

(Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München. — Direktor: Geheimrat Professor Dr. Leo Ritter v. Zumbusch.)

## Studien zur Eosinophilie.

### II. Mitteilung.

Von

Julius K. Mayr und Carl Moncorps.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Januar 1927.)

In unserer 1. Mitteilung sprachen wir die Vermutung aus, daß die Eosinophilie *in vitro* *Liebreichs* lediglich der Ausdruck eines Sedimentierungsvorganges sei: die eosinophilen Lkc. nehmen als spezifisch leichter die oberste Schicht des Leukocytenhäutchens ein. Ferner sprachen wir die Vermutung aus, daß bei dem verschiedenen zahlenmäßigen Verhalten der  $\alpha$ -Zellen je nach dem Gefäßquerschnitt das spezifische Gewicht mit eine Rolle spielt. Den Beweis blieben wir schuldig, glauben ihn jedoch auf Grund der im folgenden mitgeteilten Versuchsergebnisse erbracht zu haben.

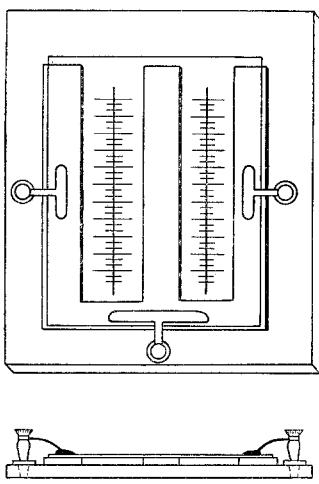


Abb. 1.

*Versuchsanordnung:* Eine eigens hergestellte Sedimentierungskammer (s. Abb. 1) wird zunächst mit 2,2 proz. Natr. citrat-Lösung beschickt. Alsdann wird 1 Tropfen aus der mit Blut und „Dungerscher“ Lösung gefüllten Leukozytenpipette bei *a* und *b* in die flachliegende Kammer gegeben. Man wartet ca.  $1/2$  Min. und legt jetzt die Kammer auf den um ca.  $45^\circ$  gekippten Objekttsch. Man wartet wiederum ca.  $1/2$ —1 Min. und bestimmt mittels Stoppuhr die Zeiten, die entweder ein ungefärbter oder ein eosin gefärbter Lkc. zum Durchlaufen von einem

oder mehreren, zwischen 2 Markierungssstrichen 1 mm betragenden Zwischenräumen braucht. Aus je 12 Bestimmungen wird der Mittelwert bestimmt und man erhält auf diese Weise die Sedimentierungsgeschwindigkeit unter den gegebenen Verhältnissen. Zweckmäßig wird die Bestimmung im mittleren Teil der Kammer vorgenommen. Wir wählten absichtlich eine spezifisch schwerere Auffangflüssigkeit, um den Sedimentierungsvorgang möglichst zu verlangsamen und der mikroskopischen Beobachtung zugänglich zu machen.

Wir fanden beispielsweise folgende Mittelwerte aus je 12 Bestimmungen:

	Eosinophile Lkc.	Lkc.	
Gr. J., 73 Jahre . . .	5,5 Sek.	4,0 Sek.	für 1 mm bei 45° gekippten Objektisch
M. K., 31 Jahre . . .	6,5 „	3,4 „	desgl.

Wie in diesen beiden Fällen, so konnten wir auch in den übrigen 60 Bestimmungen eine geringere Senkungsgeschwindigkeit der  $\alpha$ -Zellen gegenüber den übrigen weißen Blutzellen feststellen.

Der von uns gebauten Kammer hängen einige Mängel an, insofern als eine völlige Abdichtung des großen Deckglases nur durch Umrandung mit Vaseline gelingt. Ob der angegebenen Methodik eine allgemeinere Bedeutung zukommt, lassen wir dahingestellt. Für die uns gestellte Aufgabe genügte es, lediglich Vergleichswerte unter willkürlich gewählten Bedingungen zu gewinnen.

Weitere Einblicke in die Biologie der  $\alpha$ -Zelle als Einzelindividuum versprachen wir uns vom Studium der Frage, *wie sich die eosinophilen Leukocyten gegenüber Vitalfärbungsversuchen unter verschiedenen Bedingungen verhalten*. Es ist hier nicht der Ort, auf den ganzen Komplex der vitalen Speicherungsfähigkeit und ihren Zusammenhang mit dem RES näher einzugehen, zumal in jüngster Zeit dieses Gebiet in zusammenfassender Darstellung bearbeitet worden ist (Boerner-Patzelt, Goedel und Standenahl). Unter *normalen* Verhältnissen wurde bisher sowohl von anderen, sich mit Vitalfärbungsversuchen beschäftigenden Untersuchern, als auch von uns im Tierversuch stets *negative* Befunde erhoben.

Anders jedoch fielen unsere Befunde bei Verwendung entmilzter Tiere (Meerschweichen) aus. Die Farbstoffeinspritzungen wurden bei diesen Tieren erst im Stadium ausgesprochener asplenischer Hypereosinophilie, mit der wir uns an späterer Stelle unserer Arbeit eingehender zu befassen haben, vorgenommen. Es wurden untersucht: 5 normale Meerschweinchen, 5 splenektomierte Meerschweinchen im Stadium der Hypereosinophilie und 3 Meerschweinchen, denen 10 Minuten vor dem Vitalfärbungsversuch je 1—4 ccm Elektrokollargol in die Blutader eingespritzt wurden.

Nach Tastversuchen mit Eosin, eosinsauerem Methylenblau und Neutralrot, gingen wir zur Verwendung von 1 proz. wässerigen Lithioncarminalösungen über, die uns die regelmäßigen und einwandfreisten Ergebnisse zeigten. Es wurden 0,2—1,0 ccm meist unter das Strat. reticulare zur Vermeidung von Blasenbildung nach den Angaben Pöhlmanns eingespritzt und die Ausscheidungen nach 10 Min., 30 Min., 1 Stunde usw. bis nach 20 Stunden vorgenommen (s. auch Hartmann).

Befund bei *Tier 15, weibl.* Erhielt mehrmals 0,2 ccm 1 proz. wässerige Lithioncarminalösung intracutan. Abgesehen von den bekannten, uns hier nicht weiter angehenden Speicherungsvorgängen der dem

RES zuzurechnenden Zellen sieht man sowohl im Nativschnitt als auch in gefärbten Präparaten (Methylenblau, Hämalaun, Hämatoxylin, Gefrier- und Paraffinschnitte) neben ungefärbten eosinophilen Zellen auch solche, besonders perivaskulär gelagerte, die sehr deutlich rot gefärbte Granula aufweisen. Der Zellkern war bei diesen Zellen meist rundlich, leicht exzentrisch gelagert. Es lässt sich kaum entscheiden, ob lediglich die hellaufleuchtenden Granula oder das Proto-

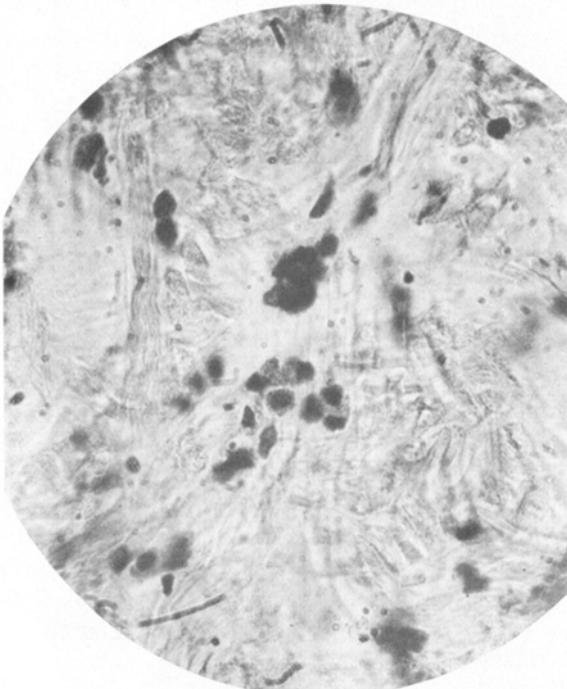


Abb. 2. Meerschweinchen Nr. 15. ♀ 390 g., am 21. V. 24. Entmilzung: am 6. VIII. 24. 1890  $\alpha$ -Zellen im cmm. Versuch 9. 0,5 ccm. 1 proz. wäßrige Lithioncarminlösung, subcutan, Excision nach 20 Std. (r. Schulterseite). Gefrierschnitt und Paraffineinbett. Hämalaun. Mica-Leitz, Obj., Ok. 14  $\times$  Periplanat. Zettnowfilter. In der Mitte des Gesichtsfeldes drei speichernde eosinophile Leukocyten.

plasma oder beide den Farbstoff angenommen haben. Dieser Befund lässt sich sowohl bei den nach 10 Min. als auch nach 20 Stunden ausgeschnittener Hautstückchen erheben.

*Tier 16, weibl.:* zeigt ganz den gleichen Befund (s. Mikrophotogramme).

*Ergebnis:* 1. Bei normalen Tieren keine Farbstoffannahme der  $\alpha$ -Zellen. 2. Ebenso verhielten sich die 3 Tiere, denen vor der Farbstoffinjektion Elektrokollargol in die Blutadern eingespritzt wurde (Versuch einer „Blockierung“ des RES nach *Saxl* und *Donath*). 3. Bei 3 entmilzten

Tieren wurden hinsichtlich der  $\alpha$ -Zellen Bilder gesehen, die für eine vitale Färbbarkeit zu sprechen scheinen.

Es können also unter pathologischen Verhältnissen die eosinophilen Lkc. eine vitale Speicherungsfähigkeit erlangen. Man wird selbstverständlich mit Rücksicht auf die möglichen Folgerungen, die die Lebens-tätigkeit und eine mögliche Annäherung der  $\alpha$ -Zellen an das RES betreffen, das Ergebnis größerer Versuchsreihen abwarten.

Unsere Befunde wurden zwar nur an 3 splenektomierten Tieren erhoben, während die negativen Ergebnisse hinsichtlich der Speicherungsfähigkeit der  $\alpha$ -Zellen am normalen Tier sich auf zahlreiche Untersuchungen anderer For-scher, abgesehen von den eigenen Ergebnissen, stützen können. Es scheint demnach den positiven Befunden doch eine größere Be-deutung zugesprochen werden zu können, als ihrer Zahl zunächst entsprechen würde.

Man könnte zu der Annahme kommen, daß der Organismus die Einengung des RES infolge der Entmilzung dadurch wettzu-machen sucht, daß andere Zellen die Speicherungsfähigkeit über-nehmen.

Wir schließen hiermit unsere Untersuchungen, soweit sie sich mit der Biologie der *einzelnen*  $\alpha$ -Zellen befassen (s. a. 1. Mitt. ds. Arch., Bd. 256, H. 1), ab und wenden uns den Fragen zu, die die Stellung der Hyper- bzw. Aneosino-phylie zum Gesamtorganismus betreffen.

Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildet das Studium der experimentell erzeugten Hypereosinophilie. Hierbei benützten wir 2 Methoden: 1. die *anaphylaktogene* und 2. die *asplenische Hypereosino-phylie*.

1. *Anaphylaktogene Hypereosinophilie*: Die den anaphylaktischen Schock be-gleitenden Symptome: Nasenjucken, Pfotenknabbern, motorische Unruhe bis zur Erschöpfung und Tod (*Smithsches Phänomen*) sind zu bekannt, als daß darauf eingegangen zu werden brauchte. Neben der Beobachtung des weißen Blutbildes wurde in jedem Falle die Schockgröße nach der Formel von *Pfeiffer* und *Mita* bestimmt. Die Eosinophiliewerte wurden sowohl absolut in der *Bürker-Kammer*

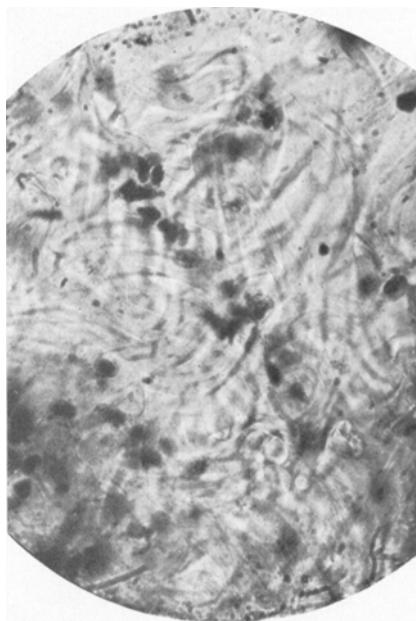


Abb. 3. Das gleiche Tier. Versuchsanordnung dieselbe (linke Schulterseite) Excision nach 1 Std. Versuch VIII. In der Mitte des Gesichtsfeldes ein speichernder eosinophiler Leukocyt.

wie auch relativ aus dem Ausstrichpräparat bestimmt. Wir arbeiteten mit Pferdeserum in einer Dosierung, die 10—30 mal größer war als die von *Rosenau* und *Anderson* als Mindestwerte angegebenen schockauslösenden Mengen; eingespritzt wurde in der Mehrzahl der Fälle in die Blutadern, doch bedienten wir uns auch der Einspritzung in die Bauchhöhle.

Unsere Beobachtungen über den Verlauf des anaphylaktischen Schocks und das Verhalten der Eosinophiliekurve vermögen den schon bekannten Tatsachen nichts nennenswert Neues hinzuzufügen. Erwähnenswert erscheint uns lediglich die auch von *Schlecht* u. a. gemachte Beobachtung über das Verhalten der Eosinophiliekurve in den ersten 10—14 Tagen nach der sensibilisierenden Einspritzung. Mitunter sieht man

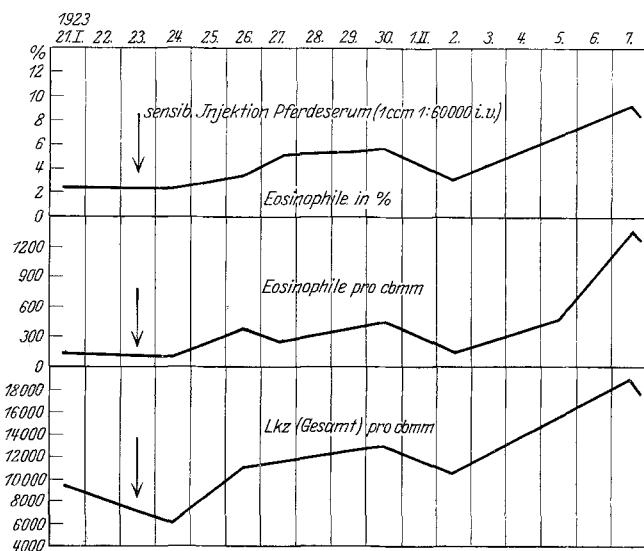


Abb. 4. Tier Nr. 33. ♀ 555 g.

unmittelbar im Anschluß an diese eine vorübergehende Senkung der Eosinophiliewerte unter die Norm und alsdann, gewöhnlich am 10. bis 14. Tage eine nicht unbeträchtliche Steigerung der Eosinophilie (siehe Kurve von Tier 33, Abb. 4). Auf welche Einflüsse diese Erscheinung zu beziehen ist, entzieht sich der Kenntnis; immerhin liegt der Vergleich mit der zeitlich ungefähr um dieselbe Zeit in die Erscheinung tretenden Serumkrankheit (*Pirquet* und *Schick*) nach Ersteinspritzung nahe. Vielleicht handelt es sich bereits hier um anaphylaktische Vorgänge, ohne daß uns die zur Sensibilisierung führenden Vorgänge bekannt sind<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Bei 7 Tieren, die die erwähnte Hypereosinophilie 8—12 Tage nach der sens. Injektion zeigten, waren die Schockerscheinungen im Anschluß an die Reinkjektion auffällig geringfügig; eine Temperatursenkung war ebenso wie eine sich in mäßigem Ausmaß haltende und rasch wieder ausgleichende Hypereosinophilie zu beobachten.

Die 18 Tage nach der sensibilisierenden Einspritzung vorgenommene Reinfektion war von den bekannten anaphylaktischen Symptomen gefolgt. Die Eosinophiliewerte zeigten mitunter schon vor der Reinfektion eine Neigung zum Anstieg, die aber erst im Anschluß an die Reinfektion und die anaphylaktischen Symptome in ausgesprochen hypereosinophilen Werten gipfelte. Die *Hypereosinophilie vermißten wir im Anschluß an die Reinfektion nie, auch nicht in den Fällen, wo wir bei Einspritzung in Bauchhöhle* und unter die Haut geringer Serummengen erwartungsgemäß anaphylaktische Symptome nur angedeutet fanden oder dieselben völlig fehlten. Es sei hier vorweggenommen, daß wir die *Hypereosinophilie als feinstes Reagens allergischer Vorgänge* ansprechen. Die Hypereosinophilie erreichte Werte von 1600  $\alpha$ -Zellen pro Kubikmillimeter und mehr; selten blieb sie unter 1200 Zellen pro Kubikmillimeter zurück. Die Steigerung erreicht innerhalb weniger Stunden ihren Gipfelpunkt, um dann im Verlauf von 1—2 Tagen zur Norm oder darunter abzusinken. Seltener ist der Verlauf, daß die Kurve erst nach 6—8 Tagen in unregelmäßigen Zacken zur Norm absinkt. In jedem Falle aber tritt die Hypereosinophilie erst dann maximal in Erscheinung, wenn der anaphylaktische Schock und die ihn begleitenden Temperaturreckgänge abgelaufen sind. Werden die Tiere, die den anaphylaktischen Schock überlebt haben, nach 8—14 Tagen zum 2. mal reinjiziert, so bleiben anaphylaktische Symptome aus, doch tritt wiederum beträchtliche Hypereosinophilie in Erscheinung (s. Kurve von Tier 34).

Man hat versucht aus der Tatsache der anaphylaktischen Hypereosinophilie eine Erklärung für die Funktion der  $\alpha$ -Zellen im teleologischen Sinne herzuleiten. So glaubte *Schlecht* u. a. daß die bei anaphylaktischen Vorgängen entstehenden metabolischen Abbauprodukte das Knochenmark zur vermehrten Bildung und Ausschwemmung von eosinophilen Lkc. reizen würden und daß dadurch eine leichtere Verarbeitung der Abbauprodukte ermöglicht würde. Gewisse klinische Erfahrungen sprechen für diese Deutung; so hat *E. Hoffmann* darauf hingewiesen, daß ein plötzliches Absinken der bei der Quecksilberdermatitis für gewöhnlich übermäßig hohen Eosinophilie prognostisch ungünstig zu deuten sei.

**II. Asplenische Hypereosinophilie:** Wenn wir zunächst von den uns speziell beschäftigenden Fragen der asplenischen Hypereosinophilie absehen, so konnten wir eine Reihe schon von anderen Untersuchern gemachter Erfahrungen und Beobachtungen bestätigen.

Das Auftreten von *Jolly*-Körperchen konnten wir regelmäßig beobachteten. *Hirschfeld* deutet diese Erscheinung mit dem Wegfall der den Entkernungsvorgang im Knochenmark beeinflussenden Milzhormone; andererseits treten aber auch *Jolly*-Körper bei Zurücklassung von Milzgewebe auf (*Kurlbaum*). Man muß *Naegele* zustimmen, wenn er auf der einen Seite betont, daß unter allen Umständen die Milz mit dem Auftreten zahlreicher *Jolly*-Körperchen im Zusammenhang steht, andererseits aber über das Wie dieses Zusammenhangs nichts Bestimmtes gesagt werden kann. Mitunter treten sie erst lange Zeit nach der Entmilzung in Erscheinung (1 Jahr, *Hauke*).

Ferner können wir an unserem entmilzten Tiermaterial die Angaben von *Domagk*, *Hirschfeld* und *Sumi* über *Erythrophagocytose im strömenden Blut* als Folgeerscheinung des Milzausfalles bestätigen. Diese Beobachtungen beziehen sich bisher allerdings nur auf Tierversuche an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen,

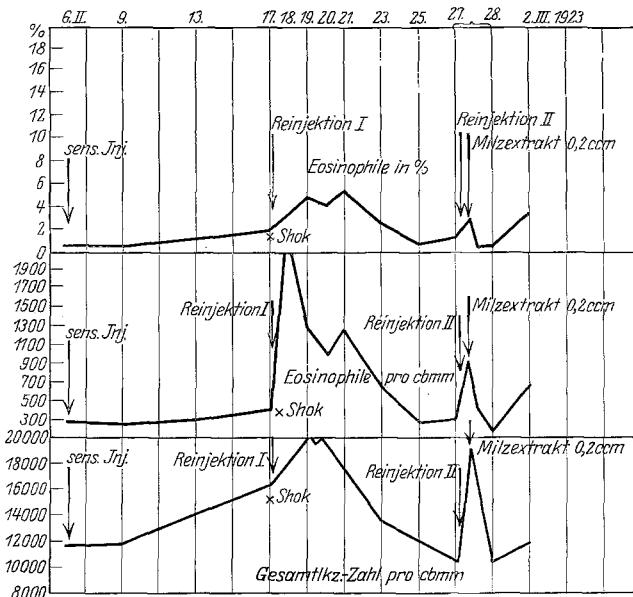


Abb. 5. Tier Nr. 34. ♀ 400 g.

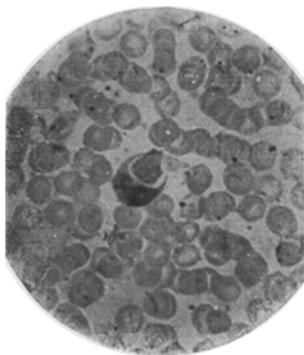


Abb. 6a. Tier Nr. 15. ♂. Erythrophagocytose im strömenden Blut. 18. Tag p. splen.

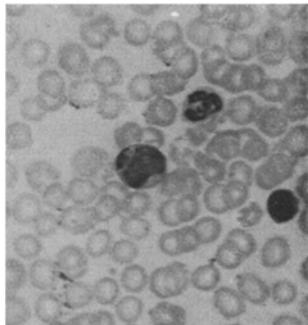


Abb. 6b. Tier Nr. 4. ♀. Erythrophagocytose im strömenden Blut. 38. Tag p. splen.

während der gleiche Vorgang beim Menschen bisher noch nicht beobachtet wurde. Erythrophagocytose kann bereits 4 Tage post splenect. in Erscheinung treten und bis zu 3 Wochen sichtbar bleiben. (Siehe Mikrophotogramm Abb. 6a u. b.) Man wird in dem Auftreten der Erythrophagocytose im strömenden Blut eine er-setzende Reaktion des Organismus für die Verarbeitung lebensschwacher Erythro-

cyten zu sehen haben. Bei unseren Befunden lagen wohlerhaltene oder bereits verkümmerte Erythrocyten in großen mononukleären Zellen. Unserer Auffassung nach hat die Ansicht, daß es sich um abgestoßene, früher seßhafte Teile des RES handelt, viel für sich, wenn man die auch von uns beobachteten Veränderungen in der Leber in Betracht zieht (Wucherung der *Kupfferschen Sternzellen*, *Splenisation* der Leber *M. B. Schmidt*).

Die *Leukocytose* und *Lymphopenie* im unmittelbaren Anschluß an die Entmilzung ist wohl eine rein postoperative Erscheinung. Anders dagegen ist die wenige Tage post op. einsetzende und langanhaltende *Lymphocytose* zu bewerten. (*Matthew, Miles, Roughton, Staehelin, Naegeli*.) Dieselbe hält lange Zeit an und tritt mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit auf und dürfte demnach auf dem Wege innerer Korrelationen entstanden sein.

*Monocytose* sahen wir mit *Schittenhelm, Azzurini* und *Massart* ebenfalls mitunter recht lange Zeit nach der Splenektomie fortbestehen, doch war die Steigerung als solche bei unseren Versuchstieren, deren Blut an und für sich schon normalerweise oft höhere Monocytenwerte als das menschliche Blut aufweist, nicht immer deutlich erkennbar. Im übrigen verweisen wir auf die ausführlichen von uns veranlaßten Zusammenstellungen durch *Imhäuser, Karfiol* und *Beselau*.

Es sei hier nur kurz noch auf die von uns nach Entmilzung beobachtete, oft bedeutende *Vergrößerung der Gekröselymphknoten* verwiesen. Irgendwelche infektiöse Prozesse sekundärer Art konnten histologisch ausgeschlossen werden. Die Angaben anderer Untersucher über Veränderungen der Lymphknoten als Folgeerscheinung der Splenektomie gehen sehr auseinander.

*Verhalten der eosinophilen Leukocyten* [21 Tiere<sup>1</sup>]: Die Tatsache der asplenischen Hypereosinophilie ist durch die Arbeiten von *Kurloff, Audibert* und *Valette, Noguchi* u. a. schon lange bekannt, doch herrscht über die Konstanz dieser Erscheinung nicht immer Einhelligkeit. Wir selbst sahen in den ersten Tagen, wohl auch als eine postoperative Erscheinung deutbar, ein Absinken der Werte unter die Norm.

Ungefähr zwischen dem 40. und 50. Tage, selten früher, stieg die schleichend einsetzende Hypereosinophilie zu ihrem Höhepunkt an. Entweder hielt sich die Hypereosinophilie nur wenige Tage auf diesem Höchstwert, um dann im Verlauf von Wochen allmählich abzusinken, aber bis zu 4 Monaten in mäßigem Ausmaße bestehen zu bleiben, oder die Tiere gingen auf der Höhe der Hypereosinophilie ohne pathologisch-anatomisch nachweisbaren Grund unter kachektischen Erscheinungen ein. Wir haben ganz die gleiche Erfahrung, wie auch andere Forscher andeuten, mitunter bei unseren anaphylaktogen hypereosinophilen Tieren mehrere Tage nach Überstehen nur geringfügiger Schocks gemacht. Es macht fast den Eindruck, als wenn die Tiere sich in der Überproduktion der  $\alpha$ -Zellen als einer die Kräfte des Organismus übersteigenden Abwehrreaktion erschöpft hätten<sup>2</sup>).

<sup>1)</sup> Es wurde unter dem Tiermaterial peinliche Auslese coccidienkranker Tiere getroffen; die Tiere wurden vor Einleitung der Versuche eine Reihe von Tagen auf evtl. Schwankungen ihres Blutbefundes untersucht. Tiere mit erhöhten Eosinophiliewerten wurden nicht verwendet.

<sup>2)</sup> Die Entmilzung selbst wurde in Äthernarkose vorgenommen. Schnittführung längs des linken lateralen Rectusrandes. Die von *Brann* und *Bischoff*

In der Literatur fehlt es nicht an zahlreichen Hinweisen über asplenische Hypereosinophilie beim Menschen. Dieselbe tritt ohne Rücksicht auf die zur Milzentfernung führenden Faktoren auf.

Die asplenische Hypereosinophilie ist ebenso wie die Lymphocytose als Ausfallserscheinung durch den Wegfall hemmender Hormone (*Schultze*) erklärt worden.

Daß das Vorhandensein bzw. der Funktionszustand der Milz für die Zahl der im peripheren Blut kreisenden Eosinophilen bestimmd ist, dürfte als Tatsache gesichert sein. Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus jedoch sind wir auf Vermutungen angewiesen: auf der einen Seite wird lediglich von dem Ausfall hemmender Hormone auf das Knochenmark gesprochen, wobei die Frage offen bleibt, ob die im peripheren Blut kreisende Eosinophilenzahl in ihrer Schwankung durch eine verminderte Neubildung  $\alpha$ -granulierter Zellen oder durch eine verminderte Ausschwemmung derselben aus ihren Bildungsstätten bestimmt wird. Auf der anderen Seite hingegen werden in erster Linie die durch das gestörte hormonale Gleichgewicht bedingten Tonusschwankungen im vegetativen Nervensystem hierfür verantwortlich gemacht. Die Ansicht, daß dem Tonus im autonomen Nervensystem für die Zahl der peripher kreisenden  $\alpha$ -Zellen eine wichtige Rolle zukommt, findet eine Stütze in den beachtenswerten Untersuchungen von *Hajos*, *Nemeth* und *Enyedi*, denen es durch genügend lang fortgesetzte, beiderseitige faradische Reizung der Vagus gelang, beträchtliche Hypereosinophilie zu erzeugen.

Analogien im Verhalten der  $\alpha$ -Zellen sowohl bei der experimentellen Anaphylaxie, bei den später noch näher zu besprechenden allergischen Krankheitsbildern als auch bei Milzausschaltung lassen es angezeigt erscheinen, unserer weiteren Fragestellung eine Betrachtung dieser Korrelationen unter gemeinsamem Gesichtswinkel vorauszuschicken.

Dieses Gemeinsame liegt weniger in dem analogen Verhalten der Eosinophilie als nur einer *Teilreaktion* des Organismus als vielmehr in der Beobachtung gleichsinniger Veränderungen im Reticuloendothel. Es liegen auf diesem Gebiet zwar eine große Reihe bedeutender Resultate über die enge Funktionsverbundenheit einzelner organfixierter Teile des RES untereinander (*Kuczynski*, *M. B. Schmidt*, *Domagk* u. a.) und über die enorme Anpassungsfähigkeit gegenüber Vitalfärbungs- und Blockierungsversuchen (*Metschnikoff*, *Schittenhelm* und *Ehrhardt*, *Oeller* u. a.) vor, doch ist der ganze Fragenkomplex noch zu sehr im Fluß, als daß man von einer eindeutigen Klärung des Problems sprechen könnte. — Gesichert erscheint lediglich die hohe Bedeutung, die der Milz als einer der Hauptvertreter des mitgeteilte Beobachtung über eine außerordentlich hohe Sterblichkeit der Meerschweinchen nach Splenektomie können wir ebensowenig bestätigen wie die Angabe, daß der Operationstechnik durch die anatomische Lage der Milz Schwierigkeiten gegenüberstünden. Wir hatten eine Sterblichkeit der Versuchstiere von ca. 20%. Bei den im Anschluß an die Entmilzung gestorbenen Tieren war in über der Hälfte der Fälle eine Nachblutung aus der Art. lienalis die Todesursache. Wir unterbanden in jedem Falle die Art. lienalis und das ebenfalls gefäßführende Lig. gastroliенale, da das Abquetschen der Gefäße sich uns als unzuverlässig erwies.

RES auf Grund ihrer Phagocytosetätigkeit körperlicher und gelöster körperfremder Substanzen zukommt. Bei ihrem Ausfall (Splenektomie) treten Zellwucherungen andernorts, besonders in der Leber, auf; dieses neugebildete Gewebe vermag den Ausfall der durch die Splenektomie erfolgten Einengung des RES nur zum Teil auszugleichen, wie die Versuchsergebnisse von *M. B. Schmidt* und *Lepehne* (Isaminblauspeicherung) zeigten. Um die gleiche Zeit etwa (4. bis 5. Woche) tritt die Hypereosinophilie auf und um die gleiche Zeit konnten wir eine vitale Speicherungsfähigkeit der sich sonst gegenüber diesen Versuchen refraktär verhaltenden  $\alpha$ -Zellen sehen. Nicht minder wichtig ist in diesem Zusammenhang die Monozytose und Lymphocytose. Über das als Ersatzreaktion gedeutete Anschwellen von Lymphknoten als Folge der Entmilzung gehen die Befunde der einzelnen Untersucher auseinander.

Hinsichtlich der histiocytären Reaktion und dem Verhalten der Eosinophilie bei *allergischen* Vorgängen haben besonders *Gräff*, *Oeller* und *Schittenhelm* wertvolle Beiträge geliefert. Bei den foudroyant verlaufenden Fällen von „Typhussepsis“ werden an Milz, Lymphknoten und Leber kaum entzündliche Veränderungen beobachtet, während bei den günstig verlaufenden Fällen eine starke zellige Reaktion mit all ihren Vorteilen für die Abwehr festzustellen ist. Sehr beachtenswert erscheinen uns die neueren Befunde *Oellers* über die als aktive Zelleistung ausgelegte *Haftung* der in der Blutbahn kreisenden Krankheitserreger (corpusculäre und gelöste) in den Endothelien speziell von Milz und Leber; die Inkubationszeit entspricht jener Spanne, die der Organismus zur Anbildung einer kräftigen, lokalen zelligen Reaktion benötigt. In ähnlichem Sinne äußert sich *Domagk*: Die Funktion der Gefäßwandzellen ist nicht überall gleichmäßig gut ausgebildet wie in Leber und Milz; die Gefäßwandzellen anderer Stromgebiete treten erst im Falle der Gefahr oder im Falle besonderer spezifischer Arbeitsübung ein. Wenn auch die Versuchsergebnisse über den Einfluß von Speicherungsversuchen und Milzexstirpation auf den Verlauf experimenteller Anaphylaxie z. T. voneinander abweichen, so spricht sich doch die Mehrzahl neuerer Forscher (*Domagk*, *Schittenhelm* und *Erhardt*, *Mautner*, *Mayr* und *Moncorps*) dahin aus, daß eine Sensibilisierung durch Tusche oder Carmin zu einer erhöhten Funktion des RES und damit Verhinderung bzw. Abschwächung des anaphylaktischen Schocks nach der Reinjektion führt. Die Entmilzung muß, soll sie zu einer Abschwächung des anaphylaktischen Schocks führen, am besten 18 Tage vor oder 7 Tage nach der sens. Injektion erfolgen (*Mautner* und *Luzzato*). Die bei gleicher Versuchsanordnung von seiten der Immunitätsforscher erhobenen Befunde über Vermehrung oder Verminderung von Antikörpern sind einander oft sehr widersprechend; vielleicht findet dieses, wie auch *Schittenhelm* vermutet, in der verschiedenen physikalisch-chemischen Beschaffenheit der zur Stapelung benützten Lösungen eine Erklärung.

Ebenso wie nach der Entmilzung erst nach Bildung der vikariierenden Wucherung anderer Teilgebiete des RES die Hypereosinophilie offenbar wird, ebenso tritt sowohl beim Typhus, um bei dem oben angezogenen Beispiel zu bleiben, als auch nach dem anaphylaktischen Schock ungeachtet seiner Stärke, eine Vermehrung der  $\alpha$ -Zellen im strömenden Blut auf, zu einer Zeit also, wo der Organismus den Höhepunkt seiner histiocytären Reaktion aufweist. Man könnte zu der Vorstellung neigen, daß die Hypereosinophilie erst dann in Erscheinung tritt, wenn das RES maximal angespannt und mit der Verarbeitung körperfremder Stoffe beschäftigt ist.

Diese Auffassung erfährt mit Hinblick auf die Untersuchungen von *Gaskell* und *Millar* durch unsere weiter unten mitgeteilten Befunde über das Verhalten der Eosinophiliekurve bei der Impfmalaria eine Stütze. Zur Zeit der höchsten phagocytären Tätigkeit des RES finden wir im peripheren Blut eine Hyp- bzw.

*Aneosinophilie*; erst in dem Stadium, in dem die Endothelien, speziell der Milz, mit der *Verarbeitung* des phagocytierten Materials beschäftigt sind, tritt die Eosinophilie wieder zutage. Wie schon kurz erwähnt, wird die Hypereosinophilie teleologisch als Zweckmäßigkeitreaktion gewertet. Inwieweit bei den genannten, mit einer erhöhten Inanspruchnahme des RES einhergehenden pathologischen Vorgängen sich die eosinophilen Lkc. den gegebenen Verhältnissen anzupassen vermögen (vitale Färbbarkeit), und welche Rolle hierbei den Granula als Träger fermentativer Fähigkeiten zukommt, und welche Stoffe (Peptone? *Schlecht*) eosinotaktisch wirken, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die Arbeitsmethoden, die bisher zum Studium der Korrelationen zwischen Milz, Eosinophilie und allergischen Erscheinungen verwandt wurden, beschränkten sich auf die in ihrer Anordnung modifizierten Versuche einer *Einengung* des RES durch Entmilzung und durch Speicherung; systematische Versuche über eine *Leistungssteigerung* der Milzfunktion bzw. des RES jedoch liegen bisher kaum vor<sup>1)</sup>.

Die funktionell hervorragende Rolle der Milz im Verband des RES haben wir bereits gestreift; auf Grund ihrer topographisch-anatomischen Lage lag es nahe, zum Zweck einer Leistungssteigerung direkt aus das Organ einwirkende Methoden heranzuziehen. Hierzu schienen zunächst 2 Wege gegeben: 1. Diathermisierung der Milzgegend und 2. Röntgen-, „reiz“bestrahlung.

Die Methodik der Diathermisierung haben wir versucht, ohne daß wir Erfolge erzielt hätten, die für eine Leistungssteigerung des Organs, gemessen an den Veränderungen des Hämogramms, sprechen. Als Folge der Röntgen-Milzbestrahlung in kleinen reizenden Gaben jedoch konnten wir beim Menschen nach einem mehrtägigen Intervall einen Rückgang der Hypereosinophilie feststellen<sup>2)</sup>. In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, daß auch von anderer Seite (*Groedel, Eimer, A. Müller, C. Pöhlmann*) zur Behandlung des Asthma bronchiale als einer allergischen Krankheit Röntgenbestrahlung der Milz vorgeschlagen und z. T. mit gutem therapeutischen Erfolg angewandt worden ist. Der Hypereosinophilie wandten vornehmlich *Eimer* und *Müller* ein Interesse zu und dieser weist ausdrücklich darauf hin, daß der klinischen Besserung ein Sinken der hypereosinophilen Werte parallel läuft.

Wir selbst verließen die Methode der Milzbestrahlung aus zwei Gründen: Einmal schien uns ihre Anwendung lediglich zu Versuchszwecken beim Menschen zu different und im Hinblick auf die weiter unten besprochene Methode entbehrlich und zum anderen der Begriff der reizenden Dosis zu wenig feststehend.

Aussichtsreicher erschien uns der 3. Weg: *Zufuhr von Milzsubstanz*. Im Tierversuch verwendeten wir eiweißfreie (Biuret-negative) Milzextrakte der gleichen Tierart (Meerschweinchen); die Präparation des Extraktes geschah möglichst schonend unter Vermeidung eingreifender chemischer und thermischer Methoden. Eiweißfreie Extrakte

<sup>1)</sup> Wie die neueren Untersuchungen ergaben, kann man durch Speicherung mit kolloidalen Substanzen eine Leistungssteigerung des RES erzielen; ursprünglich ging man jedoch von dem Gedanken aus, durch eine Höchstspeicherung eine Blockierung des RES zu erzielen.

<sup>2)</sup> Einer dieser Fälle ist eingehender in der Dissertation von *Ablass* beschrieben (München 1926).

mußten wir schon aus dem Grunde wählen, um bei mehrmaliger Einspritzung anaphylaktisierende Wirkungen und damit Steigen der Hypereosinophiliewerte zu vermeiden.

Enteiweißt wurde mittels Methylalkohol; es wurden die im Tierversuch verwendeten Extrakte aus 5—6 Meerschweinchenmilzen, im Verhältnis 1:10 naß verarbeitet, hergestellt. Der Methylalkohol wurde im Vakuum verdampft, und der Trockenrückstand nach mehrmaligem Aufnehmen in Methylalkohol in physiologischer Kochsalzlösung (1:100 bis 1:1000) gelöst und von diesen Verdünnungen je 1 ccm unter die Haut gespritzt. Später gingen wir auch bei unseren Tierversuchen zur Verwendung von aus Schweinemilzen gewonnenen Extrakten über, ohne daß sich in der Wirkung eine Änderung gezeigt hätte. Die Darstellung des Schweinemilzextraktes wird an späterer Stelle gegeben.

Als Gradmesser der Wirksamkeit unseres Milzextraktes wählten wir in erster Linie das Verhalten der Eosinophiliekurve. Es lag die

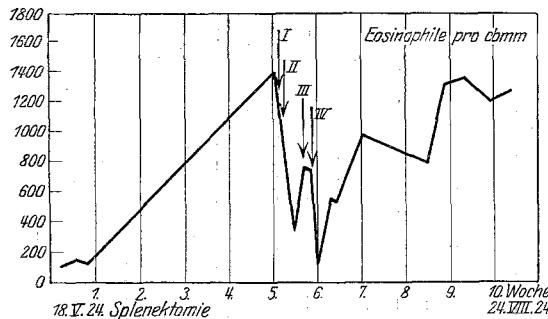


Abb. 7. Tier Nr. 15. ♀ 390 gr.

I = 0,1  
 II = 0,2  
 III = 0,4  
 IV = 0,5  
 ccm eiweißfreien Milzextraktes (unverdünnt),  
 [5 Meerschweinchenmilzen, 1:10 naß verarbeitet.]

Frage nahe, inwieweit parenteral zugeführter Milzextrakt sowohl die durch Splenektomie zustande gekommene asplenische Hypereosinophilie als auch die anaphylaktogene zu beeinflussen vermag.

#### *I. Einfluß eiweißfreien Milzextraktes auf die asplenische Hypereosinophilie.*

Sämtliche Versuche zeigten mit der Sicherheit eines Versuchs ein beträchtliches Absinken der Hypereosinophilie. Die Senkung trat bereits wenige Stunden (3—6 Stunden) nach der Einspritzung zutage und hält bis zu 24 Stunden an, um sich nach dieser Zeit wieder auszugleichen. Wird die Injektion wiederholt, wenn die Wirkung der vorhergehenden abgeklungen ist, so gelingt es, die Kurve weiterhin bis zu normalen und subnormalen Werten herabzudrücken (s. Kurve von Tier 15, Abb. 7). Nach Aussetzen der Einspritzungen kletterte die Kurve von ihren Normalwerten jedoch rasch wieder auf die vor dem Injektionszyklus beobachtete Höhe hinauf. Der Erfolg der Einspritzungen auf das Verhalten der asplenischen Hypereosinophilie war also nur vorübergehend.

*II. Einfluß eiweißfreier Milzextrakte auf anaphylaktogene Hypereosinophilie.*

Die Milzsaft einspritzung wurde 1 bis  $\frac{1}{2}$  Stunde vor der schockauslösenden Wiedereinspritzung vorgenommen. Neben der Eosinophiliekurve wurde die Schockgröße nach der Formel von *Pfeiffer* und *Mita* bestimmt. Es zeigte sich, daß die Milzextraktinjektion die anaphylaktogene Hypereosinophilie nur in einem Teil der Fälle zu verhindern, dieselbe jedoch in jedem Falle zeitlich hinauszuschieben vermag; bei Tier 33 (s. Kurve, Abb. 8) betrug diese Verschiebung 72 Stunden, bei den übrigen Tieren war dieselbe geringer (6—9 Stunden). Die zu diesen Versuchen verwandten Tiere waren nach Gewicht und Ernährungsweise (Körner-

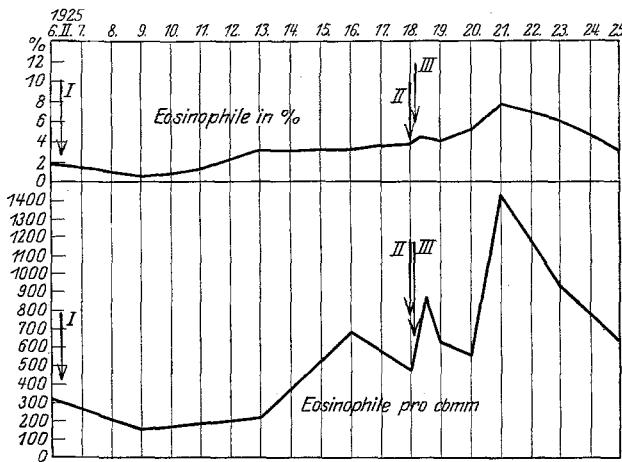


Abb. 8. Tier Nr. 33. ♀ 452 gr.

I = sens. Injektion.  
 II }  $230$  1 ccm Milzextrakt 1: 1000.  
 III }  $18. II. 25 = 300$  Reinjektion.

trockenfütterung) möglichst gleichartig ausgewählt und die eingespritzten Serumgaben durch Umrechnung pro Kilogramm Körpergewicht die gleichen.

Es zeigte sich außer dem verzögerten Eintreten der Hypereosinophilie eine deutliche Verminderung der Schockgröße (s. Tab. 1).

Bemerkenswert erscheint uns, daß bei den Tieren, die 8—10 Tage nach der sens. Einspritzung hypereosinophile Werte aufwiesen (Tier 26, 27, 28, 30, 32, 35, 38), die Reinjektion *nach vorheriger Milzsaftbehandlung* keine anaphylaktischen Symptome auszulösen vermochte. Eine Temperatursenkung war jedoch auch in diesen Fällen, ebenso wie eine zeitlich hinausgeschobene, nur geringe Hypereosinophilie nachzuweisen. Bei den Tieren, die erstmalig nach der Wiedereinspritzung hypereosinophile Werte aufwiesen, waren trotz der Milzextraktvorbehandlung klinisch anaphylaktische Symptome, wenn auch in abgeschwächter Form (siehe

Tabelle 1.

Sämtliche Tiere sind mittels Pferdeserum anaphylaktisiert.

A. Unvorbehandelte Tiere.		B. Mit Milzsaft vorbehandelte Tiere.			
Nr. 46.		Nr. 47.			
3 Uhr	5 Min.	38,7°	3 Uhr	2 Min.	39,0°
3 "	15 "	38,3°	3 "	15 "	38,2°
3 "	30 "	36,7°	3 "	30 "	37,9°
3 "	45 "	tot	3 "	45 "	38,0°
Shgr. = 49550		4 "		38,4°	39,0°
Nr. 49.		Shgr. = 495		38,8°	38,8°
3 Uhr	5 Min.	38,8°	4 "	00 "	37,6°
3 "	15 "	38,3°	4 "	15 "	37,2°
3 "	30 "	38,2°	4 "	30 "	36,7°
3 "	45 "	37,6°	5 "	00 "	36,1°
4 "	00 "	37,2°	4 "	15 "	36,0°
4 "	15 "	36,7°	5 "	30 "	37,2°
4 "	30 "	36,1°	4 "	45 "	37,7°
4 "	45 "	36,0°	4 "	00 "	37,7°
5 "	00 "	37,2°	4 "	15 "	37,7°
5 "	30 "	37,7°	4 "	30 "	38,9°
6 "	00 "	38,9°	4 "	45 "	38,9°
Shgr. = 2610		Shgr. = 210		38,4°	38,6°
Nr. 52.		Shgr. = 630		38,6°	38,6°
3 Uhr	5 Min.	38,6°	Nr. 50.		38,6°
3 "	15 "	38,8°	3 Uhr	00 Min.	38,6°
3 "	30 "	38,0°	3 "	15 "	38,6°
3 "	45 "	37,9°	3 "	30 "	38,2°
4 "	00 "	37,5°	3 "	45 "	37,9°
4 "	15 "	37,3°	4 "	00 "	38,0°
4 "	30 "	37,2°	4 "	15 "	37,4°
4 "	45 "	37,2°	4 "	30 "	38,2°
5 "	00 "	37,7°	4 "	45 "	38,6°
5 "	30 "	38,2°	5 "	00 "	38,8°
6 "	00 "	38,6°	5 "	30 "	39,1°
Shgr. = 1260		Shgr. = 630		38,6°	39,1°

Shgr. = Schockgröße, berechnet nach Pfeifer und Mita.

Schockgröße in Tab. 1), zu beobachten; ebenso wurde die im Anschluß an den Schock zu beobachtende Hypereosinophilie nicht erkennbar gemindert im Vergleich zu den Vergleichstieren, sondern nur zeitlich hinausgeschoben. Diese Beobachtungen weisen erneut auf die Wichtigkeit der Eosinophilie schwankung im Verein allergischer Vorgänge hin und lassen es angezeigt scheinen, bei Anaphylaxiestudien an weitaus größere Versuchsreihen, als es die unsrigen sind, der Eosinophilie als fein abgestimmter Reaktion des Organismus auf allergische Vorgänge systematisch Beachtung zu schenken.

Nach eingetretender anaphylaktischer Hypereosinophilie konnte entsprechend den Erfahrungen bei der asplenischen Hypereosinophilie eben-

falls unter dem Einfluß der Milzextraktzufuhr eine Senkung der Kurve erzielt werden. Es empfiehlt sich jedoch, bei der Beurteilung der Senkung schon ausgeprägter anaphylaktogener Hypereosinophilie als Folge der Milzextraktzufuhr eine gewisse Vorsicht und Zurückhaltung walten zu lassen, da wir mitunter auch ohne Milzextraktzufuhr ein rasches Absinken der Kurve sahen. Hier verhalten sich nicht alle Tiere gleichmäßig, sondern es scheinen individuelle Verschiedenheiten zu bestehen.

Wenden wir uns jetzt den am Menschen erhobenen Befunden zu.

Bevor wir uns mit der Einwirkung der im Tierversuch wirksam befindenen Milzextrakte auf das weiße Blutbild, insbesondere die Hypereosinophilie befaßten, war es unerlässlich, die Grenzen kennenzulernen, innerhalb deren die Zahl der eosinophilen Leukocyten im Verlauf eines Tages schwankt.

Über die Größe der Tagesschwankung der Gesamtleukocytenzahl liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Übereinstimmend wird von fast allen Untersuchern die Tagesschwankung der Gesamtleukocytenzahl als nicht unbeträchtlich bezeichnet (Rieder 33%, Schwenkenbecher und Siegel 60%). Die Leukozytenzahl beim gesunden Menschen wird abgesehen davon, daß bereits die Entnahme an sich zu beträchtlichen Schwankungen führen kann (Naegeli, Mayr und Moncorps), durch die verschiedensten Umstände und Einflüsse verändert: Wechsel der Körpervaltung (Jörgensen), Ernährungseinflüsse (Vermehrung nach fleisch- bzw. eiweißreicher Nahrung; Keuthe), psychische Erregungen, verstärkte Herzaktivität, Wärmereize u. a. Lebhaft bestritten wird von Naegeli, Japha u. a., daß die Nahrungsaufnahme als solche eine Leukozytose zur Folge habe. Über das Verhalten der eosinophilen Lkc. fanden wir nur diesbezügliche Angaben bei Schenk: Nach anstrengenden Skitouren wurde eine Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl festgestellt, während die eosinophilen Leukocyten absolut und relativ gesunken waren.

Wir selbst bestimmten bei 23 Personen, 12 Frauen und 11 Männern, in Abständen von 2—4 Stunden die Gesamtleukocytenzahl und die Zahl der Eosinophilen absolut (Bürkerkammer, je 4malige Zählung). Die Untersuchungen wurden unter den bereits besprochenen Vorsichtsmaßregeln (1. Mitteil. ds. Arch. 256, H. 1) um 9, 11, 1 und 5 Uhr vorgenommen; die Mahlzeiten lagen um 7 Uhr (1. Frühstück), 12 Uhr (Mittagessen) und 4 Uhr (Vesper). Die Schwankung in der Gesamtleukocytenzahl ist auch bei unseren Fällen beträchtlich (41,5%), doch weichen die Befunde von dem von Ellermann und Erlandsen beschriebenen Typ (Steigerung der Werte gegen Abend) ab und nähern sich mehr den Angaben Naegelis.

Es liegt nicht im Rahmen unserer Untersuchungen, in die Erörterung einzugreifen, auf welche Einflüsse die von uns gefundenen Schwankungen in der Gesamtleukocytenzahl zu beziehen sind; uns beschäftigt vielmehr das Verhalten der  $\alpha$ -Zellen. Die Zahl der eosinophilen Lkc. schwankt im Vergleich zu der der neutrophilen im Verlauf eines Tages in weitaus geringerem Maße.

Zusammenfassend konnten wir die Feststellung machen, daß maximal die Tagesschwankung der eosinophilen Lkc. *Minimum + 2,5% und im Mittel Minimum + 1,8%* beträgt. Weitere Einzelheiten und die einschlägige Literatur hat Winter (Inaug.-Diss., München, 1926) zusammengestellt, und es sei der Raumersparnis wegen auf diese verwiesen.

Ausschläge von über 1,8% des Ausgangswertes dürfen wir demnach als aus dem Rahmen des Physiologischen herausfallend betrachten und diese bei unseren Untersuchungen über die Beeinflussung des weißen Blutbildes beim Menschen durch Milzsaft einspritzungen auf das Präparat beziehen.

Die klinische Bedeutung der Eosinophilie lag bisher in erster Linie auf symptomatischem Gebiet. Bei einer Reihe ihrer Ursache nach verschiedenartigen Krankheiten kam der Vermehrung der eosinophilen Leukocyten im Rahmen der übrigen Symptomatik ein mehr oder minder betonter Wert zu (Helmintiasis, Scharlach, akuter und subakuter Muskelrheumatismus, Asthma bronchiale, Dermatosen, wie Pemphigus u. a. m.).

Über die symptomatisch-differentialdiagnostische Bedeutung hinaus ist das wechselnde Verhalten der Eosinophilenzahl auch Gegenstand prognostischer Erwägungen geworden.

Bei der Lungentuberkulose wird eine Vermehrung der  $\alpha$ -Zellen im Anschluß an Tuberkulineinspritzungen, ebenso wie normale Werte im Verlauf der Erkrankung als prognostisch günstiges Zeichen und als Ausdruck eines reaktions- und abwehrfähigen Körpers angesprochen (v. Romberg, O. Müller).

Im allgemeinen wird der Vermehrung der eosinophilen Zellen eine größere Aufmerksamkeit zugewandt, als der unseres Erachtens biologisch und symptomatisch nicht minder wichtigen Verminderung derselben. Im Gegensatz zu den mit Hypereosinophilie einhergehenden Krankheiten sind die das Gegenteil aufweisenden (hyp- bzw. aneosinophilen) Erkrankungen in ihrer nosologischen Stellung viel einheitlicher: es sind dies die fieberhaften, akuten Infektionskrankheiten auf der Höhe des Infektes. Eine Ausnahme bilden hier nur Scharlach und Cholera.

Über den Vorgang der meist ziemlich unvermittelt einsetzenden An- bzw. Hyp eosinophylie selbst finden sich im Schrifttum kaum Erklärungsversuche, ob es sich hierbei um einen Verbrauch ohne Nachschub von den Bildungsstätten her, um eine Verschiebung im Sinne einer Verteilungsleukocytose oder um einen Zerfall innerhalb der Blutbahn handelt. Auf Grund unserer Beobachtungen mit der Liebreichschen Methode (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 256, H. 1) möchten wir annehmen, daß die hierbei beobachtete leichte Lädiertbarkeit der  $\alpha$ -Zellen, die sog. *essaimage Audiberts*, das unvermittelte Verschwinden aus dem peripheren Blut wenigstens teilweise zu erklären vermag, zumal die histologische Untersuchung der inneren Organe der Versuchstiere, bei denen durch Milzsaftinjektionen die Hypereosinophilie rasch heruntergedrückt wurde, keine Anhaltspunkte für eine Verschiebung der  $\alpha$ -Zellen nach inneren Organen ergab.

Besonders ausgeprägt ist die Verminderung der eosinophilen Zellen im peripheren Blut bei den akuten, fieberhaften Infektionskrankheiten,

die mit Milztumor einhergehen. Der klinische Begriff Milztumor kann nun Ausdruck verschiedenster pathologisch-anatomischer Vorgänge sein. Uns interessiert hier nur die Form von Milztumor, die Begleiterscheinung der gesteigerten, phagocytären Tätigkeit der Reticuloendothelien ist. Als Prototyp hierfür darf der Malaria-milztumor gelten, für den *Gaskell* und *Millar* das zeitliche Zusammenfallen von Milzschwellung und gesteigerter phagocytärer Tätigkeit der Reticuloendothelien der Milz (und Leber) durch ihre histologischen Untersuchungen brachten. Es sei darauf verwiesen, daß nicht in jedem Falle die erhöhte Tätigkeit des RES mit einer klinisch wahrnehmbaren Schwellung des Organs einherzugehen bzw. mit einer solchen vergesellschaftet zu sein braucht. Die Tatsache eines zeitlichen Zusammenfalls von Milztumor, erhöhter Tätigkeit des RES und An- bzw. Hyp eosinophilie waren wohl als solche bekannt und wurden gebucht, doch wurde auf die Möglichkeit ursächlicher Zusammenhänge kaum verwiesen. Dies erscheint um so auffälliger, als die asplenische Hypereosinophilie bereits Anlaß gegeben hatte, für die Milz im Verband und in Wechselbeziehung zu den übrigen inkretorischen Organen eine hemmend regulative Funktion hinsichtlich der Ausschwemmung der  $\alpha$ -Zellen aus dem Knochenmark anzunehmen (*Schultze*).

Dieser Fragenkomplex erschien uns wichtig genug, um die bisherigen Angaben über das zeitliche Zusammentreffen von Hyp eosinophilie und Milztumor bzw. erhöhter Tätigkeit des RES noch einmal nachzuprüfen. Wir untersuchten zu diesem Zwecke 10 Fälle von Impfmalaria vor, während und nach dem Anfall (Tab. 2).

Die Eosinophiliewerte wurden sowohl aus Leukocytenzahl und Ausstrich errechnet als auch absolut in der Bürkerkammer bestimmt.

Wir begnügen uns mit einer tabellarischen Zusammenstellung der Werte und verweisen bezüglich Einzelheiten und Literatur auf die Zusammenstellung von *Tachau* (Inaug.-Diss., München, 1926).

Wir finden also auch bei der Impfmalaria Hyp- bzw. Aneosinophilie zu einer Zeit erhöht phagocytärer Tätigkeit der RES in Milz und Leber.

Die Anschauungen, die den Grund für diese gesetzmäßige Schwankung der Eosinophilenzahl in der Überschwemmung des Organismus mit toxischen Abbauprodukten (*Türk, Stäubli*), im Fieber selbst (*Zappert*) oder in einem geringeren Bedarf (*Arnelb*) suchen, dürften nicht mehr haltbar sein. Näher scheint dem Kern der Reaktion die Auffassung von *Ziegler* und *Schlecht* zu kommen, bei denen die reaktive Tätigkeit des Organismus selbst in den Vordergrund der Betrachtung gestellt wird. Letztere wird häufig, wenn auch nicht regelmäßig, von einer palpatorisch und perkutorisch wahrnehmbaren Schwellung der Milz begleitet.

Hinsichtlich des Verhaltens des übrigen weißen Blutbildes beschränken wir uns mit dem Hinweis auf die niedrigen und wenig schwankenden Leukocytenwerte und die Vermehrung der Monocyten. Ob die auch im Intervall erhöhten Monocytenwerte auf die Grundkrankheit (Lues) oder die Impfmalaria zu beziehen sind, lassen wir dahingestellt; eine deutliche Monocytenvermehrung war bei 7 Fällen von 10 während des Fieberanstiegs bis zum Maximum zu beobachten.

Tabelle 2. Verhalten der eos. Lkc. im Verlauf der Impfmalaria.

Name, Alter und Geschlecht	Datum	Temperatur in Grad	Lkc.	Neutroph.	Lymphoc.	Mononol.	Eos.	Eos. (Kammer)	Eos.	Bemerkungen
				%	%	%	%	%	%	
1. L. B. ♀ 22 J. Lues lat. Go.	10. XI. 25	37,1	4550	62	31	4	3	225	5	
	16. XI. 25	9 <sup>30</sup>	39,9	6575	69	23	6	2	85	1,2
		10 <sup>30</sup>	40,3	5975	72	21	6	1	17	0,4
		11 <sup>30</sup>	40,7	5900	66	22	10	2	—	—
		12 <sup>30</sup>	40,5	6475	69	25	6	—	—	—
		2 <sup>30</sup>	40,0	6550	76	19	5	—	—	—
		4 <sup>30</sup>	39,5	6350	77	18	5	—	—	—
		5 <sup>30</sup>	38,9	5875	74	20	6	—	—	—
		7 <sup>30</sup>	38,9	6400	68	26	6	—	—	—
	17. XI. 25	10 <sup>30</sup>	37,3	4950	71	23	6	—	51	1
2. M. R. ♀ 23 J. Lues lat. Go.		12 <sup>30</sup>	37,0	4550	73	21	5	1	51	1
	5. XII. 25		37,2	4750	66	25	5	4	272	5,7
	17. XI. 25	1 <sup>30</sup>	40,3	5675	72	21	6	—	—	—
		3 <sup>00</sup>	40,0	6100	77	18	5	—	—	Übergangsf. 1%
		4 <sup>30</sup>	39,0	6200	69	26	5	—	—	8. Anfall
		6 <sup>00</sup>	38,3	5700	68	25	6	—	—	Übergangsf. 1%
		7 <sup>30</sup>	39,0	4575	68	25	7	—	—	Keine nachweisbare /Milzschwellung
	18. XI. 25	8 <sup>30</sup>	36,2	6775	66	25	6	1	34	0,5
		11 <sup>30</sup>	36,0	6315	65	31	4	—	34	1,54
		4 <sup>30</sup>	36,0	5650	65	29	5	1	34	0,6
3. H. A. ♀ Lues lat. Go.	5. XII. 25		36,3	5825	67	28	2	3	204	3,6
	26. XI. 25	1 <sup>15</sup>	37,1	6200	62	29	6	3	119	2
		4 <sup>30</sup>	38,1	4350	64	29	6	1	34	0,8
		5 <sup>30</sup>	40,0	4300	73	21	5	1	34	0,8
		7 <sup>30</sup>	39,5	4100	64	30	6	—	17	0,4
	27. XI. 25	10 <sup>30</sup>	36,5	6500	60	32	7	1	34	0,5
		5 <sup>00</sup>	36,2	5125	65	28	5	2	102	2
	4. A. R. ♀	19. XI. 25	12 <sup>00</sup>	37,5	5800	60	32	7	—	34 0,6
	29 J. Lues lat. Go.		3 <sup>00</sup>	38,7	6550	69	21	7	2	34 0,5
		4 <sup>00</sup>	40,8	4750	63	28	8	—	—	Milzschwellung
5. C. K. ♀ 21 J. Lues II		5 <sup>00</sup>	40,9	5850	70	25	5	—	—	”
		6 <sup>30</sup>	40,7	5400	69	21	8	1	17	0,3
		7 <sup>30</sup>	40,5	5650	65	27	8	—	—	”
		9 <sup>30</sup>	39,8	6775	71	23	6	—	—	”
	20. XI. 25	10 <sup>00</sup>	36,5	6350	69	25	5	1	51	0,8
		2 <sup>00</sup>	36,3	6725	72	22	5	1	51	0,72
										Milz eben tastbar
	28. XI. 25	10 <sup>00</sup>	39,5	9400	82	11	6	1	85	0,9
		2 <sup>00</sup>	39,0	8790	73	20	5	1	17	0,19
		4 <sup>00</sup>	39,2	9450	75	28	7	—	17	0,1
		6 <sup>00</sup>	39,4	8900	69	25	6	—	—	Keine nachweisbare /Milzschwellung
		8 <sup>30</sup>	39,4	7400	73	20	7	—	—	—
		9 <sup>00</sup>	36,2	8775	71	24	5	—	34	0,4
		2 <sup>00</sup>	36,0	6000	73	21	5	1	34	0,6

Tabelle 2. (Fortsetzung.)

Name, Alter und Geschlecht	Datum	Temperatur in Grad	Lkc.	Neutroph.				Eos.		Bemerkungen	
				%	%	%	%	Eos. (Kammer)	Eos.		
6. H. M. ♀ 23 J. Lues II	28. XI. 25	11 <sup>00</sup>	37,1	2800	68	25	6	1	17	0,6	
		1 <sup>00</sup>	38,9	1545	65	24	10	—	8	0,5	
		5 <sup>00</sup>	39,7	4075	62	30	8	0,5	—	—	
		7 <sup>00</sup>	38,6	3427	65	29	6	—	17	0,5	
		8 <sup>00</sup>	37,2	3600	63	29	7	1	25	0,7	
	29. XI. 25	10 <sup>00</sup>	36,4	3850	61	32	6	1	17	0,4	
7. A. S. ♀ 24 J. Lues lat. Go.	30. XI. 22	10 <sup>00</sup>	36,3	5750	68	26	5	1	34	0,5	
		12 <sup>00</sup>	37,4	6300	65	27	7	1,5	51	0,8	
		1 <sup>30</sup>	38,5	5500	72	23	5	—	17	0,3	
		3 <sup>15</sup>	40,6	5150	70	23	7	—	17	0,3	
		5 <sup>00</sup>	40,8	7475	74	18	8	—	17	0,2	
		6 <sup>30</sup>	39,6	7500	68	26	6	—	17	0,2	
		8 <sup>00</sup>	39,0	8175	72	23	5	—	—	—	
	1. XII. 25	9 <sup>30</sup>	36,3	5400	65	28	7	—	51	0,9	
8. T. Ch. ♀ 26 J. Lues lat. Go.	1. XII. 25	11 <sup>15</sup>	36,9	5450	65	26	7	2	68	1,3	
		2 <sup>00</sup>	37,3	6225	60	31	9	—	34	0,5	
		4 <sup>30</sup>	38,7	6650	66	28	6	—	34	0,5	
		5 <sup>30</sup>	39,8	5475	69	26	5	—	34	0,6	
		6 <sup>30</sup>	40,7	2875	59	32	9	—	—	—	
		9 <sup>00</sup>	41,3	3420	61	31	8	—	—	—	
		2. XII. 25	8 <sup>00</sup>	36,2	5500	63	28	8	1	34	0,6
		12 <sup>00</sup>	36,3	5925	65	27	7	1	34	0,6	
	3. XII. 25	11 <sup>00</sup>	37,2	5600	72	19	6	3	119	2	
9. M. K. ♀ 16 J. Lues II	3. XII. 25	1 <sup>00</sup>	38,7	5200	69	22	8	1	68	1,3	
		2 <sup>30</sup>	39,8	4825	66	25	9	—	17	0,35	
		3 <sup>30</sup>	40,5	4350	67	28	5	—	—	—	
		4 <sup>30</sup>	38,5	4375	65	29	6	—	17	0,4	
		5 <sup>30</sup>	38,3	5150	69	26	4	1	34	0,7	
		7 <sup>30</sup>	37,5	4800	68	26	6	—	17	0,35	
		4. XII. 25	9 <sup>00</sup>	36,2	6350	72	21	6	1	68	1,1
		12 <sup>00</sup>	36,3	6475	67	24	8	1	68	1	
		4 <sup>00</sup>	36,3	5875	70	20	7	3	153	2,6	
10. G. M. ♂ 25 J. Lues lat.	5. XII. 25	12 <sup>00</sup>	37,6	7550	75	15	9	1	102	1,3	
		2 <sup>00</sup>	38,2	6275	69	23	7	1	34	0,5	
		4 <sup>00</sup>	39,8	5850	65	27	8	—	—	—	
		6 <sup>00</sup>	40,3	5620	67	25	8	—	—	—	
		8 <sup>00</sup>	39,2	5800	69	24	7	—	—	—	
	6. XII. 25	10 <sup>00</sup>	36,8	7025	71	22	7	1	68	1	
		4 <sup>00</sup>	36,5	7450	70	21	6	2	119	1,6	

Wie erklärt sich nun das in der Regel unvermittelt einsetzende Verschwinden bzw. die Verminderung der  $\alpha$ -Zellen? Wir sind bei der Deutung dieses Vorganges auf 2 im Verlaufe unserer Untersuchungen

gemachte Beobachtungen angewiesen. Einmal sprechen die tierexperimentell gewonnenen, histologischen Ergebnisse nicht für eine Verschiebung vom peripheren Blut nach inneren Organen, und zum anderen beobachteten wir im Vergleich zu den anderen weißen Blutzellen im Liebreichschen Versuch eine erhöhte Lädierbarkeit der  $\alpha$ -Zellen (s. 1. Mitteilung ds. Arch. 256). Wir möchten uns dementsprechend dahin äußern, daß neben einer verminderten Ausschwemmung von  $\alpha$ -Zellen aus dem Knochenmark für die unvermittelt einsetzende Hypoesinophilie das Ausschleudern der Granula mit in Rechnung zu setzen ist<sup>1)</sup>.

Wie schon erwähnt, wird der Hypereosinophilie für die Paralysierung toxischer Eiweißabbauprodukte eine wichtige Rolle zugesprochen.

Für diese Auffassung werden die bei der tierexperimentellen Anaphylaxie gewonnenen Beobachtungen als Stütze angeführt. Auch die bei lokaler Geweb eosinophilie gemachten Erfahrungen würden dieser teleologischen Betrachtungsweise nicht widersprechen. Es seien hier nur kurz 2 Beispiele angezogen: 1. Die wallartige Anhäufung eosinophiler Zellen und freier eosinophiler Granula in der Umgebung zerfallender Rectumcarcinome und der Metastasen (Bürger u. a.) und 2. der Nößkesche Versuch, bei dem entsprechende Bilder nach intraarterieller Tuberkelbacilleneinspritzung in die Art. renal. in der Kaninchenniere zu beobachten sind. — *Nicht das krankmachende Agens selbst wird für die Ansammlung der  $\alpha$ -Zellen beansprucht, vielmehr scheinen die durch metabolische Vorgänge des im Kampf befindlichen Organismus entstandenen toxischen Abbauprodukte den eosinotaktischen Reiz auszuüben.*

Bei dem Versuch, den Wirkungsmechanismus auffälliger Eosinophilieschwankungen im peripheren Blut aufzuklären, spielt der Begriff der Tonusschwankung im vegetativen Nervensystem eine große Rolle. Die Prüfung des Einflusses sympathico- bzw. parasympathicomimetisch wirkender Körper schien zunächst unter dem Einfluß der Lehre von Eppinger und Heß weitgehende Aufklärung zu bringen. Neuerdings bröckelt aber von der Ansicht über die streng spezifische Wirkung der hierbei in Frage stehenden Pharmaka immer mehr ab, so daß die unheilichen Ergebnisse neuerer Untersucher (Schwenker, Schlecht, Baráth, Scorzewski und Wasserberg) über die Beeinflussung der Eosinophilie durch Adrenalin und Gifte der Muscarin- und Atropingruppe, die unseren eigenen Erhebungen entsprechen, nicht verwunderlich erscheinen. Eine weitaus größere Beachtung dürfen jedoch die Angaben von Hayos, Enyédi und Nemeth beanspruchen, denen es entgegen den Befunden von Wasserberg gelang, durch genügend lang fortgesetzte

<sup>1)</sup> Die schon von Manuchin vertretene und durch Ssacharoff und Suboff jüngst bestätigte Ansicht über die Milz als Bildungsort von Leukocytolysinen erscheint in diesem Zusammenhang bemerkenswert und weiterer Nachprüfung wert.

beiderseitige faradische Vagusreizung im Tierversuch eine beträchtliche Hypereosinophilie zu erzeugen.

Es erscheint uns auffällig, daß, obwohl die „asplenische“ Hypereosinophilie als solche schon länger bekannt ist, und man von einem hemmend regulativen Einfluß der Milz auf die Ausschwemmung der eosinophilen Leukocyten aus ihren Bildungsstätten (*Schultze*) spricht, bisher keine Versuche über den Einfluß von Milzextrakten auf das numerische Verhalten der  $\alpha$ -Zellen vorliegen. Dies erscheint um so verwunderlicher, als einerseits Schwankungen außerhalb der als physiologisch erkannten Grenzen der Ausdruck pathologisch-anatomisch und biologisch wichtiger und bemerkenswerter Vorgänge des Gesamtorganismus sind, und es andererseits keineswegs an Arbeiten fehlt, in denen auf Grund von gewissen, nach Anwendung von Milzpräparaten beobachteten Reaktionen oft recht weitgehende Schlüsse über Beziehungen der Milz zu anderen Organsystemen gezogen werden. Die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse wurden oft recht verfrüht und verbrämt mit mehr oder weniger theoretisierenden Bemerkungen auf das therapeutische Gebiet übertragen, ohne die nötige Kritik, ob wohl die jeweilig beobachteten pharmakodynamischen Reaktion „milzspezifische“ sind. Wir sind mit *Bayer* der Ansicht, daß in erster Linie zum Ausgang organotherapeutischer Spekulationen die normalen Funktionen des betreffenden Organs zu wählen sind, soweit sie als physiologisch gesicherte Tatsachen vorliegen.

Mit Hinblick auf die sehr verschiedene Darstellung der einzelnen Milzpräparate erscheint es fast unmöglich, die damit erzielten, im Wesen sehr verschiedenen Wirkungen miteinander zu vergleichen; erschwert wird dieses Vorhaben noch dadurch, daß in einer Reihe von Fällen das Herstellungsverfahren nur in großen Zügen oder auch gar nicht mitgeteilt wird.

Es seien hier einige Hinweise über das, was bisher über die *pharmakodynamische Wirkung von Milzextrakten* bekanntgeworden ist, eingeschaltet. — Milzextrakte, ganz gleich ob wässrige, ob alkoholische oder Kochsalzauszüge wirken nach den Angaben von *Vincent* und *Sheen*, *Schwarz* und *Lederer* blutdrucksenkend mit anschließender unbedeutender Blutdrucksteigerung. *Miller* fand die Reaktion in umgekehrter Richtung verlaufend. *Rothlin* beobachtete nach Anwendung seines gemeinsam mit *Stern* dargestellten Präparates (Lienin) zunächst Abnahme des Tonus und der Hubhöhe des Herzens, dann länger dauernde Verstärkung der Herzkontraktion und Seltenerwerden der Schlagfolge. Während den frischen Milzextrakten lytische Eigenschaften auf eigene oder fremde Erythrocyten abgesprochen werden, fanden *Downs* und *Nathan*, *B. Eddy* bei durch Alkoholfällung enteiweißten Extrakten eine ungefähr 102 Min. anhaltende Senkung der Erythrocytenwerte um durchschnittlich 18,68 % mit nachfolgender kompensatorischer Erythrocytenvermehrung bei gleichzeitiger Resistenz erhöhung gegenüber hypotonischen Lösungen. Die weißen Blutkörperchen waren gleichzeitig um 41 % vermehrt. *Conradi* und *Nolf* fanden eine gerinnungsfördernde Wirkung frischer Milzextrakte; das Gegenteil, eine Gerinnungshemmung, lösen stark erhitzte und autolysierte Extrakte

aus. Doch wird hierbei bemerkt, daß sich diese Erscheinung auch nach Anwendung anderer Organextrakte zeigt. *Schäfer* und *Mackenzie* schreiben den Milzextrakten diuretische Wirkungen (ohne allgemeine Blutdrucksteigerung und Nierenvolumenzunahmevergrößerung) zu. In die Therapie fand das *Zülz*ersche *Hormonal* Eingang; es wird bei postoperativer oder peritonitischer Darmatonie sowie bei anderen atonischen Zuständen des Darms empfohlen. *Jurasc* teilt einen Todesfall nach Anwendung des Präparates mit, der auf einen Fabrikationsfehler (Albumosenbeimengung) zurückgeführt wird. Die Mißerfolge schwanken bei *Zülzer* und seinen Nachuntersuchern zwischen 29 und 44% (*Bayer*). Eine Stimulierung der Erythrophagocytose versuchte unseres Wissens als einziger *Blumenthal*; bei einem Fall von *Polycythaemia vera rubra* konnte er eine Senkung von 11,5 auf 7 Millionen Erythrocyten pro Kubikmillimeter erzielen. *Raymond* sah bei schweren, mit mangelnder Leukocytose einhergehenden Infektionskrankheiten nach Anwendung von Normalmilzextrakten die Leukopenie in eine Leukocytose umschlagen. *Runge*, *Landau* u. a. empfehlen Milzpräparate bei gynäkologischen Blutungen.

An Vielseitigkeit lassen diese Angaben nichts zu wünschen übrig; es fragt sich nur, inwieweit man für die Wirkung milzspezifische Stoffe beanspruchen darf. Zum Teil beruht sicherlich die Wirkung auf dem ubiquitären Cholin, das ja nach *Müller* bereits in einer Verdünnung von 1:8000 Ringer-Lösung deutlich tonisierende Wirkungen auf Organe mit glatter Muskulatur ausübt, und zum Teil auf den Eiweißgehalt der Präparate.

Wir selbst mußten bei unserer Fragestellung danach trachten, ein von anaphylaktisierenden Eiweiß freies Präparat zu erhalten. Hierbei waren eingreifende chemische und thermische Methoden zu vermeiden. Die *Darstellung* unseres Präparates gestaltete sich folgendermaßen:

4—6 kg frische, nach Möglichkeit von jungen Tieren stammende Schweinemilz werden von Fett und Bindegewebe freipräpariert, durchgedreht und unter Zusatz von 2 l destilliertem Wasser mit der Hälfte des Volumens Kieselgur und Quarzsand lange und kräftig verrieben. Mit *Leffkowitz* möchten wir auf die Wichtigkeit einer möglichst weitgehenden Zertrümmerung des Zellmaterials durch langes und kräftiges Zerreiben ganz besonders verweisen. Die zähe schokoladenbraune Masse wird fraktioniert in eine Organpresse eingebracht und unter hohem Druck ausgepreßt. Der abtropfende Preßsaft wird in reinem Methylalkohol aufgefangen und das Filtrat unter mehrmaligem Aufnehmen in Methylalkohol im Vakuum bei 25° bis zur Trockne eingedampft. Man erhält ein braungelbes, hygroskopisches Pulver von guter Wasserlöslichkeit. Es wurde noch eine Reihe anderer Darstellungsverfahren angewendet; bisher erwies sich jedoch die obengenannte Präparation als die für unsere Zwecke brauchbarste.

Über die *chemische* Natur des wirksamen Agens vermögen wir nichts auszusagen<sup>1)</sup>. Ausschließen können wir nach unseren Untersuchungen: Cholesterin, Histidin, Histamin (Imidazolylring), Guanidin. Freies Cholin dürfen wir ebenfalls ausschließen, während wir für gebundenes Cholin dies nicht mit der gleichen Sicherheit tun können. Biuretreaktion negativ. Mit Phosphorwolframsäure tritt eine Trübung nach 3 Minuten ein. Die Ausbeute an Trockenrückstand ist bei unserem Verfahren nur gering. Aus der oben genannten Ausgangsmenge erhalten wir etwa 3—4 g Trockensubstanz. 1 ccm einer Verdünnung des Trockenrückstandes im Verhältnis 1:1000 entspricht ungefähr 8—10 g frischer Milz. Die

<sup>1)</sup> Das von *Stern* und *Rothlin* dargestellte *Lienin* kam dem 1907 von *Windaus* und *Vogt* synthetisch dargestellten  $\beta$ -imidazolyläthylamin = decarboxyliertes Histidin chemisch nahe, ohne mit ihm identisch zu sein.

meist verwandte Dosierung betrug bei subcutaner Anwendung 1 ccm einer Verdünnung 1:1000.

Bevor wir uns dem Verhalten des weißen Blutbildes, insbesondere der eosinophilen Leukocyten, beim Menschen unter dem Einfluß von Milzextraktzufuhr zuwenden, sei zuvor auf das *Verhalten des roten Blutbildes und der Blutplättchen* eingegangen. Es wurden daraufhin untersucht: 5 gesunde Personen und 10 Meerschweinchen, von denen 5 14 Tage zuvor entmilzt worden waren. Die ausführlichen Versuchsprotokolle haben wir unter Berücksichtigung der bisher von anderen Autoren vorliegenden Ergebnisse durch *Imhäuser* zusammenstellen lassen. Wir begnügen uns auch hier mit der Mitteilung der Schwankungen der Zahl der Erythrocyten, der Blutplättchen (bestimmt nach *Fonio-Degkwitz*) und der eosinophilen Leukocyten, letzterer sowohl prozentual wie auch absolut bestimmt (Tab. 3).

Tabelle 3.

*Versuchsreihe A.* 5 gesunde Menschen erhalten je 1 ccm Milzextrakt 1:1000 subcutan.

Nr.	Erythrocyten- schwankung Maximalwert	Zeit	Blut- plättchen	Zeit	Eos. Leukoc.		Zeit	Bemerkungen
					%	Abs.		
1	+ 0,08 Mill.	nach 4 Std.	+ 90 000	nach 4 Std.	- 2	- 128	3 Std.	
2	+ 1,1 "	" 1 "	+ 6 000	" 10 Min.	- 1	- 107	1 "	
3	+ 0,7 "	" 3 "	+ 24 000	" 3 Std.	- 1	- 61	4 "	
4	-	-	- 58 000	" 1 "	- 2	- 154	30 Min.	
5	+ 0,31 "	" 1 "	+ 6 000	" 1 "	- 2	- 71	1 Std.	

*Versuchsreihe B.* Normale Meerschweinchen (Nr. 84—88) erhalten je 1 ccm Milzextrakt 1:1000 subcutan.

84	+ 0,6 Mill.	nach 1 Std.	+ 38 900	nach 1 Std.	- 4	- 856	1 Std.	
85	+ 0,3 "	" 1 "	+ 16 000	" 1 "	- 2	- 386	3 "	
86	+ 0,34 "	" 30 Min.	+ 33 000	" 30 Min.	- 3	- 626	1 "	
		u. nach 4 Std.	+ 31 000	" 4 Std.				
87	+ 0,35 "	nach 30 Min.	+ 14 800	" 30 Min.	- 3	- 525	4 "	
88	+ 0,23 "	" 1 Std.	+ 31 000	" 1 Std.	- 1,7	- 257	3 "	

*Versuchsreihe C.* 10 Tage vor dem Versuch splenektomierte Meerschweinchen (Nr. 89—93) erhalten je 1 ccm Milzextrakt 1:1000 subcutan.

89	+ 0,17 Mill.	nach 3 Std.	+ 6 000	nach 4 Std.	- 4	- 1296	4 Std.	<i>nach 4 Std. Erythrophago vermehrt</i>
90	+ 0,16 "	" 1 "	+ 17 000	" 3 "	- 2	- 293	3 "	<i>nach 3 Std. Erythrophago vermehrt</i>
91	+ 0,11 "	" 30 Min.	- 35 000	" 1 "	- 2	- 402	3 "	<i>nach 1 Std. Erythrophago vermehrt</i>
92	+ 0,41 "	" 1 Std.	+ 38 000	" 1 "	- 1	- 223	1 "	<i>Erythrophagoc. gleichbleiben</i>
93	+ 0,43 "	" 1 "	+ 40 000	" 3 "	- 4,4	- 811	4 "	<i>Erythrophagoc. gegen 4 St zunehmend</i>

Unsere Befunde decken sich insofern mit denen jüngst von *Leffkowitz* erhobenen, als auch wir in der Mehrzahl der Fälle eine, wenn auch geringe, so doch deutliche Zunahme der Erythrocytenzahlen mit gleichsinnig

verlaufender Kurve für die Blutplättchen feststellen konnten. Wenn auch die angegebenen Zahlenwerte teilweise innerhalb der möglichen Fehlergrenze liegen, so ist das Ergebnis doch dadurch einheitlich, daß die Ausschläge stets nach der positiven Seite, und nicht nach der negativen, ausfielen. Die Zeit, die von der Einspritzung ab bis zum Erreichen der Höchst- bzw. Mindestwerte verstrich, beträgt 30 Min. bis zu 4 Stunden. Die Änderung der Zahlenwerte bis zum Erreichen der Spitzenwerte erfolgte in der Mehrzahl der Fälle sowohl für die Erythrocyten und Blutplättchen, als auch für die eosinophilen Leukocyten ungefähr um die gleiche Zeit. Die Bestimmung des Blutbildes wurde 10 Min., 30 Min., 1, 3, 4, 5, 24 und 48 Stunden nach der Einspritzung vorgenommen. Was die prozentuale und absolute Verminderung der Eosinophilen betrifft, so könnte man hier einwenden, daß die festgestellte negative Schwankung kaum die von uns als physiologisch befundene Tagesschwankung von 1,8% (beim Menschen) übertrifft. Die geringe Breite der Schwankung erklärt sich aus der geringen Höhe der Ausgangswerte (3—4%); von den splenektomierten Tieren wiesen nur Nr. 89 und 93 Hypereosinophilie (10% und 8%) auf, und hier sehen wir auch die gewohnten deutlichen Ausschläge (4% und 4,4%). Von den Normaltieren wies Nr. 84 vor der Injektion 8% auf und auch hier sehen wir eine besonders augenfällige Verminderung um 4% im Anschluß an die Einspritzung. Wenn auch die Blutplättchen in der Mehrzahl der Fälle die Neigung zu einer Vermehrung zeigen, so fallen doch 2 Fälle (Versuchsreihe A, Nr. 4 und Versuchsreihe C, Tier 91) aus dem Rahmen heraus. Auffällig erscheint, daß in diesen Fällen auch die Erythrocyten nur eine sehr geringe Vermehrung aufweisen.

Wenn wir die Reaktion des Gesamtblutbildes werten, so glauben wir doch annehmen zu dürfen, auch mit Hinblick auf eine Erhöhung der Erythrocytenzahl bei an mit Hypereosinophilie einhergehenden Dermatosen erkrankten Menschen (nach länger durchgeführter Milzextraktzufuhr), daß die Erythrocyten in ihrem numerischen Verhalten durch die Milzextraktzufuhr in positivem Sinne beeinflußt werden.

Erwähnenswert ist noch, daß sich bei den 5 entmilzten Tieren in 4 Fällen eine *Vermehrung der Erythrophagocyten*, deren Auftreten von Hirschfeld und Sumi und auch von uns als Folge der Splenektomie beobachtet wurde, im Anschluß an die Milzsaft einspritzung zeigte. Nicht minder bemerkenswert ist die Tatsache, daß in der überwiegenden Anzahl sämtlicher mit Milzextrakt behandelten Fälle, sowohl im Tierversuch wie auch beim Menschen, die Werte für die großen Mononucleären nach der Injektion erhöht gefunden werden (Reizerscheinung des RES?). Auf welchem Wege die Erhöhung der Erythrocytenwerte und Blutplättchen zustande kommt, ob auf direktem oder indirektem Wege, vermögen wir nicht zu sagen, und wir behalten uns die Erörterung dieser Frage nach Ergänzung unserer Versuche noch vor.

Wenden wir uns jetzt den Ergebnissen der *Untersuchungen über den Einfluß der Milzextraktzufuhr auf die Hypereosinophilie beim Menschen zu*. Wir gingen zunächst nicht von therapeutischen Gesichtspunkten aus, wollten vielmehr lediglich die Frage studieren, inwieweit die im Tierversuch erhobenen Befunde sich bei der menschlichen Hypereosinophilie verschiedenster Entstehung bestätigen würden. Als Dermatologen waren wir auf die mit Hypereosinophilie einhergehenden Hautkrankheiten angewiesen.

Was die Koinzidenz von Hypereosinophilie und Dermatosen, deren Rolle für die Diagnose und Prognose und die Erklärungsversuche für das Zustandekommen derselben betrifft, so haben wir diese Fragen durch *W. Schulze* bearbeiten lassen und verweisen auf dessen Dissertation.

Wir nehmen als Ergebnis unserer Versuche die Feststellung voraus, daß es uns in *jedem* Falle gelang, die Hypereosinophilie für eine bei den einzelnen Fällen verschiedenen lange Zeit herabzudrücken.

Bei täglicher oder 2tägiger Zufuhr von Milzextrakt konnten wir das Verhalten der Eosinophiliewerte kurvenmäßig festlegen und kamen *entsprechend dem verschiedenen Verhalten der Eosinophiliekurve zu einer Einteilung der Dermatosen in 2 Gruppen. Diese Zweiteilung entsprach nicht nur dem Unterschied im Verhalten der Eosinophiliekurve, sondern auch der verschiedenen Ursache der betreffenden Dermatosen.*

*Gruppe 1* wird dadurch charakterisiert, daß sich die Eosinophiliekurve unter dem Einfluß der Milzextraktzufuhr um die 6. bis 8. Stunde p. inj. ihren Tiefstand erreichte, um sich nach 24 Stunden auf die alte Höhe oder auch mitunter darüber einzustellen. Die Dermatose selbst wurde auch bei verlängerter Milzextraktzufuhr in keiner Weise beeinflußt.

*Gruppe 2* wird dadurch charakterisiert, daß sich die Eosinophiliekurve entsprechend der eines langsam remittierend abfallenden Fiebers verhielt. Mit dem langsam Absinken der Hypereosinophilie besserte sich auch die Dermatose bzw. heilte bei Erreichen normaler Eosinophiliewerte gänzlich ab, ohne daß lokal behandelt worden wäre.

Gemeinsam ist beiden Gruppen, daß gleichzeitig mit dem Absinken der Hypereosinophilie der Juckreiz nachließ und bei Erreichen normaler Eosinophiliewerte gänzlich aufhörte.

Die *Dosierung* des Milzextraktes bestand auch hier in subcutaner Injektion von einem Kubikzentimeter einer Kochsalzverdünnung 1 : 1000. Die Bestimmung der Eosinophiliewerte geschah auch wie in den übrigen Fällen doppelt, sowohl im Ausstrichpräparat als auch durch Zählung in der Bürkerkammer. Die Zählungen wurden zunächst in Abständen von 1 Stunde, später in solchen von 2 Stunden vorgenommen. In der Mehrzahl der Fälle wurden die niederen Eosinophiliewerte um die 6.—8. Stunde beobachtet.

Als Prototyp von Gruppe I führen wir der Raumersparnis wegen nur Ausschnitten aus dem Kurvenverlauf zweier Fälle an.

*Fall 1.* A. Vlk., 18 Jahre, kommt in sehr verwahrlostem Zustand wegen Scabies zur Klinikaufnahme. Es besteht seit einem  $\frac{1}{2}$  Jahre Scabies mit sekundären Pyodermien des ganzen Körpers; es findet sich am ganzen Körper kaum eine Hautstelle, die nicht zerkratzt und der Sitz von Pyodermien ist. Der Juckreiz ist Tag und Nacht außerordentlich stark. Unter dem Einfluß der Milzsaft einspritzungen wird, ohne daß irgendwelche lokale Therapie eingeleitet worden wäre,

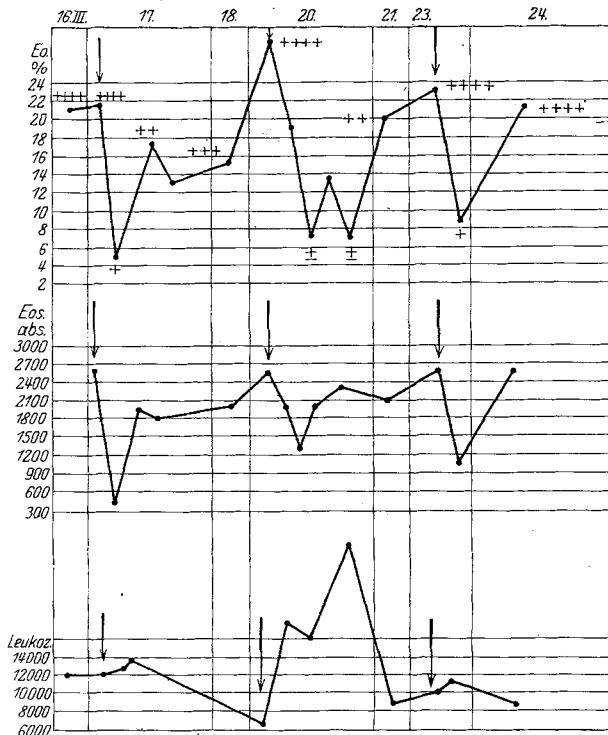


Abb. 9. A. Vlk. ♀ 18 Jahre. Scabies.

+++ = sehr starker Juckreiz; ++ = starker Juckreiz; + = mäßiger Juckreiz; + = schwacher Juckreiz; ± = zeitweilig geringer Juckreiz; — = kein Juckreiz; ↓ = je 1 ccm Milzsaft 1:1000.

die Hypereosinophilie nach jeder Injektion beträchtlich herabgedrückt, um sich nach 24 Stunden wieder auszugleichen. Gleichzeitig mit dem Absinken der hyper-eosinophilen Werte läßt der Juckreiz beträchtlich nach, obwohl die Kranke die ganze Zeit über der Bettwärme ausgesetzt wurde. Mit dem Ansteigen der Eosinophiliekurve setzte auch der Juckreiz wieder ein (siehe Kurve Abb. 9). Von einer Beeinflussung der Dermatose selbst als einer parasitären konnte natürlich keine Rede sein.

*Fall 2.* B. M., 52 Jahre. Universelle Salvarsandermatitis mit starker Hyper-eosinophilie und beträchtlichem Juckreiz einhergehend. Auch hier erfolgte unter

dem Einfluß der Milzsaft einspritzungen ein Eosinophilie sturz um 18% (siehe Kurve Abb. 10). Der Hautbefund besserte sich auch unter fortgesetzter Milzextraktzufuhr nicht.

Ähnliche Ergebnisse hatten wir u. a. noch bei 2 Fällen von *Lichen ruber acuminatus*. Bei dem einen dieser beiden Fälle gaben wir durch 3 Monate hindurch in Abständen von 1—2 Tagen je 1 ccm Milzextrakt 1:1000 subcutan. Die Hypereosinophilie konnten wir nur in der beschriebenen Weise vorübergehend senken, jedoch suchte uns der Kranke, trotzdem im Hautbefund selbst keinerlei Besserung zu verzeichnen war, immer wieder auf, da die Milzsaft einspritzungen die einzige bisher bei ihm gegen den quälenden Juckreiz wirksame Maßnahme darstellten.

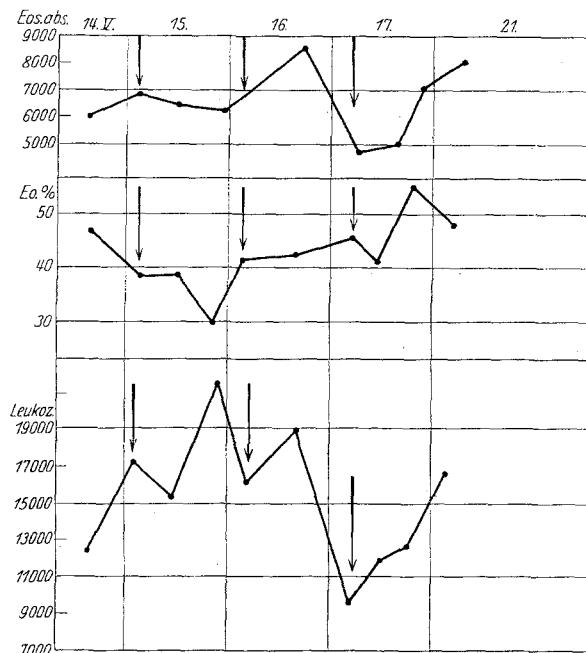


Abb. 10. B. M. ♀ 52 Jahre. Salvarsandermatitis.

↓ = je 1 ccm Milzextrakt 1:1000.

Ein weitaus größeres Interesse, nicht nur vom Standpunkte des Dermatologen aus betrachtet, darf unseres Erachtens Gruppe 2 beanspruchen, bei der wir neben dem remittierend abfallenden Kurventyp eine gleichsinnig verlaufende Besserung bzw. Heilung der Dermatose beobachten konnten. Von einer örtlichen Behandlung sahen wir entweder völlig ab oder fetteten die Haut nur leicht mit 1proz. Borvaseline oder Ungt. Alum. acet. ein, eine Maßnahme, die sich bei den in der Regel chronischen, seit Jahren bestehenden Dermatosen als bisher wirkungslos gezeigt hatte und daher auch kaum die Beurteilung des therapeutischen Erfolges der Milzextraktzufuhr beeinträchtigen konnte.

Im ganzen wurde der Einfluß der Milzsaft einspritzungen an 42 Fällen der Gruppe 2 studiert. Die Mehrzahl der Fälle stellten chronische Ekzeme; ferner wurden behandelt: Pityriasis rubra pilaris *Devergie*, Pemphigus vulgaris, Prurigo *Besnier*, Erythrodermien verschiedener Herkunft, Pruritus senilis mit sekundärem Ekzem.

Bei größeren Zwischenräumen als 4—5 Tage nach den ersten Injektionen kletterten die Zahlen für die  $\alpha$ -Zellen gewöhnlich wieder auf die

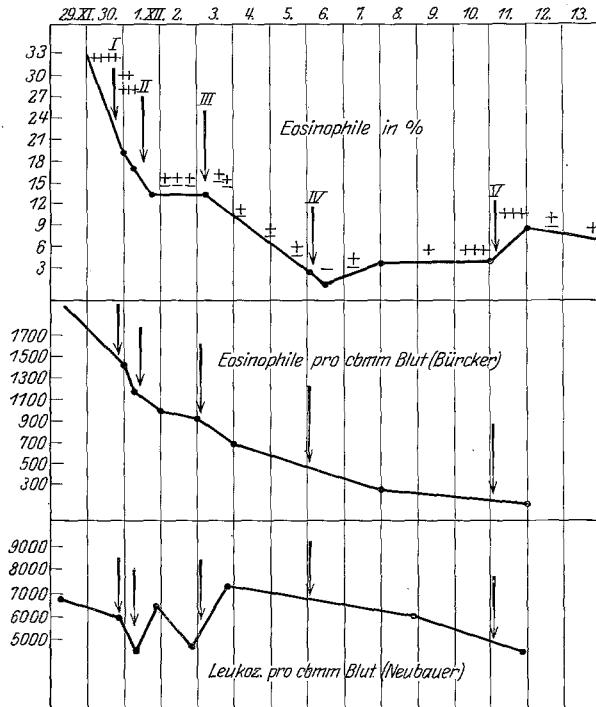


Abb. 11. J. St. ♂ 32 Jahre. Universelles chron. Ekzem.

+++ = sehr starker Juckreiz; ++ = starker Juckreiz; + = mäßiger Juckreiz; + = schwacher Juckreiz; ± = zeitweilig geringer Juckreiz; — = kein Juckreiz; ↓ = je 1 ccm Milzextrakt 1:1000.

alte Höhe hinauf. Bei erneuter Injektion erfolgte wieder ein Absinken der Hypereosinophilie; der Erfolg wurde mit jedesmaliger Einspritzung nachhaltiger, so daß von der 4.—5. Injektion die Zwischenzeit zwischen den einzelnen Einspritzungen größer gewählt werden konnte.

Besonders ausgeprägt waren die Erfolge in therapeutischer Hinsicht bei den Dermatosen, die unter den Begriff der exsudativen-eosinophilen Diathesen fallen. Es waren dies chronische, seit Jahren bestehende, immer wieder und wieder nach vorübergehender Heilung rezidivierende Ekzeme, die anamnestisch zum Teil bis in die Kindheit zurückzuverfolgen

waren und mitunter mit abwechselnden Asthma bronchiale einhergingen.

Auch für Gruppe 2 führen wir nur einige wenige Fälle als Beispiele an.

*Fall 22.* J. St., 32jahr. athletisch gebauter Straßenbahnfahrer leidet seit 15 Jahren an einem hartnäckigen *universellem Ekzem*, das jeglichen Behandlungsmaßnahmen trotzt; der starke Juckreiz beeinträchtigt in hohem Maße den Schlaf. Der Kranke erhielt insgesamt 25 Milzsafteinspritzungen von je 1 ccm einer Ver-

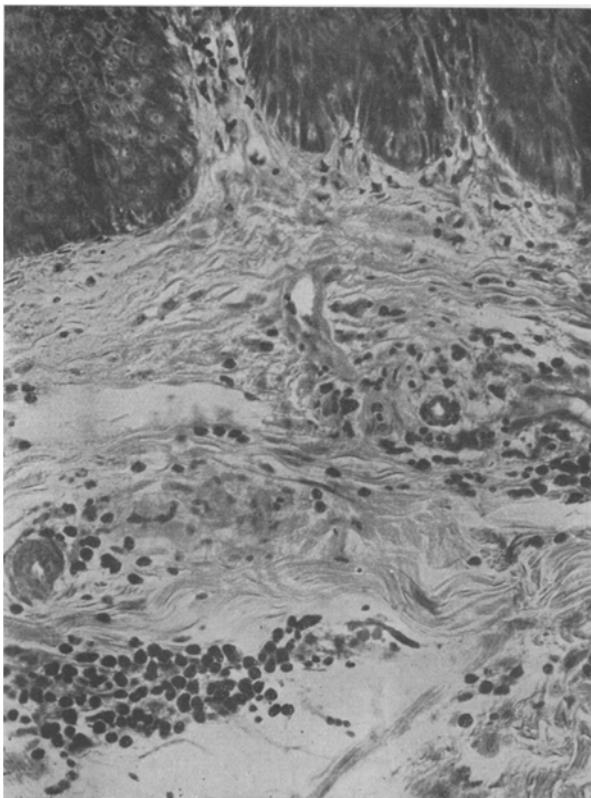


Abb. 12. Biopsie von Fall 3, M. D. Befund am 30. I. 25 *vor* Beginn der Milzextraktbehandlung.

dünnung 1:1000; zum Schlusse in einer Konzentration von 1:250. Das Ekzem heilte völlig ab und erst nach 4 Monaten trat ein an den Vorderarmen lokalisiertes Rezidiv auf, das nach 4 neuerlichen Einspritzungen rasch abheilte. Der Pat. war daraufhin  $\frac{1}{2}$  Jahr ohne irgendwelche Beschwerden. Nach 7 Monaten wiederum ein lokalisiertes Rezidiv, das ebenso wie das erste prompt auf die Milzsaftein-spritzungen sich zurückbildete (siehe Kurve Abb. 11).

*Fall 3.* M. D., 52jahr. Bäuerin, bot bei der Klinikaufnahme ein ausgesprochen schweres Krankheitsbild dar. Es handelte sich um eine der Pityriasis rubra pilaris Hebrae-Jadassohn nahestehende universelle Erythrodermie mit starkem Gewichtsrückgang und allgemein schlechtem Kräftezustand. Der Fall verdient Beachtung

wegen der *vor und nach der Milzsafzbehandlung vorgenommenen Biopsie*: Vor Beginn der Milzextraktzufuhr dichte, zumeist aus eosinophilen Leukocyten bestehende Infiltrate um die Gefäße des Papillarkörpers und der Cutis, nach Abschluß der Behandlung fast völliges Fehlen der  $\alpha$ -Zellen. Die perivaskulären Zelleinlagerungen sind um die Zahl der geschwundenen Eosinophilen lichter geworden (siehe Abb. 12 u. 13). Im übrigen liegen Absinken der Hypereosinophilie im peripheren Blut, Nachlassen des Juckreizes und Besserung des Hautbefundes und des Allgemeinbefindens parallel. (Abb. 14.) Bei der zweifelhaften Voraussage dieses Falles

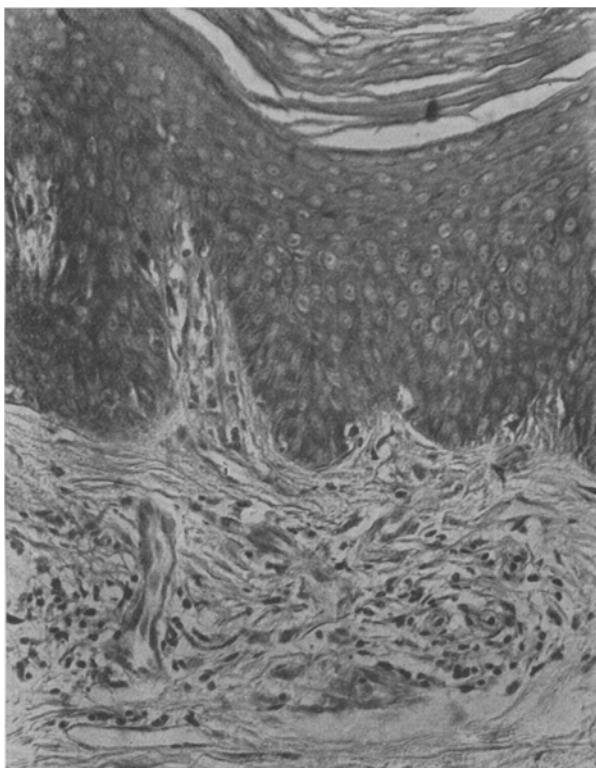


Abb. 13. Biopsie von Fall 3, M. D. Befund am 20. III. 25 nach 25 Milzextrakteinspritzungen.

glaubten wir mit einem baldigen Rückfall rechnen zu müssen, doch täuschten wir uns hierin; die Kranke weist jetzt eine völlig normale Haut, normales Blutbild und ihr altes Gewicht auf ( $2\frac{1}{2}$  Jahre nach der Entlassung).

Mitunter kann man die Beobachtung machen, daß, nachdem die Eosinophiliekurve ihren tiefsten Punkt erreicht hat, dieselbe sich über das Ausgangsniveau erhebt; diese Erscheinung beobachtet man besonders bei den ersten Einspritzungen, gewöhnlich um die 18.—24. Stunde post inj. Der tiefste Stand wird in der Mehrzahl der Fälle um die 5.—6. Stunde beobachtet; einen gewissen Anhaltspunkt für diesen Zeitpunkt

hat man gewöhnlich in der Angabe des Kranken, daß der Juckreiz nachgelassen habe.

Der Einfluß der Milzextraktinjektionen auf die Dermatose selbst machte sich gewöhnlich nach der 5.—8. Injektion bemerkbar, und zwar reagierten am augenfälligsten die Fälle, bei denen hochentzündliche Erscheinungen von seiten der Haut bestanden. Die Rötung der Haut läßt nach und dementsprechend verschwindet allmählich die Infiltration.

In 2 Fällen von ausgedehnten Ekzemen auf dem Boden exsudativer Diathese hatten wir glatte Versager zu verzeichnen.

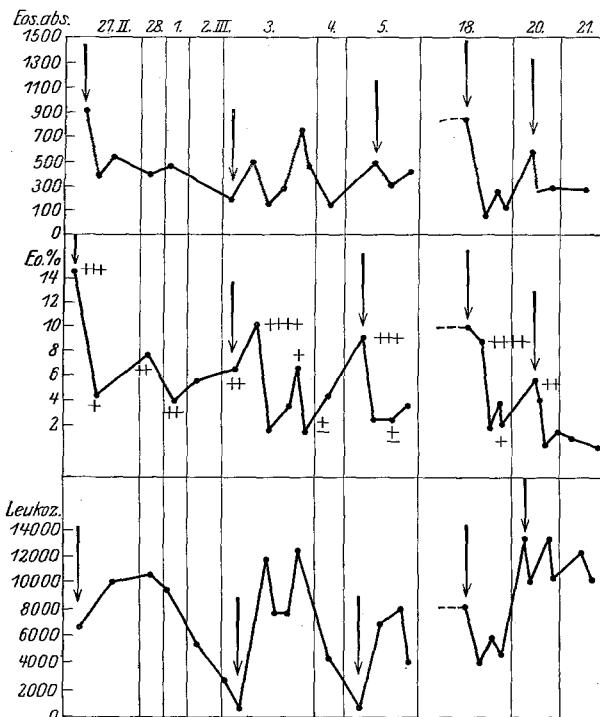


Abb. 14. M. D. ♀ 52 Jahre. Erythrodermia exfol. Zeichenerklärung siehe Abb. 11.

Im ersten Fall handelte es sich um ein 23jähr. Mädchen, das seit Kindheit an einem fast universellen, besonders stark jedoch an den unbekleidet getragenen Körperstellen (Hals, Hände, Gesicht und Vorderarme) lokalisierten Ekzem leidet. Die Kranke wohnt bei ihren Eltern, die ein Farben-, Lack- und Firmengeschäft betreiben; sowie sie für einige Wochen außerhalb des elterlichen Hauses wohnte und anderwärts zu Besuch weilte, besserte sich das Ekzem von selbst ganz wesentlich, um sich nach Rückkehr sofort wieder zu verschlechtern. Die Pat. wurde ambulant behandelt; zu Beginn der Milzsafteinspritzungen wurde eine Hypereosinophilie von 13% festgestellt. Nach 10 Injektionen, die von dem Hausarzt vorgenommen wurden, war die Eosinophilie nur mehr 7%. Der Hautbefund besserte sich anfangs, zeigte jedoch bei weiteren Einspritzungen und gleichbleibend

erhöhten Eosinophiliewerten von 6—8% keine Neigung zu weiterer Besserung. Es sei noch bemerkt, daß die Kranke im Betrieb selbst nicht beschäftigt war und nicht in direkte Berührung mit Ölen, Lacken und Farben kam.

Im zweiten Fall handelte es sich um einen 31jähr. Volkswirt, der seit Kindheit alternierend an Ekzem und Asthma leidet. Auch in diesem Falle konnten wir uns nur anfänglich von einer gleichzeitig mit dem Absinken der Hypereosinophilie verlaufenden Besserung des Hautbefundes überzeugen; zu einem Abheilen des Ekzems unter dem Einfluß der Milzextraktinjektionen kam es nicht.

Während im ersten Falle eine Erklärung für den Mißerfolg darin gesucht werden kann, daß die Patientin während der Behandlung in ihrer alten, das Ekzem zweifelsohne ungünstig beeinflussenden Umgebung verblieb, vermögen wir im zweiten Fall keine Erklärung zu geben.

Zusammenfassend hatten wir die auffälligsten Besserungen bzw. Heilungen bei den Ekzemen zu verzeichnen, bei denen auf Grund der bis in die Kindheit zurückreichenden Vorgeschichte und der Angaben des Kranken über Ekzeme oder Asthma in der Familie konstitutionellen Faktoren wohl eine Hauptrolle zukam, die also den exsudativ-eosinophilen s. allergischen (*Kämmerer*) Diathesen zuzurechnen sind. Die im Rahmen dieser Arbeit weniger interessierenden therapeutischen Erörterungen schließen wir mit dem Hinweis, daß nach unseren bisherigen Erfahrungen bei einer therapeutischen Anwendung unseres Milzpräparates die Hypereosinophilie als Kriterium zu gelten hat.

Überblicken wir jetzt das Ergebnis unserer Studien, so schließt sich eine Reihe bisher nur lose aneinandergereihter Beobachtungen zu einem Kreis, in dessen Mittelpunkt die physiologische Funktion der Milz als Hauptvertreter des RES steht.

Eine Anzahl neuerer Beobachtungen weist in ihrer Gesamtheit nachdrücklich darauf hin, daß die Milz im Verband der inkretorischen Drüsen eine nicht unwichtige Rolle spielt; praktisch hat diese Erkenntnis in der Chirurgie bereits zu der Folgerung geführt, daß man bei traumatischen Verletzungen der Milz, wenn irgend angängig, die Entmilzung vermeidet. Wenn auch die Ansichten der einzelnen Autoren über die Wechselbeziehungen der Milz zu anderen Organen oft beträchtlich auseinandergehen, so scheint sich doch die experimentell begründete Auffassung von der ungleich größeren Wichtigkeit der Milz für den wachsenden Organismus in der Vorpubertätszeit gegenüber dem späteren Alter allgemein Geltung zu verschaffen (*Marine David* und *O. T. Manley, Silvestrini, Verdozzi, de la Camp*). In unserem Zusammenhang interessiert besonders die Wechselbeziehung zwischen Milz und Thymus (*Giunta*), da letzteres Organ einerseits zu einer Zeit sich zurückbildet, in der die Milz für den Gesamtorganismus eine bedeutungsvolle Rolle spielt und andererseits eine Hyperplasie desselben mit Hypereosinophilie einhergeht (*Schwartz*).

Erinnern wir uns der Wechselbeziehungen zwischen Asplenie und Hypereosinophilie im Tierexperiment und deren Ausgleich durch die

Zufuhr enteiweißter Milzbestandteile, ferner der Aneosinophilie auf der Höhe der Infektionskrankheiten zu einer Zeit erhöhter Milzfunktion. Ziehen wir ferner die Tatsache, daß durch Zufuhr von eiweißfreiem Milzextrakt im Tierexperiment ein Ausbleiben des anaphylaktischen Schocks bzw. Herabdrücken der Schockgröße zu beobachten ist, in Betracht so glauben wir hinsichtlich unserer Beobachtungen über den Einfluß des parenteral zugeführten Milzextraktes auf den Verlauf der hyper-eosinophilen allergischen Dermatosen zwischen dem zugeführten Organprodukt und dem pathologischen Vorgang selbst irgendwelche ursächliche Beziehungen annehmen zu dürfen. Wenn auch keine Gleichheit zwischen der fast ausschließlich an Tieren studierten Anaphylaxie und den allergischen Krankheiten bestehen, so ist doch eine weitgehende Verwandtschaft beider vorhanden. Ein Bindeglied in der ursächlichen Betrachtungsweise zwischen Milzfunktion einerseits und Anaphylaxie und allergischen Krankheiten andererseits stellt das Verhalten der Eosinophilie dar, und zwar das analoge Verhalten derselben bei den genannten Erscheinungen als solche, als auch unter dem Einflusse der Milzextraktzufuhr.

Es muß unser Bestreben sein, weitere anatomisch-funktionell greifbare Analogien für den von uns angenommenen ursächlichen Zusammenhang zwischen Allergie s. allergischen Diathesen und Funktionszustand der Milz bzw. des RES aufzudecken. Hierbei wollen wir zunächst die Frage, ob es sich um eine Hypo- oder Dysfunktion handeln könnte, unerörtert lassen, und ebenso wollen wir von einem Erklärungsversuch des Wirkungsmechanismus der Milzextraktzufuhr absehen und das Ergebnis weiterer Versuche abwarten. Immerhin weisen wir in diesem Zusammenhang auf das Verhalten der Hämolympknoten bzw. der weißen Lymphknoten nach Splenektomie hin. Die nach dieser Richtung vorliegenden Ergebnisse sind allerdings nur spärlich und bedürfen der Nachprüfung. Von einer Reihe von Untersuchern und auch von uns konnte als Folge der Milzausschaltung eine Vergrößerung der visceralen Lymphknoten beobachtet werden, die neben der „Splenisation“ der Leber als ersetzende Reaktion des RES gedeutet wird. Mitunter wird auch als Folge der Splenektomie ein vermehrtes Auftreten von Hämolymphdrüsen beobachtet. Nach *v. Schumacher*, *Petry* und bedingt auch *Helly*, stellen nun die Hämolymphdrüsen Jugendstadien der weißen Lymphknoten dar. *v. Schumacher* geht noch weiter, indem er ein vermehrtes Auftreten der nur während des Embryonallebens zahlreich vorhandenen Hämolympknoten beim Erwachsenen als Zeichen des in der Entwicklung zurückgebliebenen Organismus auffaßt. Auch mit Hinblick auf die Befunde *Paltaufs* über Veränderungen am lymphatischen Apparat beim Status thymico-lymphathicus, der ja der exsudativen Diathese sehr nahesteht, bzw. nach *Czerny* den schwersten Zustand derselben

darstellt, und der von *Bartels* und *Stein* bei dem gleichen Krankheitsbild erhobenen Befunde über sich vornehmlich am Stützgewebe der Drüsen abspielende Entwicklungsstörungen, scheint es angebracht, den Lymph- und Hämolympatknoten beim pathologisch-anatomischen Studium des den allergischen Diathesen zugrunde liegenden anatomischen Substrats erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Inwieweit unsere arbeitshypothetische Auffassung von dem ursächlichen Zusammenhang allergischer Diathesen mit dem Funktionszustand der Milz bzw. RES an Wahrscheinlichkeit gewinnt, überlassen wir dem Ergebnis weiterer Untersuchungen.

#### *Zusammenfassung.*

1. Die *Liebreichsche* Eosinophilie *in vitro* beruht auf einem Sedimentierungsvorgang. Die eosinophilen Leukocyten sedimentieren langsamer als die neutrophilen Leukocyten.
2. Die Tagesschwankung der eosinophilen Lkc. ist beim gesunden Menschen nur gering; sie beträgt im Mittel: Minimum + 1,8%.
3. Bei erhöhter phagocytärer Tätigkeit der Milz bzw. des RES wurden entsprechend den Untersuchungen an impfmalariakranker Menschen An- oder Hypereosinophilie beobachtet.
4. Beim gesunden Menschen, normalen und entmilzten Meerschweinchen tritt durch parenterale Zufuhr eiweißfreien Milzsafes vorübergehend eine leichte Erhöhung der Erythrocytenwerte und gleichzeitig der Blutplättchen auf. Im weißen Blutbild ist eine Verminderung der absoluten und relativen Eosinophiliewerte als Folge der Einspritzung zu beobachten.
5. Bei mit Hypereosinophilie einhergehenden Dermatosen lassen sich in jedem Falle durch subcutane Einspritzung enteiweißten Milzsafes die hypereosinophilen Werte herabdrücken.
6. Bei den der exsudativ-eosinophilen s. allergischen Diathese zurechnenden Dermatosen fällt die Eosinophiliekurve bei mehrfacher Injektion in Form einer remittierend absinkenden Fieberkurve; gleichzeitig heilt die Dermatose ohne örtliche Behandlung ab.
7. Während des Absinkens der Hypereosinophilie lässt gleichzeitig der Juckreiz nach bzw. hört völlig auf.
8. Arbeitshypothetisch werden ursächliche Zusammenhänge zwischen Milz, Hypereosinophilie und allergischer Diathese angenommen.

---

#### *Literaturverzeichnis.*

Ausführliche Literaturangaben bei *Schittenhelm*, *Standenath*, *Boerner* — *Patzelt*, *Eppinger*, *Naegeli*, *Kämmerer*. — *Ablass*, Inaug.-Diss München 1926. — *Bayer*, Lehrbuch der Organotherapie. Leipzig: Gg. Thieme 1914 (Literatur). — *Beselau*, Inaug.-Diss. München 1926. — *Boerner-Patzelt*, *Grödel* und *Standenath* Das Reticuloendothel. Leipzig: Gg. Thieme 1925. — *Braun* und *Bischoff*, Zeit-

schr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie **49**, H. 1/2. 1926. — *de la Camp*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 20, S. 650 ref. — *Domagk*, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**, 83. — *Downs, Ardrey W.*, und *Nathan B. Eddy*, Americ. journ. of physiol. **51**, Nr. 2. 1920; **63**, Nr. 3. 1923; **62**, Nr. 3. 1924. — *Eimer*, Fortschr. d. Therapie 1925, H. 19. — *Ellermann* und *Erlandsen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**. — *Eppinger* und *Ranzi*, Die hepatoliennalen Erkrankungen. Berlin: Verlag Julius Springer 1920 (Literatur). — *Frey* und *Tonietti*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**, H. 5 u. 6, S. 597. — *Giunta*, ref. Kongreß-Zentralbl. **34**, H. 2. 1924. — *Groedel*, Verhandl. d. Dtsch. Röntgengesellschaft **12**. — *Hajos, Nemeth* und *Enyedi*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**, H. 3/4, S. 497. 1925. — *Hartmann*, Inaug.-Diss. München 1925. — *Hauke*, Zentralbl. f. Chir. **48**, Nr. 32, S. 1156. 1921. — *Helly*, Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie. Bd. 8. Wien 1906. — *Hirschfeld* und *Sumi*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 30, S. 1361; Fol. haematol. **31**, H. 2. 1925. — *Imhäuser*, Inaug.-Diss. München 1926. — *Japha*, Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. — *Jørgensen*, Zeitschr. f. klin. Med. **90**, H. 3/4, S. 216. — *Kämmerer*, Allergische Diathese. Bergmann 1926 (Literatur). — *Karfiol, G.*, Inaug.-Diss. München 1927. — *Kuczynski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, 300; **239**, 285. — *Leffkowitz, M.* und *A.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **48**, H. 1/2, S. 276. — *Lepehne*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48, S. 1606. — *Marine, David, O. T. Manley* und *Emil E. Baumann*, Journ. of exp. med. **40**, Nr. 4, S. 429. — *Marine, David*, und *O. T. Manley*, Journ. of exp. med. **32**, H. 1, S. 113. 1920. — *Mautner*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **82**, 116. 1917. — *Mayr* und *Moncorps*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 17, S. 683; 1926, Nr. 43, S. 1777; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**, H. 1, S. 19. 1925; Klin. Wochenschr. 1926, Nr. 1. — *Müller, A.*, Med. Klinik 1925, Nr. 40. — *Müller, A.*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 9, S. 369. — *Müller, O.*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **50**. 1922. — *Müller, P. Th.*, Infektion und Immunität. Jena: Fischer 1917. — *Naegele*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. Julius Springer (Literatur). — *Oeller*, Krankheitsforschung **1**, H. 1, S. 28. 1925; Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 41, S. 1287 *Petry*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **258**, H. 1/2, S. 37. 1926. — *Podehl, G.*, Inaug.-Diss. München 1926. — *Pöhlmann, A.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 384. 1921; Dermatol. Wochenschr. 1924, Nr. 29. — *Pöhlmann, Carl*, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 2, S. 57. — *Ponticaccia*, ref. Kongreß-Zentralbl. f. inn. Med. **40**, H. 1/2. — *Romberg, E. v.*, Zeitschr. f. Tuberkul. **34**. 1921. — *Rothe*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 111. 1920. — *Schenk, M.*, Schweiz. med. Wochenschr. Jg. **50**, Nr. 38. 1920. — *Schittenhelm*, Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin: Julius Springer 1925 (Literatur). — *Schittenhelm* und *Ehrhard*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **45**, H. 1/2, S. 75. 1925. — *Schlecht*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**, 308. 1910; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 137. 1912. — *Schlecht* und *Schwenker*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 105. 1912; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **68**, H. 3, S. 163. 1912. — *Schmidt, M. B.*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **87**, H. 2, S. 261. 1924. — *Schulze, W.*, Inaug.-Diss. München 1925. — *Schultze*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1912. — *v. Schumacher*, Arch. f. mikroskop. Anat. **81**. 1912. — *Schwarz, E.*, Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol. **17**, I. Abt. 1914 (Literatur). — *Silvestrini*, zit. nach *Barath*, Arch. ital. di chir. **2**, H. 2/3. 1920. — *Skorczewski* und *Wasserberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 286. — *Ssacharoff* und *Suboff*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **51**, H. 3/4. 1926. — *Standenath, Boerner* und *Patzelt*, Das Reticuloendothel. Leipzig: Verlag G. Thieme 1925. — *Stäubli*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6**, 192. — *Stern, L.*, und *E. Rothlin*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **18**, Nr. 4. 1920. — *Tachau*, Inaug.-Diss. München 1926. — *Winter*, Inaug.-Diss. München 1926. — *Verdozzi*, ref. Berichte f. d. ges. Physiol. **33**, H. 1/2.