder die eosinophile Zelle noch folglich die lokale Eosinophilie eine weniger hohe Bedeutung, noch einen geringeren Wert erlangen. Bei dem schon mehrfach zitiert-

ten Uterusepitheliom verließen sehr oft viele eosinophile Zellen die Bindegewebs-scheidewände und drangen nach und nach in die von diesen letzteren begrenzten Inseln des Epitheliomgewebes ein. So kam es dann zuweilen bei übermäßiger Einwanderung von Zellen, daß diese sich inmitten des Krebsgewebes zu mehr oder weniger erheblichen Ansammlungen vereinigten. In diesem Stadium konnte man sehr wohl beobachten, daß da, wo die eosinophilen Zellen sich angehäuft hatten, das neugebildete Gewebe gelockerter als anderes erschien. Dieser Gewebeeschwund erreichte hier und da einen solchen Höhengrad, daß die eosinophilen Zellen eine helle Stelle besetzt hielten, oder besser gesagt, einen wahren an der Peripherie von einzelnen noch übriggebliebenen Neubildungszellen umgebenen Hohlraum ausfüllten.

Der Schwund der Geschwulstelemente kommt durch direkte Einwirkung der eosinophilen Zellen selbst zustande. Bei starker Vergrößerung kann auf den Strecken, auf denen der Lockerungsvorgang in seinen ersten Zügen erscheint, wahrgenommen werden, daß überall da, wohin eosinophile Zellen gelangen, sie jede Neubildungszelle umgeben, von den andern abschließen, deren Verbindungen unterbrechen und rings um sie mit den sie kennzeichnenden Körnchen einen Damm bilden, sie angreifen und zerstören. Die so angegriffene neoplastische Zelle zeigt zuerst ein trübes Protoplasma, das sich weder mit Eosin noch mit Hämatin deutlich färben läßt, sondern eine unbestimmte violette Farbe annimmt. Daraufhin verschwimmen ihre Umrisse und ihr Körper nach und nach. Zu gleicher Zeit verzerrt sich auch der Kern, wird unregelmäßig, bekommt verschwommene, getrennte Umrisse und verschwindet schließlich wie das Protoplasma nach und nach ganz.

Mit nicht geringerer Deutlichkeit konnte diese zerstörende, ätzende, lockernde Einwirkung der eosinophilen Zellen auf das neoplastische Element bei dem Anus-epitheliom wahrgenommen werden, das ebenso wie das vorhergehende schon bei verschiedenen Gelegenheiten zum Beispiel gedient hat. Es handelte sich da tatsächlich um eine Geschwulst mit abgeplatteten, breiten, hellen Epithelzellen, die mehr oder weniger umfangreiche und dichtgedrängte Anhäufungen bildeten. An mehreren Stellen nahmen diese Zellen ein blättchenartiges Aussehen an und waren in konzentrischen Schichten angeordnet, wodurch es zur Bildung von Strudeln kam und ganz je nach dem Falle zur Entstehung von mehr oder weniger großen Perlen. Diese Perlen waren dann mehr oder weniger vollständig von einer dichten, festen Reihe von eosinophilen Zellen umgeben, die zuweilen die Peripherie der Epitheliomperle vollständig einschlossen und sie so ringsherum belagert hielten. Da nun bei dieser umhüllenden Bewegung die eosinophilen Elemente die Körnchen isolierten oder in Form von eosinophilen Körperchen längs der Belagerungslinie in großer Anzahl zurücklassen, fand sich da im allgemeinen ein dichter Wald von Körnchen vor, in dem nur schwer Zellabgrenzungen wahrzunehmen waren. Eine solche Anordnung ist äußerst kennzeichnend, sehr sonderbar und überaus bedeutungsvoll. Denn es verliert längs dieser Belagerungslinie die krebsige Perle

ihre Unversehrtheit; es treten Lücken auf sowie helle Räume, die teilweise von den eosinophilen Zellen besetzt sind; schließlich wird dann der mittlere Teil der Perle mehr oder minder vollständig von dem übrigen Teil der Epitheliommasse getrennt. Unterdessen beginnt das Eindringen der eosinophilen Zellen in den mittleren Teil. Einzelne Zellen gelangen bald bis in die Mitte der Perle, selbst, nachdem sie bei dem gewagten Unternehmen alles von sich gegeben haben, was ihnen zu bewilligen möglich war, bewegungslos und schutzlos, fast oder ganz körnchenlos liegen und entarten sie zumeist, während andere ihnen in verschiedener Ferne nachfolgen. Tatsächlich lassen sich sowohl längs der Belagerungslinie, wie auch im Mittelpunkt der angegriffenen Zelle einige der Kernlappengruppen wahrnehmen, die wir eingangs beschrieben haben, in deren Protoplasma höchstens noch das eine oder andere eosinophile Körnchen zu sehen ist, das letzte Überbleibsel und der letzte Ausdruck funktioneller Tätigkeit der eosinophilen Zellen.

Die auf diese Weise besetzte Perle zerfällt nach und nach und entartet; ihre Elemente werden zusammen mit den eosinophilen Zellen zu einem Haufen amorpher, nekrotischer, staubartiger Substanz verwandelt.

Pascheff und Walter Fischer heben ganz besonders das gleichzeitige Bestehen von Nekroseherden in den Geweben hervor, die Sitz einer Histoeosinophilie sind, fast als ob sie diese für eine Folge der Herde ausgeben wollten. Diese Verfasser schließen sich somit der Vermutung Ehrlichs und Lazarus an, deren sich noch vor einigen Jahren Mensi und wenige andere Forscher bedient haben, um die Gegenwart der eosinophilen Zellen im Thymus zu erklären, und derzufolge die eosinophilen Zellen innerhalb der Gewebe von besonderen, von der Zerstörung von Zellelementen sowie ganz besonders von der epithelartiger Elemente herrührenden Substanzen angezogen werden sollen. Ich stehe aber persönlich auf einem ganz anderen Standpunkt. Meiner Ansicht nach folgt die Nekrose auf die Histoeosinophilie. Die zwei typischen hier angeführten Beispiele zeugen offenbar dafür, daß die Zerstörung der Elemente eine hauptsächliche Tätigkeit der eosinophilen Zelle ist und, da ich über keinerlei gegenteilige Beobachtungen verfüge, diese Funktion nicht durch Phagozyten zustande kommt. Überall wo die eosinophilen Zellen in vorbeschriebener Weise den Parenchymteil des Neugebildes angreifen, dringen sie nicht nur längs der Zellenzwischenräume vor, sondern treten auch in die Epithelzellen ein und durchqueren sie vollständig. Diese Erscheinung läßt sich bei den Histoeosinophilien sehr leicht verfolgen. Bei den Adenokarzinomen des Verdauungskanals erreichen die eosinophilen Zellen zumeist, wie vorbeschrieben den Epithelwall durchdringend, die Lichtung der Drüsenschläuchchen. Bei vielen Epitheliomen können auch dann, wenn sie kein Sitz einer erheblichen lokalen Eosinophilie sind, hier und da vereinzelte, auch inmitten der sehr dicht gedrängten Epitheliomzapfen umherirrende eosinophile Zellen erkannt werden.

Natürlich ist gar nicht daran zu denken, daß es den eosinophilen Zellen mit ihrer eigenen Masse und ihren einfachen amöboiden Bewegungen gelingen könnte, den starken Widerstand zu überwinden, den sie bei der vorerwähnten Durchquerung

der anderen Elemente antreffen müßten. Wenn die eosinophilen Zellen unter solchen Verhältnissen innerhalb eines hellen Raums gefunden werden, dessen Rand ihnen zum Umriß wird, so geben sie da wirklich zu dem Gedanken Veranlassung, daß die eosinophilen Zellen sich durch den Körper der Neubildungselemente hindurch einen Weg bahnen, eine Art Verschmelzungs- oder Lockerungserscheinung, die man wenigstens dem Anschein nach, der Erscheinung zur Seite stellen kann, die zutage tritt, wenn man einen festen Körper auf ein Stück Eis legt. Er gräbt sich nämlich unter Schmelzung des Eises in demselben langsam einen Hohlraum, dessen Umrisse genau der äußeren Form des Körpers entsprechen. Die Fähigkeit der eosinophilen Zellen, die andern Elemente zudurchdringen, scheint in der Tat mit größerer Wahrscheinlichkeit dem Eingreifen einer chemischen zytolytischen Wirkung zuzuschreiben zu sein, die am stärksten und reinsten sich unter den Verhältnissen äußert, die ich bei den beiden typischen Beispielen hervorgehoben habe. Die eosinophilen Zellen greifen dank des vorzüglichen zellenauflösenden Vermögens ihrer eigenen Körnchen die neugebildeten Elemente, gegen die sie vorgehen, auf rein biochemischem Wege an, lösen sie auf und zerstören sie. Dieses zytolytische Vermögen, das die eosinophile Zelle befähigt, sich einen Weg zu bahnen durch feste und dichte Schranken und es ihr ermöglicht, ausgedehnte, feste aus neugebildeten Zellen bestehende Massen zu zerstören, läßt sie zu einem äußerst wertvollen Element werden, im Kampf zwischen Gewebe und pathogenem Element, und gilt ohne jeden Zweifel für eine andere der äußerst wichtigen Funktionen, die diese Zelle dank ihrer eigentümlichen Körnchen ausübt.

Es läßt sich daraus ersehen, daß die funktionelle Bedeutung der eosinophilen Körnchen eine sehr verwickelte Sache ist, ebenso verwickelt wie ihre chemische Zusammensetzung; genau wie die chemische schwankt auch die funktionelle Bedeutung insofern innerhalb gewisser Grenzen, als ganz je nach den Verhältnissen bald die eine bald die andere Äußerung ihrer funktionellen Tätigkeit sich steigern und vorherrschen kann. Auf diese Art und Weise ist also darüber weitere Klarheit geschaffen, daß die eosinophilen Körnchen das deutliche und offensichtliche Erzeugnis einer besonderen sekretorischen Funktion sind, die genau bestimmte und festgestellte Zwecke hat, eine Funktion, welche die lymphoide Zelle überall da und dann erwirbt und ausübt, wo und wann sie notwendig geworden ist.

#### Schlußfolgerung.

Pieraccini beschuldigt mit sinnreichen Worten die eosinophilen Zellen der Feigheit, weil sie in der Zeit des akuten Fiebers und in den schwersten Augenblicken der Infektionskrankheiten aus der Blutmasse verschwinden. Da es nicht in meiner Absicht lag, die mir bei meinen Forschungen gesteckten Grenzen, d. i. das Gebiet der lokalen Eosinophilie zu überschreiten, so habe ich nach keiner Erklärung gesucht für die Erscheinung, auf die sich die Worte Pieraccinis beziehen. Es geht jedoch aus diesem nunmehr zu Ende geführten Studium zum mindesten hervor, daß ich bei meiner Urteilsfällung nicht zu leichtfertig vor-

gegangen bin, als ich im Anfang dieser Arbeit die Behauptung aufgestellt habe, daß wahrscheinlich die Rolle, welche die eosinophile Zelle im Blute spielt, nur sehr gering ist im Vergleich mit der Bedeutung, die ihr innerhalb der Gewebe zufällt. Zum mindesten jedoch ist die volle Bedeutung, welche die Histoeosinophilie wohl verdient, und die ihr Audibert nicht zuerkennen wollte, ins klare gebracht worden. Diese in den verschiedensten Geweben und mannigfaltigsten lokalen, pathologischen Vorgängen auftretende Erscheinung muß als das Ergebnis einer Reaktion des Organismus auf die pathogene Ursache aufgefaßt werden. Immer aber, wenn sie zustande kommt, beweist sie uns, welches auch immer ihre Ursache sein mag, und in welchem Gewebe sie auch immer entstehen mag, deutlich, daß die eosinophile Zelle keineswegs vor der Gefahr flieht, sondern ihr furchtlos entgegentritt, als vorgeschoßener Wachtposten in der Vorhut der Reaktionsbewegung dank ihrer ausgezeichneten Beweglichkeit zuerst mit dem Feind in Berührung tritt und gegen ihn mit Zähigkeit bis zur Erschöpfung der eigenen Wehrmittel, bis zur vollständigen Selbstauopferung ankämpft. Wir müssen daher in der lokalen Eosinophilie den Ausdruck einer zwischen Organismus und pathogenem Element eingeleiteten Schlacht erblicken, einer Reaktion, die wohl spezifisch genannt werden kann, und zwar in dem Sinne, daß angesichts der wohlbestimmten, deutlichen Zwecke, die sie verfolgt, zu ihrem jedesmaligen Auftreten passende Verhältnisse obwalten müssen, die einerseits durch die Fähigkeit eines bestimmten pathologischen Gewebes, eine Reaktion von seiten des Organismus auszulösen und hernach die Umwandlung der lymphoiden Zellen in eosinophile Zellen durchzusetzen, und andererseits durch das größere oder geringere Vermögen des Organismus auf den erhaltenen Reiz entsprechend zu reagieren, zum Ausdruck kommen. Die eosinophile Zelle erwirbt deshalb bei den lokalen Eosinophilien dank der Eigenschaften der von ihr erzeugten und abgesonderten Körnchen, zum mindesten in den pathologischen Schichten die Bedeutung eines wertvollen Verteidigungs-elements, wie ihr diese schon Ehrlich und nach ihm Audibert, Chauffard, Boidin u. a. beigelegt haben.

Auf der andern Seite verhinderte mich die aus allen den im vorstehenden angeführten, ins einzelne gehenden, beweiskräftigen, klar und deutlich hervorgehenden Eigentümlichkeiten sich ergebende Autochthonie daran, den zwischen allgemeiner und lokaler Eosinophilie bestehenden Beziehungen jene übermäßige Bedeutung beizulegen, mit der sie die meisten Forscher bedacht haben, die einen, indem sie die Behauptung aufstellten, es bestehe die Möglichkeit eines histoiden Ursprungs der eosinophilen Zellen, die andern, indem sie diese Möglichkeit in Abrede stellten, aus dem Grunde, weil die bei der Zählung für die zirkulierenden eosinophilen Zellen erhaltenen Zahlen niemals einen sicheren Anhaltspunkt geliefert hatten für die Fälle, bei denen eine lokale Eosinophilie wirklich eingetreten war.

Bettmann behauptet dagegen, daß, wenn Cantharidin in eine gonorrhoeische Harnröhre eingespritzt wird, eine starke lokale Eosinophilie, aber keine Eosino-

philie des Blutes erhalten wird. Dasselbe tritt nach Auflage eines blasenziehenden Mittels auf die Haut ein. Damit bringt er also den experimentellen Nachweis für das, was die klinische Beobachtung lehrt, daß nämlich regelmäßig die lokale Eosinophilie der allgemeinen vorhegeht. Andererseits steht wiederum fest, daß bei den lokalen Eosinophilien auch bei Berücksichtigung der von Fischer angeführten Fehlerquellen fast regelmäßig eosinophile Zellen mit rundem, einfach-gelapptem Kern angetroffen werden, für die im Blute jedes Äquivalent fehlt, und für die wenigstens der lokale Ursprung gerechtfertigt ist (Bettmann). Bringen wir dann diese Tatsachen mit dem bereits vorher Gesagten zusammen, so müssen wir schließlich doch Chauffard und seinen Schülern recht geben, die, auf die Ansicht Kleins zurückgreifend, zu dem Schlusse gelangen, daß die in den Geweben oder Exsudaten lokal entstandenen eosinophilen Zellen sekundär ins Blut übergehen, und daß demgemäß die sich etwa einer lokalen Eosinophilie beigesellende allgemeine Eosinophilie größtenteils auf den Durchgang der im Gewebe neugebildeten eosinophilen Zellen ins Blut folge. Nachdem nun ein solcher Zusammenhang zwischen Bluteosinophilie und Lokaleosinophilie auf Grund des wohl sichergestellten histoiden Ursprungs der eosinophilen Zellen in den Geweben wie vorstehend unanfechtbar festgestellt worden ist, begreift man ganz ohne weiteres, zu welch wichtigen und ferntragenden Folgerungen uns diese Feststellung führen kann, insofern als wir, wenn wir diese Anschauungen auch über die Grenzen der Histoeosinophilie hinaus, die sich als eine autochthone und spezifische Reaktion entzündlicher Natur darbietet, ausdehnen und in Anwendung bringen, wir notwendigerweise die Autochthonie der lokalisierten Entzündungsvorgänge annehmen müssen, ohne Rücksicht auf ihren Typus und ihre Natur.

Für den Augenblick begnüge ich mich, darauf hinzuweisen, daß das Studium der Histoeosinophilien mich in meiner Überzeugung dem immer näher gebracht hat, was die vergleichende Hämatologie einerseits und andererseits die Embryologie und die Beobachtungen von lokalen Eosinophilien berechtigterweise haben vermuten lassen, daß nämlich die eosinophile Zelle eine nicht unbedeutende Rolle im Chemismus der Gewebe im allgemeinen spielen muß. Bei den lokalen Eosinophilien pathologischer Natur erwirbt die von der typischen nicht differenzierten lymphoiden Zelle herührende und zur Ausarbeitung der eigentümlichen Körnchen angestachelte eosinophile Zelle so in Wirklichkeit den Wert eines Elements zur Reaktion und Abwehr, die sie auf rein chemischem Wege durch Vermittlung ihrer absondernden Tätigkeit nach Art einer wahren und eigentlichen Drüse mit Innensekretion zum Ausdruck bringt.

#### Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6. Verschiedene Formen von einlappigen eosinophilen Zellen. Von 1—3 mit rundem Kern, von 4—6 mit ovalem und nierenförmigem Kern. Nr. 6 Kern mit zwei Kernkörperchen. Von diesen beiden Formen könnte jede für sich eine besondere Phase in der Eosinophilisation der lymphoiden Elemente und der Kernumwandlung vorstellen, deren Endresultat die Lappung des Kerns ist.

Fig. 7, 8, 9, 10, 11. Verschiedene Formen von eosinophilen Elementen mit mehrlappigem Kern und verschieden starker Kernlappung und mengenhaft verschiedenem Körnchengehalt.

Fig. 7, 8, 9, 11 entstammen dem Epitheliom eines Uterus und eines Anus mit Sitz einer starken Eosinophilie, die besonders gekennzeichnet ist durch die Fülle und Größe der Körnchen und die Lebhaftigkeit der roten Färbung. Fig. 10, die demselben Anusepitheliom entstammt, stellt eine Eosinophilie mit dreilappigem Kern dar, die im Begriffe steht, ihre Körnchen zu verlieren. Die Körnchen sind selten, blaß, zersprengt, und so klein, daß sie kaum wahrzunehmen sind.

Fig. 12. Verschiedene eosinophile Körperchen.

Fig. 13, 14, 15 tun dar, wie sich uns großenteils die eosinophilen Zellen in den mit Sudan III gefärbten und mit Hämatoxylin nachgefärbten Präparaten nach voraufgegangener Fixierung nach Ciaccio (Fig. 13) oder nach langdauernder Fixierung nach Müller (Fig. 14, 15) darbieten.

Fig. 16 stellt ein kleines Stück Reaktionsbindegewebe eines Uterusepithelioms vor, bei dem man sozusagen einer Eosinophilisation der lymphoiden Reaktionselemente beizuhören glaubt.

Fig. 17 gibt eine Epitheliomperle aus dem vorbeschriebenen Anusepitheliom wieder. Rings um die Perle herum haben die eosinophilen Zellen schon ihre Lockerungsarbeit begonnen, die schließlich zur Zerstörung genannter Perle führt.

Mit Ausnahme der Figuren 13, 14, 15 sind alle nach dem bekannten Verfahren mit Hämalaun und Eosin gefärbt.

Fig. 17 wurde mit Mikroskop Reichert Obj. 5 Okul. 4 erhalten. Die andern Figuren mit Mikroskop Reichert Obj. 1/12, Okul. 4.

### Literatur.

1. Arnold, Die Rolle d. Zellgranula bei d. hämatogen. Pigmentierung nebst Bemerkungen über „entzündliche“ Zellformen. Virch. Arch. Bd. 190, 1907. — 2. Arndt, Beitrag zur Kenntnis der Lymphogranulomatose der Haut. Virch. Arch. Bd. 209, 1912. — 3. Aschoff, Bemerkung zu der Mitteilung von Walter Fischer, Bericht des 84. Kongr. d. d. Naturforsch. u. Ärzte, Münster i. W. 1912. — 4. Audibert, L'eosinophilie. Paris 1903. — 5. Barbano, Il timo ed i tumori primitivi del mediastino anteriore. Il Pensiero medico 1912. — Derselbe, Die normale Involution der Thymus. Virch. Arch. Bd. 207, 1912. — Derselbe, Il diaframma ed il nervo frenico nelle malattie da infezione. Gazzetta medica italiana 1913. — 6. Benacchio, Gibt es bei Meerschweinchen und Kaninchen Mastmyelozysten und stammen die basophil gekörnte Blutmastzellen aus dem Knochenmark? Folia häm. 1911. Mit Vorwort Pappenheims. — 7. Bettmann, Die praktische Bedeutung der eosinophilen Zellen. Sammlung klin. Vortr. 1900. — 8. Bille, Eosinophilie dans la dysenterie amibiennne. C. R. Sos. Biol. 1905. — 9. Blumenthal, Etude expérimentale des modifications fonctionnelles des organes hématopoïétiques, Arch. di Fis. T. II, 1904. — 10. Dominici, Eosinophilie. Réaction de la moelle osseuse. C. R. Soc. Biol. 1900. — 11. Drzewina, Modifications des leucocytes acidophiles de certains télostéens marins soumis à des variations de salure. C. R. Soc. Biol. 1906. — Derselbe, Sur les éosinophiles de l'intestin de certains télostéens. C. R. Soc. Biol. 1910. — 12. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuch. z. Histol. u. Klinik d. Blutes 1891. — 13. Galeotti, Im Trattato di patologia generale di Lustig, 1901. — 14. Goldzieher, Frankf. Ztschr. Bd. 10, 1912, Über die Bedeutung d. Entstehung der oxyphilen Zellgranulationen. — 15. Hammar, Fünfzig Jahre Thymusforschung. Ergebnisse der Anat. u. Entw. Bd. 19, 1909. — 16. Harbitz u. Groendal, Die Strahlenpilzkrankheit (Aktinomykose) in Norwegen. Zieglers Beitr. 50. Bd., 1. H. — 17. Hess-Thaysen, Über die Lymphomatosen der Tränen- und Speicheldrüsen. Zieglers Beitr. Bd. 50, H. III. — 18. Hutinel, Les maladies des enfants 1909. — 19. Jolly, Abandon par les leucocytes de particules protoplasmatisques vivantes au cours de leurs mouvements et le leur migration. C. R. Soc. Biol. 1909. — 20. Kollmann, Recherches sur les leucocytes et le tissu lymphoïde des invertébrés. Annales des sciences naturelles 1908. — 21. Loele, Die Anwendung der Ehrlichschen Diazoreaktion zur Darstellung histologischer Strukturen und weitere Mitteilung über Phenolreaktion. Folia haemat. 1912. — 22. Marchand,

Über die Herkunft der Lymphozyten und ihre Schicksale bei der Entzündung. XVI. Tagung der D. Path. Ges. in Marburg a. L. aus dem Ztbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 24, Nr. 9. — 23. Mensi, Sull' origine e funzione dei corpuscoli di Hassal. La pediatria 1903. — 24. Mosny et Harvier, Sur un cas d'éosinophilie méningée d'origine locale sans éosinophilie sanguigne. Arch. de médecine expérimentale et d'anat. path. 1907. — 25. Nägeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. Lehrbuch der morphologischen Hämatologie. Leipzig 1908. — 26. Pappenheim, Zur Blutzellfärbung im klinischen Bluttrockenpräparat und zur histologischen Schmittpräparatfärbung der hämatopoietischen Gewebe nach meinen Methoden. Folia haemat. 1912. — 27. Pascheff, Recherches sur l'éosinophilie locale oculaire (Son origine et rôle biologique). Folia haemat. 1911. — 28. Ricca Barberis, Studi ematologici. — 29. Saltykow, A., Beiträge zur Kenntnis der hyalinen Körper u. der eosin. Zellen usw. 1901. — 30. Schaffer, Über das Vorkommen eosinophiler Zellen in der menschl. Thymus. Ztbl. f. d. med. Wiss. 1891. — 31. Schwarz, Eosinophilie et Secretion. Semaine médicale 1911. (Lettres d'Autriche.) — 32. Schwarze, Über eosinoph. Zellen. Farbenanalyt. Unters. z. Hist. u. Kl. d. Blutes, v. Ehrlich 1891. — 33. Sebrazès et Léger, Eosinophilie locale suscitée dans les canaux biliaires par la douve chinoise. C. R. Soc. Biol. 1910. — 34. Sebrazès, M. Léger, A. Léger, Eosinophilie locale suscitée dans les canaux biliaires par la douve chinoise. C. R. Soc. Biol. 1910. — 35. Simon, Sur les éosinophiles de l'intestin. C. R. Soc. Biol. 1903. — 36. Squadrini, Patologica 1910. — 37. Stephan, Le fonctionnement des grandes cellules à granulation éosinophile du tissu lymphoïde du protoptère. C. R. Soc. Biol. 1906. — 38. Stschastnyi, Über die Histogenese d. eosin. Granulationen in Zusammenhang mit der Hämolyse. Zieglers Beitr. Bd. 38, 1905. — 39. Walter Fischer, Über die Anhäufung eosinophilgekörneter Leukozyten in den Geweben, besonders beim Krebs, Bericht an den 84. Kongr. d. D. Naturf. u. Ärzte in Münster i. W. 1912. Aus dem Ztbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 1912. — 40. Weidenreich, Die Thymus des erwachsenen Menschen als Bildungsstätte ungranulierter und granul. Leukozyten. Bericht an den 84. Kongr. D. Naturf. u. Ärzte in Münster i. W. 1912. Aus dem Ztbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. 1912. — Derselbe, Die Leukozyten u. verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911. — 41. Weinberg et M. Léger, L'éosinophilie. Traité du sang. Gilbert u. Weinberg, 1913. — 42. Werzberg, Studien z. vergleichenden Hämozytologie einiger poikilotemer Vertebraten. Folia hematologica 1911. — 43. Widal, Histoéosinophilie et éosinophilie sanguigne. Soc. Méd. des Hôpitaux, Séance 26 Luglio. 1907. — 44. Widal et Faure-Beaulieu, Eosinophilie et histoéosinophilämie. Journ. de phys. et de path. génér. 1907.

### XXIII.

## Zur Frage der experimentellen alimentären Atherosklerose.

(Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Universität Leiden.)

Von

Prof. E. C. van Leersum.

Neuerdings hat W. Steinbiß<sup>1)</sup> seine früher von Lubarsch<sup>2)</sup> kurz besprochenen Untersuchungen publiziert über den Einfluß tierischer Nahrung auf die Gefäßwand des Kaninchens. Die Lubarsch'schen Mitteilungen veranlaßten mich zu einem Versuch über das Verhalten des Blutdruckes bei Atherosklerose, denn da es nach Steinbiß' Versuchen offenbar gelungen war, durch ein so einfaches Mittel wie Leberfütterung bei dem Kaninchen ausgedehnte Gefäßveränderungen hervorzurufen, so war nach meiner Ansicht die Zeit da, um zusammen mit der

<sup>1)</sup> Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. Virch. Arch. Bd. 212, 1913, H. 1—2, S. 152.

<sup>2)</sup> Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 35, S. 1819 und Nr. 29, S. 1577.

