

(Aus dem Institut für Infektionskrankheiten der Kaiserlichen Universität Tokio.
Direktor: Prof. Dr. M. Nagayo.)

Pathologische und biologische Untersuchungen über die Eosinophilzellen und die Eosinophilie.

Von

Dr. med. Ehishi Homma,

Chefarzt d. Med. Klinik am Krankenhause Dairen, Süd-Mandchurai-Eisenbahngesellschaft.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 8. März 1921.)

In den letzten Jahren beschäftigten sich viele Autoren sowohl auf dem Gebiete der Biologie, als besonders demjenigen der experimentellen Pathologie und Hämatologie, mit den Eosinophilzellen, ihrer Ansammlung im Blut und der Infiltration im Gewebe, d. h. mit der Blut- oder Gewebeeosinophilie. Infolgedessen hat die Literatur über dieses Thema einen beträchtlichen Umfang angenommen. Die Durchsicht derselben ergibt, daß die meisten dieser Werke nur Beschreibungen von beobachteten Fällen oder bloßen zufälligen Befunden enthalten, während systematische experimentelle Untersuchungen selten sind. Dementsprechend existiert über verschiedene Probleme auf diesem Gebiete noch keine einheitliche Meinung, es stehen vielmehr manche Fragen offen und es werden die pathologischen Vorgänge und die biologische Bedeutung der Eosinophilzellen in Blut und Gewebe von den Autoren sehr verschieden gedeutet.

Die Ursache der Unsicherheit auf diesem Gebiete liegt meines Erachtens darin, daß 1. die Zustände in der Umgebung des Experimentes, die einen ganz wesentlichen Einfluß auf das Resultat der Untersuchungen ausüben können, überhaupt nicht oder fast ganz vernachlässigt worden sind; 2. fehlen fast vollkommen systematische Untersuchungen, die den Zusammenhang der Eosinophilie im Gewebe, im Blut und in dem Knochenmark verfolgen und die von einer ganz ungeheuren Wichtigkeit sind; 3. liegt die Ursache in der Mangelhaftigkeit der experimentellen Untersuchungen, die ja den Kern der modernen medizinischen Forschung bilden.

Nach den Erfahrungen, die ich durch das Studium dieser Zellen im Gewebe, im Blut und im Knochenmark gewonnen habe, ist es sicher, daß, wenn man bei den experimentellen Untersuchungen die Zustände in den Umgebungsgebieten nicht genau beachtet und wenn man das

systematische Studium ihrer Zusammengehörigkeit vernachlässigt, man keine Beziehungen der sich abspielenden Vorgänge zu der Umgebung finden und keine grundsätzliche Regel der Kausalität darüber aufstellen kann. Dies ist die Ursache, weshalb sich das Wesen der Eosinophilie noch nicht erklären ließ, und gleichzeitig der Grund, aus welchem die verschiedenen fehlerhaften Meinungen heranwuchsen. Wenn man jedoch alle diese Beziehungen, die untrennbar miteinander verbunden sind, eingehend untersucht und die im Einzelnen und im allgemeinen gemachten Beobachtungen zusammenfaßt, so kann man unschwer aus der Kompliziertheit dieses Phänomens zu bestimmter Tatsache gelangen und alle Erscheinungen erklären. Die Meinungsverschiedenheiten der verschiedenen Forscher sind nicht nur auf fehlerhafte oder nicht geeignete Untersuchungsmethoden zurückzuführen, sondern auch deswegen entstanden, weil dieselben bei ihren Untersuchungen nur einen besonderen Teil aus diesem Gebiete bearbeitet haben und so die Übersicht verloren ging.

Im Gegensatz dazu beschränkten sich meine Untersuchungen nicht auf einige lokale Erscheinungen, sondern umfassen alle Beziehungen der Eosinophilie zu den verschiedenen Geweben, sie verfolgen diese Beziehungen über das Blut bis zum Knochenmark mit genauer Berücksichtigung der in den Umgebungen sich abspielenden Vorgänge.

Infolge dieser Rücksichtnahme auf alles hat meine Arbeit einen derartigen Umfang angenommen, daß es mir unmöglich ist, die ganze Arbeit so zu veröffentlichen, wie es in der japanischen medizinischen Monatsschrift „Nis shin i gaku“ in acht Nummern (im 9. Jahrgang [1919—1920] Bd. 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10) geschehen ist. Ich muß mich darauf beschränken, hier nur die Resultate und Schlußfolgerungen meiner aus fünf Abteilungen bestehenden Arbeit mit kurzen Erklärungen mitzuteilen.

- I. Abteilung. Experimentelle Erzeugung und histologische Untersuchung der Gewebseosinophilie.
- II. Abteilung. Ätiologie der Gewebseosinophilie und die biologische Erklärung ihrer Entstehung.
- III. Abteilung. Experimentelle Studien über die Bluteosinophilie und ihre biologischen Funktionen.
- IV. Abteilung. Experimentelle Studien über die Knochenmarkseosinophilie und ihre Beziehungen zur Blut- und Gewebseosinophilie.
- V. Abteilung. Untersuchungen über die Entstehung der Eosinophilzellen in der Gewebseosinophilie und Kritik der Theorien über die Genese der betreffenden Zellen.

I. Abteilung.

Experimentelle Erzeugung und histologische Untersuchungen der Gewebseosinophilie.

Nach langem Studium der Gewebseosinophilie kam ich zu dem Ergebnis, daß man bei den pathologischen und biologischen Untersuchungen der Eosinophilzellen und ihrer Gewebsinfiltration zu keinem Ziele kommen kann, solange man seine Studien nur auf das in der Natur vorkommende Material beschränkt, daß man dagegen dieses Ziel leicht erreichen würde, wenn man zu seinen Untersuchungen immer irgendeine experimentell hervorgerufene Gewebseosinophilie anwenden könnte, die ohne viele Umstände in allen beliebigen Organen und Geweben zur Entstehung zu bringen wäre.

Wäre die Gewebseosinophilie an beliebigen Orten künstlich zu erzeugen, so könnte man sich auch mit Leichtigkeit über den zeitlichen Verlauf der Vorgänge orientieren und nicht nur pathologisch histologische, sondern auch biologisch funktionelle Untersuchungen anstellen. Mit der künstlichen Erzeugung der Gewebseosinophilie wären also den Studien über das pathologische Wesen und die biologische Bedeutung der Eosinophilzellen und ihrer Gewebsinfiltration ganz neue Bahnen eröffnet.

An dieser künstlichen Erzeugung habe ich lange Zeit eingehend gearbeitet und bin schließlich zu einem guten Resultate gelangt. Danach habe ich die Ursache dieser künstlich hervorgerufenen Gewebseosinophilie gesucht und ihre Entstehung, ihr Wesen und ihren Verlauf in pathologisch-biologischer Hinsicht eingehend studiert.

Bei der Erforschung der Ätiologie der Gewebseosinophilie untersuchte ich an dem in der Natur vorkommenden Material und an solchem, das ich bei meinen Tierversuchen erhielt, und vermochte den Dingen immer weiter nachgehend, festzustellen, welche Substanzen und welche Bedingungen für Entstehung der Gewebseosinophilie nötig und unentbehrlich sind. Die Untersuchungen ergaben, daß zwischen der Gewebseosinophilie und Parasiten innige Beziehungen bestehen, innigere Beziehungen als mit allen anderen die Gewebseosinophilie hervorruhenden Momenten; ferner, daß nicht nur lebende Parasiten, sondern auch abgestorbene Parasitenkörperteilchen Ursache zur Entstehung der Gewebseosinophilie sein können.

Bei den Versuchen über die künstliche Hervorrufung der Gewebseosinophilie habe ich zwei Methoden angewandt. Erstens die Methode der Infektion des Versuchstieres durch Parasiten, wobei durch lebende Parasiten oder lebende Parasiteneier bestimmte Organe des Versuchstieres infiziert wurden. Die dadurch hervorgerufene Gewebseosinophilie, die, wenn sie überhaupt hervortrat, meist an dem Infektions-

wege oder an der Stelle, wo der Parasit sich festgesetzt hatte, zu erscheinen pflegte, untersuchte ich genau. Ich bewirkte z. B. eine Infektion des Verdauungstraktus an zwei Hunden mit *Trichocephalus depressusculus* und eine Hautinfektion an acht Hunden und zehn Ratten mit der *Cercaria* des *Schistosomum japonicum*. Ich mußte diese Methode aber bald verlassen, weil hierbei nicht nur der Infektionsversuch an und für sich unsicher und sogar vielfach fehlerhaft ist, sondern weil bei dieser Methode auch die genaue Beobachtung der zeitlichen Verhältnisse unmöglich ist. Diese sind aber gerade für die Untersuchung der Beziehung zwischen Eosinophilie und ihrer Ursache und für das Studium aller anderen biologischen Funktionen und Bedeutungen unentbehrlich.

Meine zweite Methode wurde durch Impfung des Versuchstieres mit Parasiten durchgeführt. Bei dieser Methode können im Gegensatz zur ersten, wo nur lebende Parasiten in Frage kamen, leblose Parasiten dem Versuchstiere in irgendein Organ oder Gewebe eingepflegt werden. Ich habe Parasiten oder Parasitenkörperteilchen, die ich auf alle mögliche Art zubereitet hatte, in irgend ein Organ oder Gewebe des Versuchstieres hineingepflegt und eine Zeitlang darin stecken lassen. Im Vergleich zu der vorigen Methode ist diese natürlich bedeutend einfacher und übersichtlicher.

Ich habe bei meinen Experimenten diese Methode der Impfung des Versuchstieres mit Parasiten gewählt, da nach meiner Erfahrung die alte Meinung, daß die Gewebseosinophilie nur durch Stoffwechselprodukte der Parasiten hervorgerufen werde, irrig sein muß, weil nicht nur lebende Parasiten, sondern auch abgestorbene Parasitenkörperstückchen Gewebseosinophilie erzeugen können.

Als Versuchstiere verwendete ich zu meinen Experimenten meist weiße Ratten, *Epimys norvegicus* var. *albus*, da sie nach den vielen Untersuchungen, welche ich mit anderen Tieren angestellt hatte, sich für diese Experimente am geeignetsten erwiesen (bei jedesmaliger Erwähnung des Versuchstieres ist jetzt immer die weiße Ratte gemeint).

Ich habe zu verschiedenen Zeitpunkten (Minuten, Stunden, Tagen und Monaten) von dem mit dem Parasitenkörperstückchen geimpften Versuchstieren Material genommen, davon Serienpräparate angefertigt und den ganzen Verlauf und die Erscheinungen der an dem betreffenden Ort entstandenen Gewebseosinophilie untersucht.

Die Zahl der zu diesen Experimenten gebrauchten Versuchstiere beträgt 280, und die Anzahl des dabei erhaltenen Materials beläuft sich auf etwa 500 Präparate. Wenn ich dann noch die Zahl der Tiere und diejenige des Materials, die ich zu den Experimenten der zweiten, dritten, vierten und fünften Abteilung gebraucht habe, hinzufüge, so ist die

Zahl der Versuchstiere noch höher und die Menge des Versuchsmaterials wohl über tausend.

Schlußbetrachtungen der I. Abteilung.

Zusammenstellung der Ergebnisse der experimentellen Erzeugung der Gewebseosinophilie und ihrer Eigenschaften.

1. An Menschen und Tieren schmarotzende Parasiten, wie 1. *Ascaris lumbricoides*, 2. *Ascaris Megalocephala*, 3. *Ankylostomum caninum*, 4. *Ankylostomum duodenale*, 5. *Schistosomum japonicum*, 6. *Fasciola hepatica*, 7. *Sclerostomum equinum*, 8. *Sclerostomum vulgare*, 9. *Oxyuris curvula*, 10. *Gastrophylus equi*, 11. *Moniezia denticulata*, 12. *Linguatula serrata*, 13. *Paramphystomum cervi*, 14. *Eurytrema pancreaticum*, 15. *Taenia crassicolis*, 16. *Taenia solium*, 17. *Taenia saginata*, 18. *Echinococcus*, 19. *Taenia cucumerina*, 20. *Trichocephalus depressusculus* und noch viele andere Arten, die ich bei meinen Arbeiten verwandt habe, erzeugen jedesmal hochgradige Gewebseosinophilie, wenn Körperstückchen von ihnen in das Gewebe oder Organ des Versuchstieres geimpft wurden.

2. Folgende verschiedene Organe und Gewebe können hochgradige Gewebseosinophilie in sich entstehen lassen, wenn bestimmte Reize, die in den Parasiten enthalten sind, auf sie einwirken: 1. Unterhautgewebe (Rücken und Bauch), 2. Submucosa (Magen und Darm), 3. Subseröses Gewebe (Bauch und Brust), 4. Muskelgewebe (Brust- und Bauchwand), 5. Fettgewebe (Lendenteil), 6. Magen (Vormagen und eigentlicher Magen), 7. Darm (Duodenum, Dünn- und Dickdarm), 8. Milz (Parenchym und Subcapsulargewebe), 9. Leber (Parenchym und Subcapsulargewebe), 10. Bauchhöhle, 11. Netz und Mesenterium, 12. Uterus (Lumen und Wand), 13. Samenleiter (Lumen und Wand) und 14. Blutgewebe.

3. Der Grad der experimentell hervorgerufenen Gewebseosinophilie, die durch die Parasitenkörperteilchenimpfung entsteht, ist sehr beträchtlich und kann als „stark“ oder „hochgradig“ bezeichnet werden. Diese experimentell hervorgerufene Gewebseosinophilie ist ebenso stark wie die natürlich entstandene, manchmal sogar noch hochgradiger.

4. Der Prozentsatz, in dem die experimentelle Gewebseosinophilie durch Impfung von Parasitenteilchen auf irgendein Organ oder Gewebe hervorgerufen wird, kann nach meiner in vielen hundert Experimenten gemachten Erfahrung gleich 100 gesetzt werden.

5. Die durch Parasitenimpfung in verschiedenen Organen und Geweben hervorgerufene Gewebseosinophilie zeigt keinen großen Unterschied in ihrer Intensität, soweit das Impfungsmaterial nur einer Art ist: Impft man in das Magen- oder Darmgewebe, das manchmal schon physiologisch Eosinophilzelleninfiltration zeigen kann, und in das subcutane

oder subseröse Gewebe, das normalerweise nie Gewebseosinophilie zeigt, so entsteht an beiden Impfstellen eine fast gleiche Eosinophilie, sie ist sogar ab und zu in den subcutanen oder subserösen Geweben stärker entwickelt als in den Magen- oder Darmgeweben.

6. Im Gegensatz zu der oben erwähnten Tatsache sind große Unterschiede im Grad und in der Häufigkeit der Entstehung der Gewebseosinophilie in denselben Geweben oder Organen vorhanden, wenn die Arten der Parasiten oder der Charakter des Impfungsmaterials oder die Methode der Impfung verschieden ist.

7. Die Parasiten enthalten nicht nur im lebenden Zustande, sondern auch noch kurze Zeit nach ihrem Absterben in sich die Stoffe, durch die sie eine Gewebseosinophilie hervorrufen können; manchmal erregen sie sogar noch einige Jahre nach ihrem Tode eine deutliche Gewebseosinophilie. Es gehen somit bestimmte, auf Eosinophilen positiv chemotaktisch wirkende Stoffe in den Parasiten mit ihrem Tode nicht verloren, sondern bestehen noch nach dem Absterben des Parasiten im Parasitenkörper weiter.

8. Die in den Parasiten enthaltenen Stoffe, die die Gewebseosinophilie hervorrufen, sind gegen Aufbewahrungsflüssigkeiten, wie Alkohol, Formalinlösung und andere, sehr resistent und werden auch nicht zerstört, selbst wenn sie über einige Jahre in diesen Flüssigkeiten aufbewahrt worden sind.

9. Die die Eosinophilen reizenden Stoffe behalten ihre Aktivität, auch wenn die lange Zeit aufbewahrten Parasitenstückchen zerkleinert und zerrieben und mit Wasser und Alkohol behandelt wurden. Die betreffenden reizenden Stoffe sind somit in den Parasitenkörperbestandteilen selbst enthalten.

10. Die alte Meinung, daß die Ursache der Gewebseosinophilie, die durch die Parasiten hervorgerufen wird, auf Stoffwechselprodukte der Parasiten zurückzuführen sei, ist zu verwerfen.

11. Die die Gewebseosinophilie hervorrufende Fähigkeit der Parasiten hängt von der Aufbewahrungszeit ab. Der Grad der Gewebseosinophilie ist bei frischen Parasiten stärker als bei lange Zeit aufbewahrten.

12. Lokale Impfung von lebenden Parasiten zieht sicher neutrophile Leukocytenfiltration oder Vereiterung nach sich, jedoch darf man hieraus nicht mit Bestimmtheit auf die Negativität der Eosinophilie schließen, denn oft entfaltet sich sehr deutlich die Gewebseosinophilie zusammen mit der oben geschilderten neutrophilen Leukocyteninfiltration oder Eiterung (s. später).

13. Parasitenteilchen, die an irgendeinem Ort eingepflanzt wurden, können an einer ganz anderen Stelle, die nie mit dem Parasitenteilchen in Berührung gekommen ist, eine Gewebseosinophilie hervorrufen. So konnte zum Beispiel ein kleines Parasitenstückchen, das in einer Bauch-

höhlennische befestigt wurde, an einer Stelle des Netzes, die weit von dem Parasitenstückchen entfernt war, eine sehr deutliche Gewebseosinophilie hervorrufen.

14. Die Tatsache, daß nicht nur lebendige, sondern auch abgestorbene Parasiten eine Gewebseosinophilie hervorrufen können, läßt sich dadurch erklären, daß die Impfstelle mit einem auf Eosinophilzellen positiv chemotaktisch wirkenden Stoff imbibierte und gereizt wird, einem Stoffe, der bei dem Zerfall und der Auflösung der Parasitenkörper an der Impfstelle frei wird.

15. Wenn ein genügend Reizstoffe enthaltendes Parasitenteilchen z. B. in das Rückensubcutangewebe eingepflanzt wird, so erzeugt es im Netzgewebe kaum eine Gewebseosinophilie, dieselbe könnte auch nur indirekt durch die auf dem Blutwege kommenden Reize entstehen. Jedoch wird in diesem Falle fast immer eine Knochenmarkseosinophilie hervorgerufen. Daraus kann man schließen, daß das Netzgewebe gegen die auf dem Blutwege kommenden indirekten Reize nicht so empfindlich ist wie das Markgewebe (s. IV. Abteilung).

16. Ein Parasitenkörperteilchen, das in eine Bauchhöhlenecke eines Versuchstieres eingepflanzt wird und weder mit dem Netz noch mit irgendeinem anderen Körperorgane eine Verbindung oder Verwachsung zeigt, wird von einem neugebildeten Gewebe umkapselt, das dem Körpergewebe des Versuchstieres entstammt. In diesem Kapselgewebe kann eine sehr deutliche Gewebseosinophilie entstehen.

17. Die Gewebseosinophilie zeigt in den verschiedenen Organen und Geweben in bezug auf ihren zeitlichen Verlauf ein im großen und ganzen gleichartiges Bild. Die Eosinophilie entsteht erst nach einem bestimmten Zeitverlauf, steigt dann relativ schnell an, bis sie ihr Maximum erreicht, fällt ganz allmählich wieder ab und verschwindet schließlich. Es kann also der zeitliche Verlauf gut durch eine Kurve dargestellt werden.

18. Benutzt man zu einer Impfung ein lange Zeit aufbewahrtes Parasitenkörperteilchen, so steigt die Gewebseosinophilie in bezug auf den Zeitverlauf nicht akut, sondern ganz langsam und allmählich auf und ab, die Kurve, die den zeitlichen Verlauf der Gewebseosinophilie darstellt, ist deswegen flach und niedrig. Diese Tatsache könnte man so erklären, daß in diesem Falle die reizenden Stoffe spärlich und nur allmählich aus dem Parasitenkörperteilchen gelöst wurden.

19. Wird ein so altes und lange Zeit aufbewahrtes Parasitenkörperteilchen jedoch fein zerrieben als Emulsion eingepflanzt, so zeigt die Kurve dieser Gewebseosinophilie ein akut auf und ab steigendes Maximumphänomen. Die Wellenform dieser Kurve ist also steil und hoch. Diese Erscheinung muß man wohl so erklären, daß der reizende Stoff des Parasitenkörperteilchens in der Emulsion schon aufgelöst worden ist und somit schnell und auf einmal zur Entfaltung und Wirkung kommen konnte.

20. Die Dauer der Gewebseosinophilie, die durch die Parasitenkörperchenimpfung erregt wird, ist von der Art der Parasiten, von dem Zustande des Impfmateri als und von der Art und Weise der Impfungsmethode abhängig. Ist z. B. der Reizstoff sehr stark und virulent, so entsteht die Gewebseosinophilie meistens früher, als wenn der Reizstoff nur schwachwirkend ist. Ebenso verschwindet die Eosinophilie bei dem starken Reizstoffe später als bei dem schwächeren Reizstoffe.

21. Die Zeit, innerhalb welcher die Gewebseosinophilie durch die Parasitenteilchenimpfung hervorgerufen wird, ist von dem Ort und der Stelle der Impfung abhängig. So liegt z. B. der Zeitpunkt für die Entstehung bei einer Impfung, die man intraperitoneal oder im Netz vornimmt, bedeutend früher als bei einer Impfung in das subcutane Gewebe. In gleicher Weise klingt die Reaktion bei der Netzingpfung früher als in letzterem Fall ab.

22. Obgleich die Zeitdauer der Gewebseosinophilie von den in den beiden obigen Abschnitten geschilderten Bedingungen abhängig ist, kann man sie doch im großen und ganzen in bestimmte Grenzen fassen. So sind die zeitlichen Begrenzungen einer Gewebseosinophilie, die man durch Impfung eines eine stärkere Reizkraft enthaltenden Parasitenteilchens ins subcutane Gewebe bewirkt, ungefähr folgende: Die Gewebseosinophilie entsteht während des Verlaufes von mehreren Stunden nach der Impfung, verstärkt sich allmählich und erreicht in 10, 15 oder 20 Tagen ihr Maximum. In diesem Maximum verharrt sie ungefähr zehn oder noch mehr Tage. Dann schwächt sie sich allmählich wie sie entstanden ab, ist 30—40 Tage nach dem Entstehen noch deutlich erkennbar und neigt erst nach 50—60 Tagen zum Abklingen. Dieser Zeitpunkt des Abklingens ist abhängig vom Verschwinden des im Parasitenkörper befindlichen Reizstoffes. Je früher der letztere verschwindet, um so früher klingt die Gewebseosinophilie ab.

23. Bei der Impfung eines Muskelgewebsstückchens von einem artgleichen Tiere auf das Versuchstier wird keine Gewebseosinophilie an der Impfstelle hervorgerufen. Dasselbe gilt auch, wenn man eine Emulsion des mit Wasser oder Alkohol behandelten Muskelgewebes als Impfmateri als gebraucht. Diese Tatsache zeigt, daß in dem frischen Muskelgewebe dieses Tieres keine auf die Eosinophilzellen chemotaktisch wirkende Stoffe vorhanden sind (s. II. Abteilung).

Zusammenstellung der Ergebnisse der pathologisch-histologischen Untersuchungen der Gewebseosinophilie.

A. Auftreten der Eosinophilzellen und ihr Verhalten an der Impfstelle.

1. In dem durch Parasitenkörperchen entstandenen Reaktionsgewebe findet man die ersten Spuren der Eosinophilzellen immer im Lumen der Blutcapillaren und nicht im Gewebe.

2. Die Eosinophilzellen treten dann durch die Capillarwand in das Gewebe hinaus. Man kann im histologischen Bild dieses Heraustreten der Eosinophilzellen durch die Stomata der Blutcapillaren sehr gut verfolgen.

3. Die Eosinophilzellen passen sich dem Capillarraum derart an, daß sie sich in ihm fortbewegen und durch die Stomata wandern können. Zu diesem Zwecke verschmälern die Eosinophilzellen, die als Grundform einen kugeligen Zellkörper zeigen, zuerst ihren Zellkörper. Dann bildet sich an dem vollkommen ringförmigen Kern eine Trennung, die sich immer mehr erweitert, so daß der Kern schließlich eine stäbchenförmige Gestalt annimmt und die Eosinophilzellen sich nun durch enge Capillaren und Stomata hindurchbewegen können.

4. Das Heraustreten der Eosinophilzellen durch die Stomata der Capillaren ist ein aktiver und kein passiv-mechanischer Vorgang.

5. Die Kerne der im Blut vorhandenen Eosinophilzellen zeigen an ihrem Kerne fast stets eine vollkommen glatte Ringgestalt. Treten sie durch die Capillarwand in das Reaktionsgewebe hinaus, so nehmen die Kerne manchmal Hufeisen-, Halbring- oder noch andere Formen an. Sonst zeigen die Eosinophilzellen keine Formveränderungen oder Verschiedenheiten. Diese Form behalten sie auch unabhängig von den verschiedenen Stadien der Gewebsreaktion, unabhängig von der Wahl der Impfstelle und auch unabhängig von den verschiedenen Arten des Impfmateri als bei (s. V. Abteilung).

6. Die Fortbewegungsrichtung der Eosinophilzellen, die bereits durch die Capillarwand herausgetreten sind, ist abhängig von der Lage des Impfmateri als. Die Eosinophilzellen sind stets bestrebt, sich dem Impfmateri al zu nähern, und es kommt auch vor, daß sie sich in Richtung ihrer Körperachse direkt auf das Impfmateri al hinbewegen.

7. Die Gewebsinfiltration mit Eosinophilzellen kann sich schon in den früheren Abschnitten der Gewebsreaktion zeigen. Im Falle, wo die Infiltration mit neutrophilen Leukocyten vollkommen fehlt, können sie sogar an erster Stelle der zelligen Infiltration im Reaktionsgewebe stehen.

8. Die alte Ansicht, daß Eosinophilzellen nie in den frühesten Stadien eines Entzündungsvorganges, sondern nur bei chronischen und langdauernden Entzündungen auftreten, lässt sich nicht mehr aufrechterhalten.

B. Das Verhältnis der Eosinophilzellen zu den anderen Infiltrationszellen.

1. Die Gewebsinfiltration mit Eosinophilzellen pflegt meistens erst später zum Vorschein zu kommen, wenn an der betreffenden Stelle schon eine Infiltration der neutrophilen Leukocyten vorhanden ist. Ist diese

Infiltration sehr langdauernd und chronisch, so kann die Gewebsinfiltration mit Eosinophilzellen neben dieser letzteren vorkommen.

2. Die Hypothese, an die mehrere Autoren glauben, daß bei einer Gewebsinfiltration mit neutrophilen Leukocyten die Gewebsinfiltration mit Eosinophilzellen fehle und daß ein auf die neutrophilen Leukocyten positiv chemotaktisch wirkender Stoff auf Eosinophilzellen negativ chemotaktisch wirkt, ist zu verwerfen.

3. Die Gewebsinfiltration mit Eosinophilzellen geschieht in den meisten Fällen gleichzeitig mit der Infiltration mit Lymphocyten oder es erfolgt die erstere früher als die letztere und umgekehrt. Wenn die Gewebsinfiltration mit Lymphocyten auch früher entstehen kann als die mit Eosinophilzellen, so geschieht sie niemals früher als die Infiltration durch neutrophile Leukocyten.

4. Das Austreten und die Infiltration mit Eosinophilzellen im Reaktionsgewebe erfolgt immer an einer von dem Parasitenkörper entferntliegenden Stelle, im Gegensatz zu den neutrophilen Leukocyten, die immer an einer dem Parasitenkörper naheliegenden Stelle aufzutreten pflegen. Zwischen den beiden Zellarten besteht also eine Verschiedenheit in bezug auf ihre Infiltrationsstelle.

5. Die Infiltration mit Lymphocyten geschieht, sofern eine Infiltration mit neutrophilen Leukocyten fehlt, an einer dem Impfparasitenkörper naheliegenden Stelle des Reaktionsgewebes. Im Falle, wo die Infiltration mit neutrophilen Leukocyten vorhanden ist, erfolgt die Infiltration mit Lymphocyten zusammen mit derjenigen der Eosinophilzellen an einer vom Parasitenkörper entferntliegenden Stelle.

6. Im Gegensatz zu den neutrophilen Leukocyten, die nicht nur das Parasitenkörperchen direkt berühren, sondern sogar auch in sein Gewebe hineintreten und Zerfall, Phagie und Verdauung des Parasiten bewirken, zeigen die Eosinophilzellen meist keine Berührung mit dem Parasitenkörper, geschweige, daß sie in sein Gewebe hineintreten oder überhaupt irgendeine direkte innige Beziehung zu ihm aufweisen.

7. Die Lymphocyten könnten im Falle, wo die Infiltration mit neutrophilen Leukocyten fehlt, mit dem Parasitenkörperchen in Berührung kommen: verhalten sich jedoch wie die Eosinophilzellen, wenn eine Gewebsinfiltration mit neutrophilen Leukocyten vorhanden ist.

8. Die neutrophilen Leukocyten zeigen nur wenig Affinität zum Reaktionsgewebe, sie halten sich nur kurze Zeit in ihm auf, bewegen sich dann schnell wieder von ihm fort und lassen durch ihre Ansammlung zu einer Zellenmasse Eiterung entstehen. Dagegen zeigen die Eosinophilzellen zu dem Reaktionsgewebe immer die innigste Affinität und halten sich gerne und längere Zeit in ihm auf. Die Affinität der Lymphocyten zum Reaktionsgewebe ist inniger als die der neutrophilen Leukocyten und weniger innig als die der Eosinophilzellen.

9. Die neutrophilen Leukocyten pflegen infolge ihrer Arbeit ein pathologisches Phänomen der Degeneration, des Zerfalls und des Zelltodes an sich zu zeigen. Dagegen zeigen die Eosinophilzellen diese Erscheinungen selten als Folge ihrer Tätigkeit und lassen kaum Eiterung, die aus Eosinophilzellen allein besteht, entstehen.

10. Kurz zusammengefaßt kann die Haltung der neutrophilen Leukocyten im Reaktionsgewebe gegenüber dem Impfparasitenkörperchen als aggressiv und die der Eosinophilzellen als abwehrend bezeichnet werden.

C. Auftreten und Eigenschaften der Gewebseosinophilie.

1. Die Stelle im Reaktionsgewebe, an welcher die Gewebseosinophilie entsteht, hängt einerseits vom histologischen Bau desselben und andererseits von einem zeitlichen Faktor ab. Wenn man also den Sitz der Impfung und den Zeitpunkt derselben kennt, kann man sagen in welcher Schicht des Reaktionsgewebes sich die Eosinophilie befindet. Der Lieblingssitz der Gewebseosinophilie kann stets bestimmt werden.

2. Das Bindegewebe, besonders das neugebildete Granulationsgewebe, ist ein Ort, wo die Gewebseosinophilie am liebsten auftritt. Im Muskel-, Epithel- und Drüsenzellengewebe hingegen zeigen die Eosinophilzellen nur selten oder kaum eine Infiltration. Eine Ausnahme machen die bindegewebigen Bestandteile der oben aufgezählten Gewebe.

3. Im Reaktionsgewebe bevorzugt die Gewebseosinophilie die mittlere und die äußere Schicht. Zum Beginn der Reaktion zeigt sich die Gewebseosinophilie deutlich in der Mittelzone, während sie sich in der letzten Hälfte derselben in der Gegend zwischen der mittleren und äußeren Zone zeigt.

4. Die Form der Gewebseosinophilie in bezug auf den histologischen Bau ist je nach Lage des Impfmateri als und Bau des Reaktionsgewebes verschieden. Die Infiltration ist meistens diffus, doch auch herdweise, circumscrip t, streifenartig oder noch anderer Art.

5. Der Zeitpunkt, an dem sich die Gewebseosinophilie am deutlichsten zeigt, liegt nicht im Anfangsstadium, sondern im Mittel- und Spätstadium der Reaktion. Die Gewebseosinophilie wird nämlich im Anfangsstadium durch mein sog. „Phänomenon perturbationis in prima parte reactionis“ (Verwirrungszustand im Anfangsstadium der Reaktion) gestört. Im Mittelstadium dem „Phänomenon naturale in media parte reactionis“ (Realisationszustand im Mittelstadium der Reaktion), zeigt die Eosinophilie am deutlichsten ihren eigentlichen Charakter, und im Spätstadium, dem „Phänomenon instatu permanendi in suprema parte reactionis“ (Verharrungszustand im Spätstadium der Reaktion) ver-schwindet sie nicht, sondern zeigt sich noch weiter.

6. Mein sog. „Füllungsphänomen der Capillaren mit Eosinophilzellen“ das im Reaktionsgewebe hervortritt, entsteht meist in dessen

äußerer Zone, manchmal auch in der mittleren und nur selten in der inneren. Es kommt ferner nie im frühen Stadium der Reaktion vor, sondern stets im späten Stadium.

7. Die durch die Parasitenkörperteilchenimpfung hervorgerufene experimentelle Gewebseosinophilie unterscheidet sich in ihrem Charakter nicht von der natürlichen durch das Schmarotzertum der Parasiten entstandenen Gewebseosinophilie.

D. Beziehungen zwischen Eosinophilzellen und chemotaktischem Stoffe.

1. Der gegenüber den Blutzellen die Hauptrolle spielende chemotaktische Stoff, der in den sterilisierten Parasitenkörpern enthalten ist, ist auf die Eosinophilzellen positiv wirkend. Der Stoff wirkt auf die Lymphocyten sehr wenig, noch weniger oder ab und zu fast nicht auf die neutrophilen Leukocyten.

2. Es ist sehr schwer und fast unmöglich, durch die Impfung eines sterilisierten Nahtfadens oder Paraffinkügelchens oder auch eines frischen homologen Muskelgewebes in der Impfstelle eine Gewebseosinophilie hervorzurufen. Dieses Material enthält keine auf die Eosinophilzellen positiv chemotaktisch wirkenden Stoffe.

3. Obgleich die in dem Parasitenkörperchen enthaltenen Reize keine chemotaktischen Wirkungen für die neutrophilen Leukocyten besitzen, so kann, wenn die Wirkung des reizenden Stoffes sehr stark, akut und groß ist, im ersten Verlaufe der Lokalreaktion eine beträchtliche temporäre Infiltration mit neutrophilen Leukocyten auftreten. Das ist mein „Phänomenon perturbationis in prima parte reactionis“.

4. Sind die Reize des eingepfunden Parasitenkörpers im Reaktionsgewebe schon abgeklungen und hat die dort entstandene Gewebseosinophilie einen bestimmten Stärkegrad erreicht, so verschwindet sie nicht sofort nach dem Abklingen, sondern behält noch relativ lange Zeit ihren Zustand bei. Das ist mein „Phänomenon in statu permanendi in suprema parte reactionis“.

5. Im Gegensatz zu der experimentell hervorgerufenen Gewebseosinophilie kann es in der Natur vorkommen, daß in einem Materiale, in dem Parasiten vorhanden sind, keine Gewebseosinophilie entsteht: andererseits kann man sie in einem Material finden, in dem sich gar kein Parasit befindet. Diese Tatsachen lassen sich leicht erklären, doch muß ich hier in diesem Auszug darauf verzichten.

6. Es gibt keinen Nachweis dafür, daß die Stoffwechselprodukte der Parasiten stets eine auf die Eosinophilzellen positiv chemotaktisch wirkende Substanz in sich enthalten. Dagegen ist es sicher, daß das Körpergewebe der Parasiten selbst diese chemotaktisch wirkenden Stoffe enthält (s. vorher geschilderten Teil).

E. Die Beziehungen zwischen den Eosinophilzellen und den Blutgefäßen

1. Die Blutcapillaren im Reaktionsgewebe füllen sich manchmal streckenweise mit Eosinophilzellen, die in Reihen von fünf bis sechs ja sogar bis neun Zellen hintereinander liegen können. Man kann sogar nachweisen, daß zwischen diesen Eosinophilzellen keine anderen Blutzelelemente liegen. Diese Tatsache habe ich das „Füllungsphänomen der Capillaren mit Eosinophilzellen“ genannt.

2. Nicht nur die Blutcapillaren, sondern auch die größeren Blutgefäße des Reaktionsgewebes können in ihrem Gefäßlumen eine beträchtliche Anzahl von Eosinophilzellen enthalten.

3. Der Prozentsatz der Eosinophilzellen im Blut, der durch die Gefäße in das Reaktionsgewebe hinausgetreten ist, überschreitet den normalen Prozentsatz um das Zehnfache oder noch mehr.

4. Im Falle, wo die Eosinophilzellen nirgends im Reaktionsgewebe nachzuweisen sind, kann doch in der Umgebung der Gefäße eine Gewebsinfiltration mit Eosinophilzellen angetroffen werden.

5. Die Gewebsinfiltration mit Eosinophilzellen wird durch die in das Reaktionsgewebe imbibierten, auf Eosinophilzellen positiv chemotaktisch wirkenden Stoffe hervorgerufen. Es ist fraglich, ob die reizenden Stoffe, die in das zirkulierende Blut hineingelangen, als direkte Ursache für die entstandene Gewebs eosinophilie angesehen werden können.

6. Die auf die Eosinophilzellen positiv chemotaktisch wirkenden und in das zirkulierende Blut hineingekommenen Stoffe entfalten zweierlei Wirkungen auf das Knochenmarkgewebe. Erstens üben sie Produktionsreize auf die Eosinophilzellen und ihre Mutterzellen aus und zweitens Lösungsreize, die das Heraustreten der im Knochenmark neugebildeten oder schon vorhandenen Eosinophilzellen in das strömende Blut verursachen.

7. Die Infiltration mit Eosinophilzellen und die Entstehung der Gewebs eosinophilie läßt sich ohne die Voraussetzung der innigsten Beziehungen zwischen den Eosinophilzellen und den Blutgefäßen überhaupt nicht erklären, d. h. ohne diese Voraussetzung wäre man nicht imstande, sich von dem Austreten der Eosinophilzellen im Reaktionsgewebe, ihrer Gewebsinfiltration und von allen anderen Erscheinungen der Gewebs eosinophilie ein Bild zu machen.

8. Die Infiltration der Eosinophilzellen und die Entstehung der Gewebs eosinophilie läßt sich in allen ihren Erscheinungen unter Berücksichtigung der Beziehungen zwischen den Eosinophilzellen und den Blutgefäßen leicht erklären, wenn man selbst alle anderen Bedingungen und Beziehungen verwirft. Die histogenetische Theorie der Eosinophilzellen und der Gewebs eosinophilie ist nach meinen Untersuchungen sehr in Frage gestellt; ich werde später noch eingehend darauf zurückkommen (s. V. Abteilung).

II. Abteilung.

Ätiologie der Gewebseosinophilie und biologische Erklärung ihrer Entstehung.

In der I. Abteilung habe ich die ätiologischen Beziehungen zwischen der Gewebseosinophilie und den Parasiten eingehend beschrieben. Ich habe betont, daß die Parasiten nicht nur im lebenden, sondern auch im abgestorbenen Zustande eine Gewebseosinophilie hervorrufen können. Ferner habe ich in meinen Experimenten festgestellt, daß die diesen Parasiten eigentümlichen Stoffwechselprodukte und ihre spezifische Sekretion für die Beurteilung der ätiologischen Beziehungen nicht die Wichtigkeit besitzen, wie der Parasitenkörper selbst. Sonach ist es möglich, auch durch eine in ihren Baubestandteilen den Parasiten ähnelnde Substanz eine Gewebseosinophilie hervorzurufen.

Sucht man andererseits an der Hand der Natur diese Beziehungen festzustellen, so kann man solche zwischen Parasiten und Gewebseosinophilie häufig nicht finden, was auch von mir bei über 100 Ratten gemachte Versuche bestätigen, deren Uterus hochgradige Gewebseosinophilie aufwies. Auch in der menschlichen Pathologie, besonders bei Hautaffektionen, serologischen und anaphylaktischen Krankheiten, malignen Geschwülsten und Entzündungen, bei denen sich zuweilen eine hochgradige Gewebseosinophilie zeigt, kommen nach meinen Untersuchungen die Parasiten bei den meisten Fällen für die Beurteilung der Beziehungen nicht in Betracht.

Auf Grund dieser Beobachtungen bin ich zu dem Schlusse gekommen, daß die Entstehung der Gewebseosinophilie sowohl in der Tierwelt als auch beim Menschen außer auf Parasiten auch auf andere Ursachen zurückgeführt und auch durch anderes Material hervorgerufen werden könne.

Von diesem Gedanken ausgehend habe ich unter Verwendung anderen Materials als Parasiten versucht, eine Gewebseosinophilie hervorzurufen und hieraus die ätiologischen Beziehungen zur Gewebseosinophilie zu erklären.

Ich habe daher verschiedene Gewebe und Organe aus Tier- und Pflanzenwelt als Impfungsmaterial verwendet und den Grad ihrer Fähigkeit, Gewebseosinophilie hervorzurufen, miteinander verglichen, wobei ich bezüglich der Wirkung auf die verschiedenen Organe und Gewebe der artfremden, bzw. arthomologen Tiere zwischen ganz frischem und chemisch etwas verändertem, desgleichen zwischen blutfreiem und nicht blutfreiem Impfungsmaterial unterscheiden konnte.

Die Resultate bestätigen meine Annahme, daß die die Gewebseosinophilie hervorrufenden Wirkungen nicht nur in den Parasiten sondern auch in fast allen Organen und Geweben artfremder Tiere enthalten

sind und sich sogar in den Organen und Geweben arthomologer Tiere vorfinden, falls bestimmte Bedingungen hierzu gegeben sind. Aus letzterer Tatsache ist unschwer zu schließen, weshalb in der Natur bei verschiedenen Krankheiten, die in keiner Beziehung zu Parasiten stehen, bedeutende Gewebseosinophilien entstehen können.

Bei Erforschung der biologisch-physiologischen Bedeutung der Gewebseosinophilie habe ich mich insbesondere mit der Frage beschäftigt, weshalb und wodurch in der Natur oder in Experimenten die Eosinophilzellen in loco auftreten, und fernerhin mit der biologisch-chemischen Frage, welche Stoffe gegenüber Eosinophilzellen positiv chemotaktisch sind; des weiteren damit, welche Beziehungen zwischen der Fähigkeit, eine Gewebseosinophilie hervorzurufen, und Eiweißen, Fetten und Kohlenhydraten bestehen. Es ließ sich feststellen, daß die Gewebseosinophilie tatsächlich nichts anderes als eine Erscheinungsform von biologischen Reaktionen des Organismus gegenüber artfremden Tiersubstanzen im allgemeinen darstellt, die wir auf pathologisch-biologischem Gebiete nachweisen können.

Zu meinen Untersuchungen habe ich 35 Versuchsgruppen, jede Gruppe aus 10—12 Tieren bestehend, verwendet. Die Zahl der Versuchstiere betrug 352, die der gewonnenen Präparate etwa 600.

Da ich nur einen kurzen Überblick über meine Arbeit geben will, beschränke ich mich hier, gemäß dem in der I. Abteilung eingehaltenen Prinzip, darauf, kurz die Schlußfolgerungen aus den mit meinen Experimenten gewonnenen Resultaten mitzuteilen.

Schlußbetrachtung der II. Abteilung.

1. Durch Impfung von Organen oder Geweben von Fischen (beispielsweise Bonito), Amphibien (Fröschen), Vögeln (Hühnern) und Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen) in das Körpergewebe oder die Organe des Versuchstieres läßt sich leicht eine ausgeprägte Gewebseosinophilie hervorrufen.

2. Durch die meisten pflanzlichen Substanzen kann sie nicht erzeugt werden, so durch Getreide (rohe Reiskörner, gekochte Bohnen), Wurzelgewächse (rohe Kartoffeln, gekochte süße Kartoffeln), Früchte (rohe und gekochte Kastanien), Zuckerarten (Rohr- und Traubenzucker), Stärke (verschiedene Arten) sowie durch mineralische Substanzen (Paraffin).

3. Verschiedene Organe und Gewebe, z. B. Magen, Darm, Herz, Leber, Pankreas, Speicheldrüse, Niere, Nebenniere, Harnblase, Lunge, Milz, Knochenmark, Uterus, Eierstock, Hoden, Samenbläschen, Prostata, Schilddrüse, Thymus, Lymphdrüse, Muskel- und Fettgewebe von Affe, Pferd und Kaninchen können im Versuchstiere eine stark ausgeprägte Eosinophilie hervorrufen.

4. Magen- und Darmgewebe, das im physiologischen Zustande in der Schleimhaut nicht selten Eosinophilinfiltration aufweist, pflegt, wenn als Impfungsmaterial benutzt, dennoch keine besonders intensive Gewebseosinophilie hervorzurufen. Auch die Nebenniere, in der Adrenalin produziert wird und zwischen welcher und der Bluteosinophilie man eine bestimmte Beziehung zu konstruieren geneigt ist, weist keine Besonderheiten auf. Mit den anderen Organen verglichen, ruft dagegen die Niere in den meisten Fällen eine besonders stark ausgeprägte Gewebseosinophilie hervor.

5. Gewebe von Hirn und Rückenmark erzeugen nur schwer eine Gewebseosinophilie. Diese Tatsache stimmt mit dem Befunde überein, daß diese Organe in der Natur kaum eine Gewebseosinophilie zeigen. Eine Parallele hierzu stellt Eigelb und das durch dieses hervorgerufene Reaktionsgewebe dar.

6. Die in 1—3 angegebenen Tatsachen zeigen, daß die Gewebseosinophilie nicht nur durch Parasitenkörperchen, sondern auch durch Organe und Gewebe heterologer Tiere sehr leicht hervorgerufen werden kann. Irgendein positiv chemotaktisch wirkender Stoff, der den ursächlichen Reiz für das Zustandekommen einer Eosinophilie darstellt, kommt also spezifisch den Parasiten nicht zu, da er auch in den Organen und Geweben der heterologen Tiere reichlich vorhanden ist.

7. Der Umstand, daß verschiedene heterologe Tierorgane und Gewebe im allgemeinen Gewebseosinophilie hervorrufen können, läßt sich nicht durch Wirkung des in diesen Organen und Geweben enthaltenen Blutes erklären, da die durch Auswaschung fast ganz vom Blut befreiten Organe und Gewebe ebenso wie die Blut enthaltenden eine sehr stark ausgeprägte Eosinophilie hervorrufen können.

8. Durch die Annahme, daß das Impfmateriale in der Gewebsaufbewahrungsflüssigkeit materielle Veränderungen erleidet, kann die Tatsache, daß verschiedene heterologe Tierorgane und Gewebe im Allgemeinen eine Gewebseosinophilie hervorrufen können, nicht erklärt werden, da Material, das in ganz frischem Zustande sofort eingepflegt wird, in noch ausgeprägterem Maße eine Gewebseosinophilie hervorzurufen imstande ist.

9. Von 18 Impfversuchen mit Organen und Geweben artgleicher Tiere, die vier Tage lang in Formalinlösung aufbewahrt gewesen waren (Herz, Leber, Pankreas, Magen, Darm, Milz, Hoden, Ovarium, Uterus und Nieren), hatten 11 (61%) ein negatives und 7 (39%) ein positives Ergebnis.

10. Von 37 Impfversuchen mit Organen und Geweben artgleicher Tiere, die ganz frisch und mit keinerlei Aufbewahrungsflüssigkeit in Berührung gekommen (Hirn, Herz, Speicheldrüse, Milz, Rückenmark, Lunge, Fettgewebe, Muskelgewebe, Leber, Pankreas, Niere, Hoden, Thymus, Uterus,

Magen, Lymphdrüse, Nebenniere, Samenbläschen, Ovarium, Harnblase, Darm und Knochenmark) hatten 23 (62%), ein negatives und 15 (38%) ein positives Ergebnis.

11. Die in obigen beiden Unterabteilungen angeführten Tatsachen lassen darauf schließen, daß das Vermögen, eine Gewebseosinophilie hervorzurufen, bei Organen und Geweben homologer Tiere, sehr gering ist oder gänzlich fehlt. Indes darf die Tatsache nicht außer Acht gelassen werden, daß dieses Vermögen sich in vereinzelt Fällen entfalten kann und zwar auch dann, wenn das Impfmateriel keinen materiellen Veränderungen ausgesetzt worden ist.

12. Aus den angeführten Tatsachen kann man leicht entnehmen, daß der die Gewebseosinophilie hervorrufende Stoff nicht nur im Parasitenkörper und in den Organen und Geweben artfremder Tiere vorkommt, sondern auch in denjenigen artgleicher Tiere. Es kann also ohne das Schmarotzertum von Parasiten zu Gewebseosinophilie kommen, so bei malignen Tumoren, die dem Körpergewebe gegenüber ja auch heterolog sind, und bei den verschiedenen serologischen und anaphylaktischen Krankheiten, die durch Einführung eines artfremden Eiweißes hervorgerufen werden.

13. Kaninchen-, Meerschweinchen- oder Ziegenblutkörperchen, die durch Auswaschung von ihrem Serumeiweiß befreit wurden, können je nach der Impfstelle im Subcutan- oder Netzgewebe sehr wohl eine stark ausgeprägte Gewebseosinophilie hervorrufen.

14. Durch Hitze koagulierte Blutserum, Blutkuchen und Gemenge von Fibrinen und Leukocyten aus Pferdeblut, Fibrine von Ziegenblut und Eiereiweiß können bei Impfung im Versuchstiere auch eine Gewebseosinophilie hervorrufen. Indes ist die Gewebseosinophilie hervorrufende Kraft der schwer resorbierbaren Fibrine und des gesottenen Eiereiweißes sehr gering.

15. Serumalbumin, Ovoalbumin, Hämoglobin, Casein und Hefenuclein sowie Abbauprodukte von Eiweiß wie Albumosen und Peptone können ebenfalls eine Gewebseosinophilie hervorrufen, wenn auch nur in geringem Maße.

16. Aus den in den vorigen Unterabteilungen angeführten Tatsachen läßt sich schließen, daß nicht nur kompliziert aufgebautes Material, wie die Organe und Gewebe artfremder Tiere, sondern auch viel einfachere Eiweißkörper, ja sogar die ganz einfachen Abbauprodukte des Eiweißes eine Gewebseosinophilie hervorrufende Kraft besitzen. Zwischen Gewebseosinophilie und Eiweiß muß somit eine enge Beziehung bestehen. Die Eiweißkörper selbst bzw. deren Zersetzungsprodukte scheinen die die Gewebseosinophilie hervorrufende Ursache zu sein.

17. Bei 109 Experimenten war der Grad der durch Impfung mit Organen und Geweben artfremder Tiere hervorgerufenen Gewebseosi-

nophilie „mittelstark“. Bei Impfung mit Organen und Geweben artgleicher Tiere in 55 Versuchen „schwach“.

18. Von 109 Impfungsversuchen mit Organen und Geweben artfremder Tiere hatten 94% ein positives Ergebnis. Von 55 Fällen, bei denen durch Impfung von Organen und Geweben artgleicher Tiere eine Gewebseosinophilie hervorgerufen werden sollte, hatten 38% ein positives Ergebnis.

19. Die in 17 und 18 angeführten Tatsachen lassen erkennen, daß je nach der Artverschiedenheit bzw. Artgleichheit des das Impfmateriale liefernden Tieres, dem Versuchstier gegenüber, die zum Impfen verwendeten Organe und Gewebe bezüglich des Vermögens und der Kraft eine Gewebseosinophilie hervorzurufen, sich stark voneinander unterscheiden, wenn auch vom rein chemischen Standpunkte aus eine Auseinanderhaltung schwer ist. Die Gewebseosinophilie stellt nichts anderes dar, als eine Teilerscheinung einer allgemein biologischen Reaktion, die im Tierkörper artfremden Eiweiß gegenüber auftritt (um vorläufig nur vom Eiweiß zu sprechen). Infolgedessen dürfte es schwer sein, Bedeutung und Funktionen der Gewebseosinophilie zu erklären, ohne das Verhalten des Tierorganismus artfremden Eiweiß gegenüber biologisch zu erforschen.

III. Abteilung.

Experimentelle Studien über die Bluteosinophilie und ihre biologischen Funktionen.

Ich habe in den Schlußfolgerungen der I. Abteilung angegeben, daß man bei einem Versuchstiere leicht an Stellen, an denen ein Parasitenkörperteilchen oder ein Organstückchen eines artfremden Tieres (s. II. Abteilung) eingeimpft worden ist, eine deutliche Gewebseosinophilie hervorrufen kann, und daß die diese Gewebseosinophilie aufbauenden eosinophilen Zellen von dem zirkulierenden Blut aus durch die Capillarwand in den betreffenden Orten austreten, deswegen die Entstehung der Gewebseosinophilie aus anderen als Eosinophilzellen des Blutes schwer denkbar ist (s. weiter V. Abteilung.)

Es ist deshalb bei biologischen und pathologischen Studien über die Eosinophilzellen nötig, die Untersuchung der Bluteosinophilie durchzuführen, weil man ohne dieselbe nicht imstande ist, Kausalität der Gewebseosinophilie, ihr Auftreten und ihr Abklingen zu verstehen.

Im Hinblick darauf, daß derartige vergleichende Studien fehlen, habe ich Entstehen und Verlauf der verschiedenen Eosinophilien verglichen und mußte bei dieser Arbeit die Zustände im Blute, dem gewöhnlichen Aufenthaltsort der Eosinophilzellen, besonders genau berücksichtigen.

Zu diesem Zwecke habe ich bei einem Versuchstiere einen bestimmten Reiz an bestimmter Stelle gesetzt und dadurch einerseits eine Gewebeeosinophilie in loco, andererseits eine Bluteosinophilie hervorgerufen und diese beiden Eosinophilien jeweils besonders in zeitlicher Hinsicht sorgfältig studiert.

Als Impfmateriel wählte ich in einer Konservierungsflüssigkeit (wie Alkohol) ziemlich lange Zeit aufbewahrte alte sterile Parasiten. Von diesen Parasiten stellte ich verschiedene Arten von Extrakten und Aufschwemmungen her. Diese Parasitenpräparate injizierte ich bei Versuchstieren, die durch genaue Untersuchung auf die Beschaffenheit ihres Blutes kontrolliert worden waren, wiederholt ein bis mehreremal entweder ins subcutane Gewebe oder in die Bauchhöhle.

Nach den Injektionen habe ich je nach dem Untersuchungszweck systematisch in jedem Zeitabschnitt (Minuten, Stunden, Tagen, Wochen, Monaten) vom Tiere Blut abgenommen und erstens die Veränderungen der Beschaffenheit des Blutes, die nach der Injektion erst auftraten, im Vergleich zu derjenigen vor der Injektion und natürlich auch im ganzen Verlaufe der Blutveränderungen d. h. von der Entstehung der Bluteosinophilie bis zum Abklingen genau studiert.

Diese Bluteosinophilie habe ich dann unter verschiedenen Bedingungen untersucht und konnte dadurch verschiedene wichtige Charaktere der Bluteosinophilie, besonders die Formel des zeitlichen Verlaufs derselben, das Gesetz über die Schwankungen der Zahl der Eosinophilzellen und auch die verschiedenen innigen Beziehungen betreffs Ort und Stelle, an der die Injektionen durchgeführt wurden, nachweisen.

Im folgenden möchte ich von meinen Experimenten berichten, die an 20 Versuchstieren ausgeführt wurden. Bei diesen Tieren machte ich 388 mal Blutentnahmen und zählte von jedem Präparate 400, also im ganzen 155 200 Leukocyten aus.

Ich muß mich hier auch darauf beschränken, nur die Schlußfolgerungen meiner in Japan in extenso veröffentlichten Arbeit niederzulegen.

Schlußfolgerungen der III. Abteilung.

I. Ergebnisse über das Gesetz der Zahlenschwankungen der Eosinophilzellen im Blute, die durch lokale Impfung von Reizstoffen hervorgerufen werden.

1. Ein Stoff, der auf Eosinophilzellen chemotaktische Wirkung besitzt, ruft Schwankungen des Zahlenwertes der Eosinophilzellen im Blut hervor, wenn er bei Versuchstieren im subcutanen Gewebe oder intraperitoneal geimpft wird.

2. Hat sich der normale Zahlenwert der Eosinophilzellen im Blut einmal verändert, so tritt in ihm von diesem Zeitpunkt an eine bestimmte Schwankung auf. Der veränderte Zahlwert der Eosinophilzellen wird nicht fixiert oder beibehalten.

3. Diese Zahlenschwankung der Eosinophilzellen ist ganz unabhängig vom Charakter und von der Größe des veränderten Zahlenwertes, d. h. die Zahlenschwankung fehlt niemals, gleichgültig, ob der normale Zahlenwert der Eosinophilzellen durch den Reiz sehr hochgradig oder nur ganz wenig verändert ist und auch gleichgültig, ob er nach der positiven (Eosinophilie) oder nach der negativen Seite (Eosinopenie) verändert ist.

4. Der Grund der Schwankung ist innerhalb bestimmter Grenzen proportional dem Grade der Abweichung von dem normalen Zahlwert, die durch den Reiz einmal entstanden ist; d. h. die Schwankungen sind umso hochgradiger, je größer der Grad der Abweichung ist und umgekehrt.

5. Die Schwankung zeigt eine bestimmte Periode, die aus 2 Phasen besteht, von denen jede eine der anderen entgegengesetzte (eine positive und eine negative) Richtung besitzt. Der Verlauf der Schwankung läßt sich also mit einer Kurve wellenförmig darstellen, bei der die eine Phase eine Eosinopenie und die anschließende im Gegensatz zur vorigen eine (relative oder absolute) Eosinophilie darstellt.

6. Im Verlaufe dieser Schwankungen zeigt die Welle keinerlei Unregelmäßigkeit in der Größe, sondern eine bestimmte Gestalt. Sie vergrößert sich von einem bestimmten Anfangspunkt an allmählich oder verkleinert sich, wenn sie natürlich auch von verschiedenen Momenten immerhin beeinflußt werden kann.

7. Diese Schwankungen dauern solange an, bis der betreffende normale Zahlwert der Eosinophilzellen im Blut wiederhergestellt ist. Oft wird der Normalwert nicht ganz erreicht, es besteht dann eine kleine Niveaudifferenz. Ich habe so diese Zahlsschwankungen „Zahlgleichgewichtsschwankung der Blutzellen“ im allgemeinen benannt.

8. Diese Schwankung tritt jedesmal nach einem Reiz auf, sofern dieser stark genug ist und das auch dann, wenn schon eine Schwankung durch einen früher gesetzten Reiz vorhanden ist. Die neu bewirkte Schwankung wird durch die schon vorhandene nicht beeinflußt und kommt je nach Charakter und Intensität des Reizes voll zu Geltung.

9. Sind durch mehrere Reize neue Schwankungen in einer gewissen Reihenfolge entstanden, so besteht die entstandene Wellenform aus der Zusammensetzung der einzelnen Wellen. Die Höhe oder Tiefe der vereinigten Welle ist in einem gewissen Zeitpunkte von derjenigen der einzelnen elementaren abhängig. Stimmen die Richtungen der einzelnen Wellenbewegungen überein, so ist die Höhe der Gesamtwellen sehr viel größer usw. Es bestehen also einigermaßen additive Verhältnisse.

10. In den Schwankungen drückt sich nichts anderes als die biologische Funktion des Blutes aus, das die Versorgung des Gewebes mit Eosinophilzellen durchführen muß, die sich nach äußerem Reiz und der

Knochenmarksreaktion richtet. Durch das Studium dieser Schwankung nach Verlauf und Charakter, kann man alle Beziehungen und das Kausalitäts-Verhältnis zwischen dem obengenannten äußeren Reize und Gewebseosinophilie und auch zwischen Blut- und Knochenmarkseosinophilie genau kennen lernen. Ich habe diese Schwankung mit Rücksicht auf ihre biologische Bedeutung auch „Bedürfnisversorgungsschwankung“ genannt.

II. Über die Zahlgleichgewichtsschwankungen der Eosinophilzellen im Blut, die durch Verschiedenheit der Impfungsstelle hervorgerufen werden und ihre Erklärung.

1. Der Zeitpunkt, an dem die Bluteosinophilie (in weiterem Sinne) nach der Impfung des reizenden Stoffes zuerst auftritt, ist je nach der Impfstelle verschieden, d. h. die Bluteosinopenie entsteht bei subcutaner Impfung später als bei intraperitonealer. Die Bluteosinophilie (im engeren Sinne) hingegen ist bei der ersteren früher erreicht, als bei Bauchhöhlenimpfung. Dieses verschieden rasche Auftreten der Bluteosinophilie je nach Impfstelle möchte ich „Zeitverschiebungsphänomen der Bluteosinophilie nach der Verschiedenheit der Impfungsstelle“ nennen.

2. Das Zeitverschiebungsphänomen bei der Bluteosinophilie ist hauptsächlich durch den histologischen Bau der Impfstelle bedingt. Im subcutanen Gewebe können die Eosinophilzellen nämlich viel schwerer und auch viel langsamer aus den Gefäßen austreten, als in der Bauchhöhle, während andererseits die Versorgung des Blutes vom Knochenmark her in beiden Fällen fast gleichzeitig erfolgt.

3. Das Zeitverschiebungsphänomen und die Zeitdifferenz weist auf die Tatsache hin, daß die Eosinophilzellen, welche die Gewebseosinophilie aufbauen, vom Blut aus ins Gewebe geliefert werden. Fehlte das Phänomen und wäre auch keine entsprechende Zeitdifferenz vorhanden (ungeachtet des großen Unterschiedes im histologischen Bau der beiden Impfstellen, welcher notwendigerweise eine verschiedene Schwierigkeit für die Infiltration mit Eosinophilzellen nach sich ziehen muß), so hätte man keine Erklärung für die Tatsache, daß im Gewebe vorhandene Eosinophilzellen vom Blut aus ausgetreten sind (s. V. Abteilung).

4. Mit Alkohol oder Wasser hergestellte Parasitenaufschwemmungen oder -extrakte können ihre Wirkung auf das Knochenmark entfalten, ganz gleichgültig, ob sie ins subcutane Gewebe oder in die Bauchhöhle injiziert werden. Sie enthalten nämlich die für den sog. „Produktionsreiz“ oder den „Loslösungsreiz“ für Eosinophilzellen im Knochenmark nötige Ursache in gleicher Weise.

5. Die obengenannten Knochenmarksreaktionen hervorrufenden Reizstoffe können direkt durch die Blutzirkulation ins Knochenmark gelangen und dort ihre Wirkung entfalten. Es besteht daher keine

bemerkbare Zeitverschiedenheit im Auftreten der Knochenmarksreaktion bei Injektionen ins subcutane Gewebe und in die Bauchhöhle.

III. Über den sog. „Reaktionsindex der Bluteosinophilie“ bei verschiedenem Zahlwert der Eosinophilzellen im normalen Blut oder im Verlauf der Eosinophilie.

1. Ein Blut, das in physiologischem Zustande einen abnorm hohen Zahlenwert an Eosinophilzellen aufweist, besitzt die Neigung, viel schneller als ein solches, das einen tiefen Zahlwert hat, seinen durch einen Reiz verlorenen Zahlwert wieder herzustellen, trotzdem es seinen hohen Zahlwert auf einen Reiz hin ganz leicht zu verlieren pflegt. Ganz gegen unsere anfängliche Vermutung kommt es in einem Blute mit abnorm hoher Eosinophilzellzahl nur sehr schwer zu einer Eosinophilie, die die physiologische hohe Zahl noch nennenswert überschreiten würde (s. nächsten Abschnitt).

2. Der Grad der Eosinophilie, der in einem Blute mit einem hohen physiologischen Zahlwert an Eosinophilzellen durch einen Reiz hervorgerufen wird, braucht nicht immer sehr hoch zu sein, er ist vielmehr nicht selten im Vergleich zu seinem hohen Zahlwert sehr tief. Im Gegensatz dazu ist der Grad der Eosinophilie eines Blutes mit sehr tiefem physiologischen Zahlwert beim betreffenden Reiz oft sehr hoch.

3. Die Verstärkung im Grade der Eosinophilie, welche eine Bluteosinophilie mit hohem Zahlwert durch einen neuen Reiz zu erleiden pflegt, ist ebenfalls nicht beträchtlich, sondern vielmehr relativ sehr klein im Vergleich zum hohen Zahlwert. Für Fälle mit niedrigen Werten gilt auch hier das Umgekehrte.

4. Im Allgemeinen bestrebt sich ein Blut auf einen Reiz mit einer Eosinophilie zu reagieren, welche den dem gegebenen Reiz entsprechenden bestimmten Grad zeigt. Dieser Grad der Eosinophilie ist nicht immer abhängig vom Reichtum an Eosinophilzellen, den das Blut besitzt. Infolgedessen ist das Verhältnis des Zahlenwertes der Eosinophilzellen in der hervorgerufenen Eosinophilie gegenüber dem normalen Zahlwert des ruhenden Blutes d. h. mein sog. „Reaktionsindex der Bluteosinophilie“ meistens kleiner bei einem Blut mit Reichtum an Eosinophilzellen.

IV. Zusammenfassung der Ergebnisse des zeitlichen Verlaufes der Bluteosinophilie, die durch Lokalimpfung mit Parasitenpräparaten hervorgerufen wird.

1. Spritzt man ein bestimmtes mit Alkohol oder Wasser behandeltes Parasitenpräparat ins subcutane Gewebe oder in die Bauchhöhle ein, so kann man eine bedeutende Schwankung des Zahlenwertes der Eosinophilzellen im Blut d. h. Bluteosinophilie hervorrufen.

2. Die zeitlichen Schwankungen der Eosinophilie nach Injektionen, die mit einem Zwischenraum von 48 Stunden sukzessiv 7 mal hintereinander durchgeführt wurden, sind folgende:

a) In der 48. Stunde nach der 1. Injektion zeigt sich eine sehr deutliche Eosinopenie.

b) In der 48. Stunde nach der 2. Injektion zeigt sich ein Umschwung von der Eosinopenie zur Eosinophilie.

c) In der 48. Stunde nach der 3. Injektion erhält man wieder den vorigen Zustand, aber mit allmählicher Steigerung der Eosinophilie.

d) In der 48. Stunde nach der 4. Injektion erreicht man eine akute Steigerung der Eosinophilie und das Maximum derselben. Diese bei mehreren Injektionen zuerst erzeugte Eosinophilie mit einem ausgesprochenem Maximum, nenne ich „Frühreaktion der Bluteosinophilie“.

e) In der 48. Stunde nach der 5. Injektion nimmt die hohe Flut der vorigen Eosinophilie etwas in ihrem Grad ab, doch behält sie noch eine bedeutende Höhe.

f) In der 44. Stunde nach der 6. Injektion nimmt die Eosinophilie allmählich ab, verliert aber ihren beträchtlichen Grad noch nicht.

g) In der 48. Stunde nach der 7. Injektion vermindert sich die Eosinophilie noch mehr und behält nur einen ganz geringen Grad.

Am 4. bis 6. Tage nach dieser letzten Injektion kehrt diese Zahl-schwankung der Eosinophilie wieder zum normalen Niveau zurück und zeigt keine großen Schwankungen mehr. Etwas später dagegen, am 8. bis 10. Tage zeigt sich wieder eine große Neigung zu Eosinophilie und am 10. Tage wieder eine Steigerung derselben bis zu einem zweiten Maximum. Ich bezeichne dies als „Spätreaktion der Bluteosinophilie“.

3. Die zeitlichen Schwankungen der Eosinophilie im Verlauf von 48 Stunden nach der Injektion, bei Durchführung sukzessiver Injektionen:

a) In der 3. Stunde nach der Injektion zeigt sich eine deutliche Eosinopenie.

b) In der 6. Stunde ist dieselbe noch hochgradiger und verstärkt sich noch weiter.

c) In der 10. Stunde erreicht man schließlich den Tiefpunkt der Eosinopenie.

Von der 22. Stunde ab gibt es je nach der Injektionsstelle ins subcutane Gewebe oder die Bauchhöhle etwas andere Resultate.

In dem Falle der subcutanen Injektion:

d) In der 22. Stunde wird die Eosinophilie wieder hergestellt; die Eosinopenie ist überwunden.

e) In der 33. Stunde nimmt der Grad der Eosinophilie ab, man trifft wieder annähernd normale Werte.

f. In der 44. und 48. Stunde kommt es wieder zu deutlicher Eosinophilie.

2. Dagegen in dem Fall der intraperitonealen Injektion:

d) In der 22. Stunde kommt das Blut noch nicht aus dem Zustande der Eosinopenie heraus und zeigt kaum eine Neigung zu Eosinophilie.

e) In der 33. Stunde erfolgt Erholung von der Eosinopenie und Umschwung zu ziemlich hoher Eosinophilie, gleich wie in der 22. Stunde im Falle der subcutanen Injektionen.

f) In der nächsten 44. und 48. Stunde nimmt der Grad wieder etwas ab, doch erhält sich noch eine beträchtliche Eosinophilie.

Nach der Verschiedenheit der Injektionsstelle, wie subcutanes Gewebe oder Bauchhöhle, zeigt sich eine zeitliche Verschiebung im Verlaufe der Eosinophilie. Das ist das oben geschilderte „Zeitverschiebungsphänomen der Bluteosinophilie“.

4. Die durch den Injektionsreiz von Parasitenpräparaten hervorgerufene Eosinophilie kann so hochgradig werden, daß sie in ihrem höchsten Punkt etwa 4—5 mal, ja sogar 7—8 mal mehr Eosinophilzellen als im Normalzustand zeigt. Auch die Eosinopenie kann so tief gehen, daß sie in ihrem tiefsten Punkte einen nur einige Zehntel, ja auch ganz negativen Wert aufweist.

5. Im Verlaufe von sukzessiven Injektionen paßt sich das Blut nach einer bestimmten Zeit schließlich an diesen Zustand an. Und es kommt ein Zeitraum, in dem das Blut keine deutliche Zahlenschwankung der Eosinophilzellen mehr zeigt, sodaß es bei Fortdauer der Injektionsreize nicht zu den der entsprechend unbegrenzt hohen Schwankungen kommen kann. Es ist dies der sog. „Anpassungszustand der Bluteosinophilie“. Im Allgemeinen scheint dieser Zustand bei der subcutanen Injektion etwas länger als im Falle der intraperitonealen zu dauern.

6. Im Allgemeinen ist bei der Frühreaktion der Eosinophilie, deren Entstehung plötzlich und steil, ihre Dauer kurz und labil; bei der Spätreaktion der Eosinophilie dagegen ihre Entstehung allmählich und flach, ihre Dauer lang und stabil.

7. Die Frühreaktion der Bluteosinophilie ist nichts anderes als ein temporärer Zustand im Verlaufe meiner sog. „Bedürfnisversorgungsreaktion“ des Blutes, die sich zwischen Gewebe und Knochenmark abspielt. Es zeigt sich nämlich, daß das Blut den Überschuß an Zellen deswegen bekommt, weil mehr Eosinophilzellen vom Knochenmark abgegeben werden, als im Gewebe geliefert werden müssen, während der lokale Reiz noch nicht zur Ruhe gekommen ist. Dagegen zeigt die Spätreaktion der Bluteosinophilie einen etwas stabileren Zustand, da das Blut noch immer durch die Tätigkeit der Knochenmarksreaktion mit Eosinophilzellen versorgt wird, während das Blut selbst dem Abklingen des lokalen Reizes entsprechend nicht mehr Zellen ins Gewebe abgeben muß und den Reichtum der Eosinophilzellen jetzt allmählich behält.

8. Die Frühreaktion der Bluteosinophilie, die durch die subcutanen Injektionen hervorgerufen wird, erreicht einen höheren Grad als diejenige durch die intraperitonealen Injektionen. Der Grund dieser Tatsache ist darin zu suchen, daß bei intraperitonealen Injektionen infolge des Gefäßreichtums usw. die Eosinophilzellen rascher aus dem Blute auswandern als bei subcutaner, während der Nachschub aus dem Knochenmark in beiden Fällen gleichzeitig einsetzt.

9. Die Spätreaktion der Bluteosinophilie, welche durch die subcutanen Injektionen hervorgerufen wird, ist etwas tiefer als die durch die intraperitonealen Injektionen. Die Erscheinung kann auf folgende Ursache zurückgeführt werden: Bei subcutaner Injektion dauert der lokale Reiz lange an; die vom Knochenmark in gleicher Menge für beide Fälle kommenden Eosinophilzellen müssen noch lange ins Gewebe gehen, und es kann deshalb keine hochgradige Bluteosinophilie entstehen. Bei intraperitonealer Applikation erlischt der Reiz aber schneller, so daß es keine weiteren Zellen in loco mehr braucht, weshalb sich mehr Eosinophilzellen im Blute ansammeln.

IV. Abteilung.

Experimentelle Studien über die Knochenmarkseosinophilie und ihre Beziehungen zur Blut- und Gewebseosinophilie.

Ich habe in der I. und III. Abteilung, von der Gewebs- und Bluteosinophilie berichtet und gesagt, daß man zur Vervollständigung dieser Studien die Veränderung der betreffenden Knochenmarkszellen, welche mit der obengenannten Eosinophilie im innigsten Zusammenhang steht, besonders studieren müsse.

Es ist wichtig, beim Studium dieser Zellen, auch den Vorgang der Produktion, den Verlauf der Vermehrung, Art und Weise der Lieferung und auch morphologische Veränderungen der Eosinophilzellen zu berücksichtigen. Diese Beziehungen sind leider, meines Wissens, noch von niemand experimentell untersucht worden.

Die Fragen, die ich mir bei den zahlreichen Untersuchungen am Knochenmark stellte, waren folgende: 1. Welche Arten von Reizen haben einen Einfluß auf die Zahl der Zellen im Knochenmark? Entfalten die gegenüber den Eosinophilzellen chemotaktisch wirkenden Stoffe, die sicher und bestimmterweise eine Gewebs- und Bluteosinophilie hervorrufen können, auch im Knochenmark eine Wirkung auf dessen Eosinophilzellen? 2. Wie sind Charakter und Verlauf der Veränderungen des Knochenmarks bei evtl. vorhandener Wirkung, und was für Beziehungen bestehen dort zwischen den Ursachen und dem Erfolge? 3. Was für Zusammenhänge gibt es zwischen der Knochenmarkseosinophilie, die

durch einen Reiz hervorgerufen wurde, mit der durch den gleichen Reiz erzeugten Gewebs- und Bluteosinophilie? 4. Wie sind die Schwankungen der Eosinophilzellen nach Zahl, Verlauf und Zeit, und insbesondere in diesem Falle wie die Beziehungen der Kausalität der oben genannten drei Eosinophiliearten?

Die Untersuchungsmethoden waren verschieden. Zuerst habe ich das normale Knochenmark studiert und dessen Gehalt an zelligen Elementen, die physiologischen Zahlenwerte der einzelnen Zellen, die Beziehungen der Zahlen untereinander, die physiologischen Zahlsschwankungen und morphologischen Befunde, speziell bei der Zellproduktion, genau überprüft. Dann wählte ich einige Arten von Parasitenpräparaten (je nach dem Untersuchungszweck ganz frische, virulente oder alte, schwache usw.) und Blutkörperchenaufschwemmungen von verschiedenen artfremden Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen oder Ziegen) aus, die nach meinen Erfahrungen zum Hervorrufen der Eosinophilie am geeignetsten waren. Diese Stoffe wurden ins subcutane Gewebe oder in die Bauchhöhle der Versuchstiere je nach Untersuchungszweck und Virulenz ein oder mehrere Male eingepflegt. Dann habe ich zeitweise Blut von den Versuchstieren entnommen und je nach dem Resultate der Blutuntersuchung dieselben am geeigneten Zeitpunkte getötet und das Knochenmark gewonnen. Das Knochenmark wurde dann morphologisch genau studiert und die Befunde immer mit dem Resultat der Gewebs- und Bluteosinophilie verglichen. Dadurch konnte ich die wichtigsten Beziehungen zwischen allen drei Eosinophiliearten feststellen und die kompliziertesten Phänomene erklären.

Bei den Experimenten wählte ich als Impfungsmaterial auch die Organe und Gewebe artgleicher Tiere, die nach meinen Untersuchungen kaum zu Eosinophilzellen chemotaktisch wirkende Stoffe enthalten (s. II. Abteilung), und impfte zur Kontrolle in ganz gleicher Weise wie in den oben geschilderten Versuchen.

Die Untersuchung des Knochenmarks erfolgte mit einer von mir ausgedachten Methode. Man muß die Knochenmarkssubstanz in beiden Oberschenkelknochen ganz herausnehmen, soll damit möglichst dünne Strichpräparate (mit eigener Methode) herstellen und nichts vom Knochenmark verlieren. Dann muß man alle zelligen Elemente dieser Präparate mit einer gegitterten Okularlinse in bestimmter Weise nach ihrer Zahl und ihren Gehalt an Eosinophilen untersuchen. Auch die morphologischen Merkmale und besonders die Vorgänge der Zellproduktion der Knochenmarks sind speziell zu berücksichtigen.

Zu diesen Experimenten habe ich 85 Versuchstiere gebraucht. Die Protokolle und die Tabellen dieser Experimente können hier nicht in extenso gebracht werden.

Schlußbetrachtungen der IV. Abteilung.

I. Zusammenstellung der Änderungen der Zahlenwerte bei den Knochenmarkszellen, die durch bestimmte Reize hervorgerufen werden.

1. Gibt man einem Versuchstiere irgendeinen, gegen die Eosinophilzellen chemotaktisch wirkenden Stoff in genügendem Maße, so reagiert es mit einer Veränderung des Zahlenwertes der betreffenden Zellen des Knochenmarks, mit einer Knochenmarkseosinophilie. Diese Eosinophilie zeigt in einer bestimmten Zeitspanne immer negativen (Eosinopenie) und niemals positiven (Eosinophilie) Charakter.

2. Der Grad der Knochenmarkseosinopenie oder Verminderung der Eosinophilzellen im Knochenmark ist bei gleichen Versuchsbedingungen proportional der Reizstärke, der Häufigkeit der Reizung und der Kürze der Pause zwischen den Reizungen.

3. Wenn der Grad der künstlichen Knochenmarkseosinopenie nicht zu hochgradig ist, stellt das Knochenmark in einer bestimmten Zeit nach dem Abklingen des Reizes allmählich wieder den Zahlenwert der Eosinophilzellen her und kehrt schließlich zum normalen Zustand zurück.

4. Die Menge der Eosinophilzellen, welche das Knochenmark von der Eosinopenie bis zum normalen Zustand in einem bestimmten Zeitraum (oder Zeiteinheit) wieder bekommen muß, ist umgekehrt proportional dem Grade der betreffenden Eosinopenie.

5. Die Zeit, welche das Knochenmark beim Wiederherstellungsvorgang von seiner Eosinopenie bis zum normalen Zustand braucht, ist bei gleichen Versuchsbedingungen proportional dem Grade der betreffenden Eosinopenie, d. h. sie ist um so größer, je hochgradiger die Eosinopenie war.

6. Werden mäßig starke Reize in bestimmten Zeitabschnitten gesetzt, so zeigt das Knochenmark nicht nur eine hochgradige Armut der betreffenden Zellen, sondern erleidet schließlich die genannten „Organerschöpfung“, indem es von Reizen in einem bestimmten Zeitraum sich nicht mehr erholen kann.

7. Ist irgendein Reiz so gering, daß er nur eine ganz schwache Gewebs- und Bluteosinophilie hervorrufen kann, so übt er nicht selten kaum noch auf das Knochenmark ein.

8. Obgleich das Knochenmark sich nach dem Abklingen des betreffenden Reizes gut von seiner Eosinopenie erholen und den normalen Zustand wiederherstellen kann, ist es sehr schwer oder unmöglich, in einer bestimmten Zeit eine Knochenmarkseosinophilie im engeren Sinne zu zeigen.

9. Wenn Versuchstiere, die normal verschiedene Zahlenwerte an Eosinophilzellen im Knochenmark besitzen, auf einen gleichstarken Reiz eine gleichstarke Knochenmarkseosinopenie erleiden, so ist die Wiederherstellungskraft bei dem Tiere, das einen höheren normalen

Zahlenwert an Eosinophilzellen hat, stärker als bei dem Tiere, das einen niedrigeren normalen Wert besitzt.

10. Stoffe, welche keine lokalen Impfreize auslösen, und für Eosinophilzellen keine chemotaktischen Wirkungen zeigen, scheinen auch keine nennenswerte Veränderung der Zahl der Eosinophilzellen im Knochenmark zu zeigen. Z. B. können lokale Impfungen mit Organen und Geweben artgleicher Tiere, die auch auf die Eosinophilzellen kaum eine chemotaktische Wirkung aufweisen, keine bemerkbaren Veränderungen der Eosinophilzellen im Sinne einer Eosinopenie im Knochenmark hervorrufen.

II. Über mein sogenanntes „Phänomen des Parallelismus der Zahlenwerte zwischen Blut- und Knochenmarkseosinophilie“.

1. Normalerweise hat ein Tier mit einem höheren Prozentgehalt an Eosinophilzellen in seinem Blute auch einen höheren Gehalt an Eosinophilzellen im Knochenmark und umgekehrt. Die Zahlenwerte der Eosinophilzellen im Blute und Knochenmark entsprechen sich im physiologischen ruhenden Zustand.

2. Im Verlauf einer Reizungsreaktion hingegen fehlt diese gegenseitige Übereinstimmung, es zeigt sich kein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Zahlenwert der Eosinophilzellen im Blut und im Knochenmark. Die beiden Zahlenwerte laufen einmal parallel, mit unter aber auch nicht.

3. Die Zahl der Eosinophilzellen im Knochenmark wird durch einen bestimmten Reiz verändert; eine bestimmte Zeitdauer nach Abklingen des Reizes hingegen entspricht wieder dem Zahlenwert der Eosinophilzellen des Blutes. D. h. hat ein Knochenmark mit hohen Eosinophilwerten einen Reizungszustand durchgemacht, so stellen sich später wieder die gleich hohen Werte ein. Ein Knochenmark mit niedrigen Zahlen hat dann die entsprechenden niederen Werte. Niemals aber kommt es vor, daß sich die Zahlen bei der völligen Erholung im Verhältnis zum Zustand vor der Reaktion ändern.

4. Der Zahlenwert der Eosinophilzellen im Knochenmark, den man nach der Spätreaktion der Bluteosinophilie aufgenommen hat, stimmt mit dem Grad der obengenannten Spätreaktion überein. Er zeigt hingegen keine Beziehung zu dem Grade der Vorreaktion der betreffenden Bluteosinophilie (s. III. Abteilung).

III. Zusammenstellung der Ergebnisse der Knochenmarksfunktionen, die auf bestimmte äußere Reize erfolgen.

1. Man kann die auf einen bestimmten Reiz erhaltene Knochenmarksreaktion in 2 Arten einteilen, einerseits in die sog. Loslösungsreaktion, bei welcher im Knochenmark fertige, aufbewahrte und dem Reiz gegenüber neu produzierte Elemente ins Blut ausströmen, und andererseits

in die sog. Produktionsreaktion, wobei die Mutterzellen Abkömmlinge produzieren und sie vermehren lassen.

2. Das genaue Zusammenspiel von Loslösungs- und Produktionsreaktion bewirkt, daß im physiologischen Zustande immer ein bestimmtes Verhältnis in Zahl und Morphologie der Eosinophilzellen zwischen Knochenmark und Blut vorhanden ist und sich nicht leicht verändern läßt.

3. Reagiert das Knochenmark auf irgendeinen lokalen Reiz mit auf Eosinophilzellen chemotaktisch wirkenden Stoffen, so läßt es sofort (primär) durch die Loslösungsreaktion die in diesem Organe enthaltenen Eosinophilzellen ins Blut ausströmen. Diese Lieferung der Zellen vom Knochenmark aus im Blut findet immer primär und nie sekundär, also nach der Vermehrung der betreffenden Zellen infolge der Produktionsreaktion des Knochenmarkes statt.

4. Im Knochenmark kommt es infolge eines bestimmten starken Gewebeeosinophilie erzeugenden Lokalreizes zu einer Produktionsreaktion. Bei dieser Reaktion werden neue Zellen gebildet, die nach Ausströmung der alten ebenfalls ins Blut losgelöst werden können.

5. Eine bestimmte Zeit nach Abklingen des Reizes vermindert das Knochenmark die Ausströmung der betreffenden Zellen oder stellt sie ganz ein. Es bestrebt sich dann durch die Lebhaftigkeit oder das Verharren der Produktionsreaktion, die infolge des Reizes verlorene Zahl der betreffenden Zellen wiederherzustellen.

6. Im Gegensatz dazu, daß die Loslösungsreaktion stets primär stattfindet, scheint die Produktionsreaktion mehr sekundärer Natur zu sein, indem sie erst dann auftritt, wenn eine Verminderung der betreffenden Zellen durch die Loslösungsreaktion stattgefunden hat.

7. Die Loslösungs- und Produktionsreaktion kommen auch zusammen vor; doch hält die erstere oft viel länger oder stärker an, als die letztere. Es strömen also Eosinophilzellen des Knochenmarkes bei einem Reiz aus und vermindern sich unbegrenzt. Dadurch kann es zum Zustand des sog. „Organkollapsus“ des Knochenmarks in bezug auf die Eosinophilzellen kommen.

8. Bei der Reizreaktion des Knochenmarks tritt die Produktionsreaktion später als die Loslösungsreaktion auf, niemals aber umgekehrt. Die Produktionsreaktion scheint somit eine die Loslösungsreaktion begleitende Reaktion zu sein. Damit stimmt auch die Tatsache überein, daß das Knochenmark während der Reizreaktion nie einen Überschuß an Eosinophilzellen, der durch die Produktionsreaktion bedingt sein mußte, ausweist.

9. Auf einen bestimmten schwachen Reiz läßt sich oft keine Produktionsreaktion feststellen, selbst in Fällen, wo eine deutliche Loslösungsreaktion erkennbar ist. Man kann diese Erscheinung bei einem

Knochenmark, welches einen höheren Zahlenwert an Eosinophilzellen besitzt, leichter finden als bei einem anderen, welches einen niedrigeren aufweist.

10. Es gibt keinen Fall, in dem es nur zu einer Produktionsreaktion käme und wo die Loslösungsreaktion nicht vorhanden ist, selbst bei verschiedener Stärke des Reizes.

11. Ein Knochenmark bestrebt sich, auf einen Reiz mit Lieferung von Eosinophilzellen, d. h. mit einer bestimmten Eosinophilie (im allgemeinen Sinne) zu reagieren, welche dem gesetzten Reize entspricht, nicht aber vom Gehalte des Knochenmarks an Eosinophilzellen abhängig ist. Vergleicht man die Zahl der Zellen bei einer hervorgerufenen Eosinophilie mit dem normalen Zahlenwert des ruhenden Knochenmarkes, stellt also meinen sog. „Reaktionsindex der Knochenmarkeosinophilie“ her, so ist derselbe bei einem Knochenmark, welches einen Reichtum an Eosinophilzellen zeigt, kleiner als bei einem anderen, das weniger reich an Zellen ist und vice versa.

12. Die Produktionsreaktion ist in einem Knochenmarke weniger intensiv, das schon einen hohen Gehalt an Eosinophilzellen aufweist, als bei einem solchen, in dem wenig Zellen vorhanden sind. Die Produktionsreaktion ist also bei einem Knochenmark, welches einen kleineren Reaktionsindex zeigt, schwächer als bei einem anderen, das einen größeren zeigt.

13. In dem Verlaufe einer Reizreaktion des Knochenmarkes ist es nicht möglich, die Existenz der Produktionsreaktion desselben durch Vergleich des Zahlenwertes der momentan vorhandenen Eosinophilzellen mit dem normalen Zahlenwert zu bestimmen, weil die Zahl der Eosinophilzellen im Knochenmarke sich nicht über einen gewissen Wert erhöhen läßt, selbst wenn sich eine lebhafteste Produktionsreaktion abspielt. Nur morphologische Befunde lassen diese Reaktion sicher erkennen.

14. Die Änderung der Zahl der Eosinophilzellen im Knochenmarke, d. h. die Eosinopenie, die durch einen bestimmten starken Reiz hervorgerufen wird, ist ein Begleitungsphänomen der durch denselben Reiz hervorgerufenen Gewebs- und Bluteosinophilie, die notwendigerweise diese Knochenmarkseosinopenie stattfinden läßt. Das Knochenmark zeigt also niemals eine Eosinopenie oder eine Eosinophilie, die mit den durch denselben Reiz hervorgerufenen anderen beiden Eosinophilien keine Beziehung hätte. Man kann deshalb aus der Existenz der Knochenmarkseosinopenie auch die Existenz der anderen beiden Eosinophilien bestimmen.

15. Der Grad der Reizungsreaktion des Knochenmarkes läßt sich aus morphologischen Befunden in der Gewebs- und Bluteosinophilie erkennen. Ist der Grad derselben so schwach, daß das Knochenmark nur die Loslösungsreaktion zeigt, so fehlen in dem Blute oder in loco

unreife oder noch nicht differenzierte Zellelemente des Knochenmarkes ganz oder teilweise. Hat die Produktionsreaktion dagegen schon stattgefunden, so kann man die obengenannten abnormen Zellelemente leicht finden, und zwar um so mehr, je heftiger die Reaktion ist.

16. Unreife oder noch nicht differenzierte Zellelemente des Knochenmarkes treten im Blut oder im Gewebe relativ häufiger auf, wenn der Reaktionsindex des Knochenmarkes groß ist.

17. Sobald die Zahl der Eosinophilzellen im Blute und Knochenmarke zum normalen Wert zurückgekehrt ist, ist die Menge der Eosinophilzellen, die durch die Produktionsreaktion des Knochenmarkes gebildet wurde, theoretisch gleich der Menge der Eosinophilzellen, die sich bei der Lokaleosinophilie befinden, einschließlich der im Verlaufe der Reizungsreaktionen vom Organismus vernichteten Zellen, unter der Bedingung, daß die Menge der Eosinophilzellen in anderen Körperstellen vor und nach der Reaktion gleich ist.

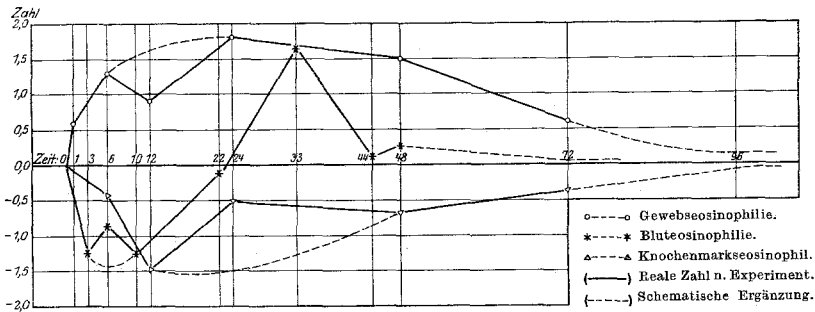
IV. Zusammenfassung der Ergebnisse des zeitlichen Verlaufes der Knochenmarkseosinophilie, die durch die Lokalimpfung des reizenden Stoffes hervorgerufen wurde.

1. Setzt man temporär einen bestimmten Reiz (einmalige Injektion der Ziegenblutkörperchenaufschwemmung) am Versuchstier, so zeigt das Knochenmark nach der Reizung in der 1., 6. und auch in der 12. Stunde eine zunehmende Verminderung der Eosinophilzellen. Die Eosinopenie erreicht in der 12. Stunde ihr Maximum, später in der 24. Stunde zeigt das Knochenmark eine Neigung zur Wiederherstellung des Zahlenwertes, in der 48. bis 72. Stunde vermehren sich die Eosinophilzellen deutlich, und in der 72. Stunde ist der normale Zahlenwert wieder erreicht. Der Verlust an Eosinophilzellen des Knochenmarks ist bei einmaligem Reiz relativ gering, und das Knochenmark behält noch eine beträchtliche Zahl von Eosinophilzellen in sich, weshalb es sich schnell von seiner Eosinopenie erholen kann.

2. Wenn man bei einem Versuchstier den Reiz sukzessiv (sechsmalige Injektionen der Ziegenblutkörperchenaufschwemmung) anwendet, so kommt es im Knochenmarke im Vergleiche zum vorigen Fall zu einer viel hochgradigeren Armut an Eosinophilzellen. Der zeitliche Verlauf der Eosinophilie fällt deswegen anders aus. Das Knochenmark zeigt nicht nur in der 1., 6. und in der 12. Stunde, sondern auch in der 24. und sogar bis zur 72. Stunde eine zunehmende hochgradige Eosinopenie, und auch dann hat die Eosinopenie ihren Tiefpunkt noch nicht erreicht. Derselbe erfolgt etwas nach der 72. Stunde, und in der 96. Stunde erst macht sich die Neigung zur Wiederherstellung des verlorenen Zahlenwerts bemerkbar. Bei wiederholtem starken Reiz zeigt das Knochenmark also eine hochgradige Eosinopenie und fällt schließlich in den Zustand

des Organkollaps, so daß während einer begrenzten Zeit das Knochenmark ein Erschöpfungs- oder Verletzungsphänomen der Funktion zeigt.

3. Bezüglich der zeitlichen Verhältnisse zwischen der Knochenmark- und Gewebseosinophilie ist zu sagen, daß sich im Gewebe schon in der 1. Stunde nach der Reizung eine beträchtliche Eosinophilie zeigt, während sich im Knochenmark noch keine Eosinopenie bemerkbar macht. Das Maximum der Knochenmarkseosinopenie ist früher als das Maximum der Gewebseosinophilie erreicht. Die Zeitdifferenz zwischen den beiden Maxima beträgt in diesem Falle etwa 12 Stunden. Der normale Zustand tritt im Knochenmark viel schneller als im Gewebe ein, indem die Knochenmarkseosinophilie sich dort in der 72. Stunde schon nicht mehr



Der zeitliche Verlauf der durch örtliche Reizungen hervorgerufenen Gewebs-, Blut- und Knochenmarkseosinophilie.

Ordinate zeigt Zahl der Eosinophilzellen in gegenseitigem Verhältnis; Abscisse zeigt die verstrichene Zeit nach der Reizung in Stunden.

zeigt, während die Gewebseosinophilie sich noch in voller Blüte befindet.

V. Über die wesentlichen Eigenschaften der Gewebs-, Blut- und Knochenmarkseosinophilie und ihre zeitlichen Beziehungen.

1. Die Gewebseosinophilie verläuft positiv, d. h., es zeigt sich vom Beginn bis zum Ende der Gewebsreaktion nur eine Eosinophilie im engeren Sinne. Sie steigert sich mit Einsetzen der Reizung ganz akut, erreicht schnell einen submaximalen Zustand und dann Maximum. Diesen Zustand behält sie relativ lange bei und verschwindet dann im Gegensatz zu ihrem Auftreten ganz langsam.

2. Die Knochenmarkseosinophilie hingegen verläuft negativ, d. h. vom Anfang bis zum Ende der Reaktion zeigt sich eine Eosinopenie. Diese tritt erst spät nach der Reizung und relativ langsam auf, steigert sich allmählich und erreicht schließlich ihr Maximum. In diesem bleibt es gelegentlich einige Zeit, steigt langsam wieder ab und kehrt schließlich zum normalen Zustand zurück.

3. Die Bluteosinophilie ist mit den Eigenschaften der obengenannten beiden Eosinophilien versehen. Sie zeigt beide Extreme, ist einmal negativ, dann positiv. Nach der Reizung tritt sofort eine Eosinopenie auf, die schnell ihren Grad steigert und das Maximum (negativ) der Eosinopenie erreicht. Von diesem Zustand schwenkt sie über das normale Niveau zu einer Eosinophilie im engeren Sinne über und steigt immer höher bis zu ihrem Maximum (positiv) heran. Von diesem Maximum kehrt sie wieder allmählich zurück und erreicht den normalen Zustand des Blutes (oft wird der normale Zustand nicht ganz erreicht, es besteht dann eine kleine Niveaudifferenz) (s. III. Abteilung).

4. Die zeitlichen Verhältnisse lassen sich kurvenmäßig wie folgt zeichnen. (S. Kurve S. 42.)

V. Abteilung.

Untersuchungen über die Entstehung der Eosinophilzellen in der Gewebseosinophilie und Kritik der Theorien über die Genese der betreffenden Zellen.

Die Theorien über die Genese der Eosinophilzellen lassen sich in drei Gruppen einteilen.

1. Die histiogene Theorie oder Theorie der lokalen Entstehung.

Die Anhänger dieser Theorie vertreten die Meinung, daß die Eosinophilzellen außer im Knochenmark auch in anderem Gewebe, in Haut, Schleimhäuten und an anderen Orten entstehen können, also überall da, wo es auch zur Gewebseosinophilie kommt. Die Anhänger dieser Theorie sind nach dem Inhalte ihrer Ansichten in drei Abteilungen einzuteilen.

In der ersten Gruppe glaubt man, daß die lokale Eosinophilie aufbauenden Zellen nicht im Knochenmarke, sondern in anderen Geweben des Organismus entstehen und sich vermehren, in einem Gewebe, das einen anderen Charakter als das Knochenmark trägt und auch in keiner Beziehung zu ihm steht. Die Eosinophilzellen würden sich nach dieser Ansicht durch Metaplasie des betreffenden Gewebes entwickeln, das aber mit dem Knochenmarkgewebe nichts zu tun hat.

Die Anhänger der zweiten Gruppe nehmen an, daß nicht nur die Zellen der Gewebseosinophilie in loco entstehen würden, sondern auch die Zellen der Bluteosinophilie aus dem Gewebe in die Blutbahn eingewanderte Zellen wären, d. h. die Bluteosinophilie sei eine Folgeerscheinung der Zellbildung bei der Gewebseosinophilie.

Die Vertreter der dritten Gruppe sind in ihren Äußerungen mäßiger. Sie sagen, daß die Eosinophilen außer im Knochenmark auch lokal im Gewebe produziert werden können. Dabei machen sie die Einschrän-

kung, daß die Zellbildung nur in einem bestimmten Gewebe zustande komme, das die gleichen Charaktere wie das Knochenmark besitze, oder daß es zu einer Metastase von Knochenmarkzellen in loco komme oder einer Umwandlung des lokalen Gewebes in Knochenmark indem das dort vorhandene Gewebe schon sog. myelopotent sei.

2. Hämatogene oder myelogene Theorie.

Die Anhänger dieser Theorie verfechten die Auffassung, daß alle bei der Blut- und Gewebseosinophilie vorhandenen Zellen einzig und allein im Knochenmark produziert werden können. Eine andere Entstehung wäre ausgeschlossen. Die Zellen der lokalen Eosinophilie würden, ganz gleichgültig, in welcher Menge sie im Gewebe seien, nur vom Blute aus an diese Stelle einwandern, niemals aber dort produziert werden.

3. Kombinierte Theorie.

Nach Ansicht dieser Theorie sollten die Eosinophilen sowohl im Knochenmark, wie in dem Gewebe, in dem es zur Eosinophilie kommt, entstehen und sich vermehren können. Die eigentliche und hauptsächliche Entstehung fände im Knochenmarke statt, die histiogene Bildung wäre nur als akzessorische aufzufassen. Aber auch das Gegenteil wird angenommen. Die einen geben die histiogene Genese nur unter seltenen pathologischen Bedingungen zu, wenn sich an neuen Orten myeloisches Gewebe ähnlich wie beim Embryo bildet, die anderen sind nicht so streng, indem sie finden, daß von Fall zu Fall und unabhängig von Ort und Stelle beide Genesen nebeneinander stattfinden können.

Alle die oben angeführten Ansichten werden heute noch vertreten und es ist noch zu keiner einheitlichen Auffassung gekommen.

Nach meiner reichen Erfahrung und meinen zahlreichen Experimenten sind die verschiedenen Ansichten aus folgenden Gründen entstanden:

1. Die Vorbedingungen zu den Experimenten waren ungünstige, indem z. B. die Auswahl der Versuchstiere fehlerhaft war. Die zur Entscheidung der verschiedenen Ansichten durchgeführten Experimente wurden z. B. an Kaninchen, Meerschweinchen gemacht, die absolut ungünstige Objekte dafür sind. Diese Tiere besitzen die sog. Pseudo-eosinophilzellen, und gerade diese Zellen sind die Hauptschuldigen an der Verwirrung, die durch die Untersuchungen entstanden sind. So haben die Führer der histiogenen Theorie an diesen ungünstigen Tieren gearbeitet.

2. Man hat genaue systematische Untersuchungen verabsäumt. Zur Entscheidung, ob die im Gewebe angetroffenen Eosinophilen auch in loco entstehen, hat man es versäumt, gleichzeitig auch die Verhältnisse im Blute und Knochenmarke und die gegenseitigen Beziehungen zu

studieren, sondern hat nur die im Gewebe vorhandenen Zellen beobachtet. In der Tat hatte Türk recht, wenn er schrieb, daß es bis jetzt nicht eine einzige Studie über die zeitlichen und quantitativen Beziehungen zwischen der allgemeinen und lokalen Eosinophilie gebe. Meine Arbeit ist die erste, die sich mit dieser Frage beschäftigt.

3. Man hat es ferner unterlassen, Rücksicht auf die Vorgänge der Zellproduktion und Zellvermehrung zu nehmen und die Zellen dabei morphologisch und funktionell zu studieren. Für die Entscheidung der Frage, ob die Eosinophilen lokal oder nur im Knochenmarke entstehen, ist das Studium gerade dieser Faktoren unentbehrlich. Auch hierüber fehlen Angaben und viele Befunde sind falsch gedeutet worden. Ich habe versucht, die Frage der Genese aus diesen Beziehungen bei der künstlich hervorgerufenen Gewebseosinophilie zu entscheiden.

Es gelang mir, meines Erachtens, die Frage der Genese endgültig zu lösen, indem ich im Gegensatz zu den anderen Forschern die Fehlerquellen ausschließen konnte und alle Vorbedingungen erfüllt habe. Auf Grund der in der I. bis IV. Abteilung niedergelegten Resultate und ausgehend von dem Grundsatz „nichts voraussetzen, nichts vernachlässigen“, suchte ich die zur Entscheidung der Frage wichtigen Tatsachen festzustellen. Ich führte die Untersuchungen an 90 Versuchstieren aus, indem ich z. B. die Experimente die den Grund zur histiogenen Theorie abgegeben hatten, ebenfalls ausführte und ferner selbständig nach neuen Gesichtspunkten vorging und dadurch verschiedene Tatsachen entdeckte, die für die Entscheidung der obigen Frage wichtig sind.

In der Folge sind die Resultate meiner Untersuchungen wiedergegeben.

Schlußbetrachtungen der V. Abteilung.

I. Verschiedene Tatsachen, die die haematogene Theorie der Eosinophilzellen stützen.

A. Befunde in der Gewebseosinophilie.

1. Beim ersten Beginn der Gewebseosinophilie findet man die Eosinophilzellen nicht im Gewebe, sondern im Lumen der Blutcapillaren (s. I. Abteilung).

2. Bei der Entstehung der Gewebseosinophilie läßt sich das Eintreten der Eosinophilzellen vom Blute aus durch die Stomata der Capillaren ins Gewebe sehr gut nachweisen.

3. Das Hinaustreten der Eosinophilen kann leicht und in jedem Zeitpunkte besonders im ersten und mittleren Stadium der Gewebseosinophilie beobachtet werden.

4. Es ließ sich wohl nachweisen, daß alle die bei der Gewebseosinophilie vorhandenen Zellen vom Blute aus in das Gewebe gewandert sind.

Man kann in den Querschnitten der Blutgefäße im Reaktionsgewebe massenhaft Eosinophile sehen. Auch in Spätstadium der Reaktion läßt sich mein sog. Füllungsphänomen der Capillaren mit Eosinophilen feststellen.

5. Bei geeignetem histologischem Bau der Reizstelle und geeignetem Reize kann die Gewebseosinophilie schon nach Minuten und Stunden deutlich gesehen werden, eine Erscheinung, die nur durch Infiltration aus dem Blute, nicht aber durch lokale Bildung erklärt werden kann.

6. In den Fällen, wo die Bedingungen für ein leichtes Austreten der Zellen aus dem Blute gegeben sind, tritt die Eosinophilie rascher auf, als in Fällen, wo schlechtere Vorbedingungen vorhanden sind. So kommt es z. B. in der Bauchhöhle, die ein dichteres Capillarnetz und eine größere Fläche aufweist, schneller zum Auftreten einer Gewebseosinophilie als im subkutanen Gewebe.

7. Im Reaktionsgewebe zeigt sich häufig eine mäßige Infiltration nur hie und da in der Umgebung der kleinen Gefäße, während dieselbe an anderen Stellen noch fehlt. Dabei zeigen sich nirgends Bilder von Zellproduktion.

8. Die morphologischen Bilder der Eosinophilzellen unterscheiden sich nicht von denjenigen im Blute, sie zeigen höchstens kleine Modifikationen, die von den Bildern im Blute leicht abgeleitet werden können. Es gibt keine Zellformen im Gewebe, die man nicht auch in der Blutbahn antreffen würde (s. später Abschnitt IV).

B. Befunde in der Bluteosinophilie.

1. Bei der Entstehung der Gewebseosinophilie zeigt das Blut in einer bestimmten Zeitbegrenzung immer eine genau entsprechende Eosinopenie.

2. Im aller ersten Beginn der Gewebseosinophilie, wenn im Blute das von mir genannte „Phänomenon perturbationis in prima parte reactionis“ stattgefunden hat, zeigt sich auch im Gewebe das gleiche Phänomen, d. h. das Gewebe zeigt den gleichen Verwirrungszustand der Infiltrationszellen (s. I. Abteilung).

3. Mein sogenanntes „Zeitverschiebungsphänomen“ beim Auftreten der Bluteosinophilie, das bei Verschiedenheit der Impfstelle beobachtet wird und auch die „Zeitdifferenz“ lassen sich nur dadurch verstehen, daß die Eosinophilzellen des Gewebes vom Blute geliefert werden (s. Abteilung III).

4. Die Tatsache, daß „Vorreaktion der Bluteosinophilie“ bei subcutaner Injektion intensiver ist als bei intraperitonealer, „Spätreaktion“ hingegen stärker bei der letzteren ist, läßt sich nur dadurch erklären, daß die Eosinophilzellen des Blutes durch die Gefäße in loco austreten (s. III. Abteilung).

5. Die positive Eosinophilie in einem bestimmten Zeitabschnitt des Blutreaktionsvorganges ändert an der Tatsache nichts, daß die Eosinophilzellen vom Blute aus ins Gewebe einwandern. Diese Eosinophilie läßt sich mit den Beziehungen zum Knochenmarke ohne weiteres erklären.

6. Wie die oben niedergelegten Tatsachen zeigen, läßt sich der ganze Verlauf und die Übereinstimmung der Gewebs- und Bluteosinophilie rationell erklären, wenn man von der Voraussetzung ausgeht, daß die die Gewebs eosinophilie aufbauenden Zellen vom Blute her ins Gewebe austreten. Setzt man dies aber nicht voraus, dann kann man die Zusammenhänge zwischen den beiden Eosinophilien nicht erklären.

C. Befunde in der Knochenmarkseosinophilie.

1. Bei jeder Gewebs eosinophilie entsteht im Knochenmark eine Eosinopenie. Daraus ist mit Sicherheit zu schließen, daß die bei der Gewebs eosinophilie vorhandenen Zellen vom Blut und diese vom Knochenmarke geliefert werden.

2. Qualitativ entsprechen sich die positive Gewebs eosinophilie und die negative Knochenmarkseosinophilie. Auch diese ist ein wichtiges Argument für die myelogene Genese der Zellen.

3. Die Übereinstimmung ist auch eine quantitative, man findet bei hochgradiger Gewebs eosinophilie auch eine hochgradige Eosinopenie des Knochenmarkes.

4. Die Befunde sind auch morphologisch die gleichen, indem auch der Reifungsgrad der Eosinophilen an beiden Lokalisationen keinen Unterschied aufweist. Sind in loco z. B. eosinophile Myelocyten anzutreffen, dann zeigt auch das Knochenmark lebhaft Zellproduktion und die nämlichen unreifen Elemente.

5. Die Eosinophilen des Gewebes sind zu Beginn der Reaktion immer reife Zellen, also Leukocyten. Erst bei Verstärkung des Reizes oder langer Dauer desselben mischen sich Myelocyten bei. Auch diese Tatsache spricht gegen die histiogene Theorie.

6. Wenn die Eosinophilie im Netzgewebe sich im Gegensatz zum Anfangsstadium deutlich in ihrer Intensität vermindert, z. B. bei einem fortwährenden heftigen Reize, so kann man auch einen hochgradigen Mangel der betreffenden Zellen im Knochenmarke sehen. Auch dadurch zeigt sich, daß die Quelle selbst der Netzeosinophilie einzig und allein das Knochenmark sei.

7. Die Zahl der Eosinophilzellen im Gewebe kann man ohne Schwierigkeiten durch die Zahlenveränderungen im Knochenmark erklären. Die genaue Übereinstimmung der beiden Eosinophilien erlaubt es nicht, noch ein drittes Moment hineinzubringen.

8. Zwischen Gewebs- und Knochenmarkeosinophilie zeigt sich in Entstehung und Verlauf immer eine bestimmte zeitliche Verschiebung mit einer rationellen Zeitdifferenz.

9. Alle drei Eosinophilien hängen innig zusammen, die Übereinstimmung ist eine qualitative und quantitative. Dem Blute kommt die wichtige biologische Funktion der Zellversorgung zu, indem sie den Ausgleich zwischen Knochenmarks- und Gewebseosinophilie zu besorgen hat.

II. Verschiedene Tatsachen, die gegen die histogene Theorie der Eosinophilzellen sprechen.

A. Befunde in den drei Eosinophilien.

1. Die in Artikel 5 und 6 in Abschnitt A, in Artikel 1, 3, 4 in Abschnitt B und 1, 2, 3, 6, 7, 8 in Abschnitt C gebrachten Tatsachen zeigen, daß der Nachweis, daß die meisten die Gewebseosinophilie aufbauenden Zellen vom Blute aus ins Gewebe hineintreten, erbracht ist. Sie zeigen auch, daß diese Zellen nicht in loco gebildet werden können.

2. Würde man annehmen, daß die die Gewebseosinophilie erzeugenden Zellen lediglich in loco entstehen, so müßte dort eine bestimmte Menge von Übergangsformen von Gewebszellen zu Eosinophilzellen vorhanden sein, die die Produktion einer so bedeutenden Menge von Eosinophilzellen ermöglichen würden. Ein solches Bild fehlt aber.

3. Wenn man annehmen würde, daß die Myelocyten in loco entstehen und daselbst Eosinophilzellen produzieren würden, so müßte man diese Myelocyten schon von Anfang der Gewebsreaktion an finden. Das ist aber nicht der Fall, denn die Zellen treten erst in späteren Stadien der Reaktion auf.

4. Bei der Annahme der histogenen Entstehung der Myelocyten, die in loco bei Gewebseosinophilie sich zeigen, müßten Zwischenformen von Gewebszellen zu Myelocyten in entsprechender Menge vorhanden sein. Auch dies fehlt.

5. Wenn man annehmen würde, daß die eosinophilen Granula durch die Funktion irgend einer bestimmten Zelle hergestellt würden, so müßte sich im Knochenmarke deutlich ein gleicher Befund zeigen. In diesem Organe fehlt aber ein solches Bild, trotzdem dort die Produktion dieser Zellen am lebhaftesten ist.

B. Die Resultate der Indophenolblausynthese im Reaktionsgewebe und im Knochenmark.

1. Alle Eosinophilzellen und ihre Myelocyten zeigen im Knochenmarke eine hochgradig positive Reaktion bei der Indophenolblausynthese. Auch die eosinophilen Granula weisen deutlich positive Reaktionen auf, ganz gleichgültig, ob sie im Zelleib oder außerhalb der

Zelle vorhanden sind. Von allen Knochenmarkzellen zeigen die Eosinophilen den stärksten Grad der positiven Reaktion. Erythrocyten fallen im Gegensatz dazu ganz negativ aus.

2. Die Indophenolblausynthese fällt auch bei den Eosinophilen und ihren Granula in und außerhalb der Zelle im Reaktionsgewebe sehr stark positiv aus. Sie ist negativ bei Lymphocyten, Erythrocyten und ihren Zerfallsprodukten, die letzteren gleich, ob sie in oder außerhalb der andern Zelle sich befinden.

3. Die Anhänger der histiogenen Theorie behaupten, daß Lymphocyten durch Aufnahme von Erythrocyten sich zu Eosinophilen umwandeln. Durch die Vereinigung von Lymphocyten und Erythrocyten, die beide ganz negativ reagieren, sollte nun plötzlich eine Eosinophilzelle die eine stark positive Reaktion gibt, entstehen können. Eine derartige Umwandlung ist aber aus allgemein biologischen Überlegungen heraus schon durchaus unwahrscheinlich.

III. Überprüfung der Tatsachen in verschiedenem Reizungsgewebe, daß sich die Eosinophilen *in loco* bilden.

1. In der Gewebseosinophilie, die durch Impfung von verschiedenem Material (wie Parasiten und ihren Präparaten, artgleichen und artfremden Tierorganen oder Gewebe und noch anderen Stoffen) im subcutanen Gewebe hervorgerufen werden kann, läßt sich nichts finden, was die histiogene Theorie der betreffenden Zellen beweisen könnte. Die Kerne der Eosinophilen zeigen fast immer Ringform, wie sie die eosinophilen Leukocyten besitzen. Die kugelig kompakte Form, wie sie den eosinophilen Myelocyten zukommt, ist sehr selten.

2. Ebensov wenig finden sich Anhaltspunkte für die lokale Genese, wenn man die Eosinophilie im subcutanen Gewebe in zeitlicher Hinsicht untersucht. Vom Anfang bis zum Ende des ganzen Verlaufes läßt sich kein Befund feststellen, der für die histiogene Genese sprechen würde.

3. In der Gewebseosinophilie, die in der Uteruswand spontan in Erscheinung tritt, und verschiedene Intensitätsgrade erreicht, findet sich auch nichts für die lokale Genese der Zellen.

4. Ebensov wenig ist dies bei der künstlich in Magen und Darmwand hervorgerufenen Eosinophilie der Fall, wo eine mehr oder weniger ausgeprägte spontane Infiltration mit den betreffenden Zellen vorliegt.

5. Kein Befund, der für die histiogene Theorie zu verwenden wäre, findet sich auch im Netz, das für das Auftreten und die Entstehung der Gewebseosinophilie sehr empfindlich ist und auch eine mehr oder weniger ausgesprochene spontane Infiltration mit Eosinophilen besitzt.

6. In der Milz, die den Charakter eines blutbildenden Organes aufweist, scheint in normalen Zeiten die Bildung eosinophiler Zellen möglich zu sein. In diesem Organe kann man die Tatsache der histiogenen

Bildung nicht ablehnen, wenn eine Eosinophilie dort vorhanden ist, die durch einen äußern Reiz erzeugt wird.

IV. Kritik der Behauptungen und der Experimente der Anhänger der histiogenen Theorie.

1. In den nach Dutzenden zählenden teils originellen, teils nachgeahmten Experimenten, die ich nach der gleichen Methode wie die Autoren der histiogenen Theorie in Netz und anderem Gewebe verschiedenster Versuchstiere angeführt habe, zeigt sich bei der entstandenen Gewebseosinophilie keine Zwischenform zwischen kleinen Lymphocyten und Eosinophilzellen, wie es diese Autoren angeben. Das gleiche gilt für die großen Lymphocyten und die Makrophagen. Ich muß daher auch hier die die histiogene Theorie angeblich stützenden Gründe in das Gegenteil abändern.

2. Bilder, in denen lymphocytäre Zellen und andere Makrophagen rote Blutzellen oder deren Trümmer in sich aufnehmen, sind allerdings anzutreffen. Diese Zellen haben aber mit den Eosinophilzellen nichts zu tun, sie sind mit ihnen nicht identisch und ähneln sich auch ganz und gar nicht. Aufgenommene Erythrocyten und deren Trümmer haben auch einen absolut anderen Charakter als die eosinophilen Granula. Aus diesem Grunde lehne ich mit Bestimmtheit ab, daß Eosinophilzellen dadurch entstehen, daß irgend eine Zelle Erythrocyten oder Abkömmlinge derselben in sich aufnimmt.

3. Die Behauptung der Anhänger der histiogenen Theorie, daß die in der lokalen Eosinophilie befindlichen Zellen nicht Elemente wären, die durch die Blutgefäße transportiert worden sind, bestreite ich ebenfalls bestimmt, da ich dies durch mehrere Tatsachen beweisen konnte. Also die negativen Gründe, die für die histiogene Genese angeführt werden, möchte ich hier auch ablehnen.

V. Zusammenfassung.

Der Verlauf, die Zahlenschwankungen und verschiedene andere Phänomene der Gewebs-, Blut- und Knochenmarkseosinophilie lassen sich biologisch rationell erklären, wenn man die hämatogene Theorie der Eosinophilen als die allein richtige anerkennt. Zur Entstehung der Gewebseosinophilie werden im allgemeinen nur Zellen verwendet, die im Knochenmarke gebildet werden und aus der Blutbahn auswandern. Die histiogene Bildung ist nur unter ganz besonderen Bedingungen und an ganz bestimmter, spezifischer Stelle möglich, wenn ein Gewebe vorliegt, das die gleichen oder ähnlichen Charaktere, wie das Knochenmarksgewebe aufweist. Damit ist aber keineswegs gesagt, daß ich die Entstehung der Eosinophilen außerhalb des Knochenmarkes anerkenne. Im Gegenteil, ich lehne mit aller Bestimmtheit die Art und Weise der Zellbildung im Gewebe ab, so wie sie von den Anhängern der histiogenen

Theorie verfochten wird. Die Eosinophilen entstehen niemals aus umgewandelten Lymphocyten und Makrophagen, die Granula niemals aus aufgenommenen Erythrocyten und deren Trümmern. Die Zellbildung erfolgt stets aus Mutterzellen und dies auch im Gewebe, wenn es, wie z. B. in der Milz, myelopotent ist.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Direktor Prof. Nagayo für die lebenswürdige Hilfe bei den umfangreichen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.
