

# Die Entstehung der eosinophilen Leukocyten des Menschen.

Von

Dr. W. Loele, Dresden.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 18. Februar 1932.)

Eine bestimmte Zelleistung physikalischer, chemischer oder, da die Gehirnzellen die Vermittler geistiger Vorgänge sind, psychischer Natur setzt eine bestimmte Zellstruktur voraus, die nicht immer durch mikroskopisch-chemische Methoden darstellbar ist.

Soweit man abgegrenzte Strukturen in der Zelle nachweisen kann, erfolgt deren Bildung auf dreierlei Weise, unter teilweisem oder völligem Abbau der Zelle, ohne Zellschädigung in regelmäßigen Zeitabständen und ohne Schädigung der Zelle nur einmal. In diesem Falle wird die Struktur durch den Stoffwechsel der Zelle und ihrer Umgebung erhalten.

*G. Th. Hirsch* bestimmt eine biologische Struktur als eine Massenverteilung eines Systems zu einer bestimmten Zeit, welche bestimmte funktionelle Möglichkeiten birgt, die sich nur im Verlaufe weiterer Zeit entfalten können<sup>1</sup>. Er unterscheidet zwischen heteronomen Faktoren (Außenfaktoren) und autonomen Faktoren, die man entsprechend Innenfaktoren oder Systemfaktoren nennen könnte.

Die Mittel, aus denen die Zelle ihre Struktur zusammensetzt, durch einen nach Zeit und Menge bestimmten Vorgang, sind die allgemeinen Bausteine der Zelle, Aminosäuren, Purin und Pyrimidinbasen, Aldehyde, ringförmige Verbindungen, Fette, Fettsäuren, Lipoide, Kohlehydrate, Glykoside, saponinartige Stoffe, endlich das Heer organischer und anorganischer anderer Körper.

Aus der Bestimmung von *Hirsch* geht hervor, daß ein Systemfaktor selbst zusammengesetzter Natur sein kann. So sind die lytischen Fermente als Faktoren biologischer Systeme selbst Systeme kolloider Natur von zur Zeit noch unbekannter Zusammensetzung, wenn auch die Rolle einzelner Faktoren und Faktorenkomplexe klargestellt ist.

Weiter kann ein scheinbar einheitlicher (individueller) Faktor in verschiedene Unterfaktoren zerfallen, die, an sich unselbständige, doch

<sup>1</sup> *Hirsch, G. Th.*: Dynamik organischer Strukturen. Arch. Entw.mechan. 117, 511.

bei Betrachtung von Systemen wie selbständige Glieder angesehen werden dürfen. Hierfür ein Beispiel.

In dem oxydativen System:

Aminosäure-Aldehyd—Eisenchlorid—alkalische  $\alpha$ -Naphthollösung ist die Aminosäure ein notwendiger Faktor. Die Reaktion, die Bildung eines dunkelvioletten Farbstoffes, gelingt nicht, wenn man ein Amin und Essigsäure nimmt, obwohl auch hier NH<sub>2</sub> und COOH-Gruppen vorhanden sind, ebenso wenig gelingt sie mit Kreatin. In beiden Fällen sind die beiden Gruppen voneinander getrennt. Enthält die Aminosäure Methylgruppen, so sind stärkere Konzentrationen von ihr nötig (Leucin). Die basische Guanidogruppe verhindert die Reaktion (Arginin). Es sind somit im Arginin 4 Faktoren vorhanden, die in gewissem Sinne selbständige sind, und es kann durch einen Außenfaktor, eine Säure, der hemmende Einfluß der Guanidogruppe aufgehoben werden. Für den Stoffwechsel einer Zelle ist es somit nicht gleichgültig, welche Stoffe neben dem Arginin vorhanden sind. Die Guanidogruppe kann z. B. die Bildung eines oxydativen Systems verhindern, dagegen die eines tryptischen Systems fördern. Ist aber als Außenfaktor eine Säure vorhanden, wirkt das Arginin gerade umgekehrt.

Untersuchungen über die Zusammensetzung derjenigen biologischen Systeme, die zur Bildung von Strukturen führen, sind deshalb so außerordentlich schwierig, weil über die einzelnen Faktoren wenig bekannt ist.

So bilden sich, wie *Hirsch* und *Jordan* gezeigt haben, die Sekretgranula der Bauchspeicheldrüse unter Beteiligung der Mitochondrien, des Golgifeldes und wahrscheinlich des Kernes, aber in welcher Weise die einzelnen Faktoren ausgeschieden werden, durch deren Zusammentreten das Enzymkorn entsteht, ist dunkel.

Will man also den Versuch machen, Granula künstlich nachzubilden, so ist eine größere Kenntnis der Zellvorgänge nötig.

Einigermaßen sind die Bedingungen für diese Aufgabe erfüllt bei den menschlichen eosinophilen Leukocyten, wenn man alles zusammenstellt, was über die Eigenschaften dieser Zellen und die Analysen ihrer Granula bekannt ist.

Der Bildung der gesamten myeloischen Zellen, zu denen der eosinophile Leukocyt gehört, liegt der Vorgang der Karyolyse zugrunde.

Der wachsende embryonale Körper hat noch keine Blutversorgung, es muß somit einmal der ihm durch die deciduale Uterusschleimhaut zugeführte Sauerstoff da nicht mehr genügen, wo er infolge mangelnden Blutumlaufs nicht hingelangt. Die eintretende örtlich sich bemerkbar machende Asphyxie bewirkt proteolytischen Abbau einiger Zellen zunächst mit noch unvollkommenem Kernabbau. Es entsteht die kernhaltige rote Blutzelle. Gleichzeitig werden die biologischen Systeme der Nachbarschaft verändert, und diese Veränderung wirkt sich nach verschiedenen Seiten aus, als Speicherung karyolytischer Fermente in

den neutrophilen Leukocyten, als örtliche Abgrenzung der durch trypische Vorgänge gefährdeten Stelle durch Bildung der Gefäßendothelien und durch Übergangsbilder zwischen diesen beiden Zellen, den eosinophilen Leukocyten zwischen neutrophiler Zelle und rotem Blutkörperchen und den Monozyten zwischen Endothelzelle und Neutrophilen. Mit der Ausbildung des roten Blutkörperchens steht dem Körper überall Sauerstoff zur Verfügung, die weitere Bildung roter Blutzellen kann nunmehr nur an bestimmten Körperstellen vor sich gehen.

Wenn jetzt ein proteolytischer Vorgang in Zellen mit gesteigerter Oxydation vor sich geht, kann kein trypisches System ( $p_H = 8$ ) entstehen, weil dieses System bei saurer Zellreaktion sich nicht bilden kann, die auftretenden Fermente können Fermente der dritten Gruppe, Proteasen ( $p_H = 4-7$ ) sein, die aber ebenfalls wie das Trypsin den Kern abbauen oder Peptasen ( $p_H = 2$ ), die das Chromatin nicht angreifen. Der Monozyt enthält Proteasen und zeigt wie alle myeloischen Zellen Kernveränderungen, die auf einen trypischen Vorgang hinweisen, nicht so der kleine Lymphocyt mit seinem chromatinreichen Kern.

Die bei der Entstehung dieser Zelle sich bildenden proteolytischen Systeme sind peptischer Natur.

Der Vorgang bei der Lymphocytenbildung verläuft ähnlich wie bei der Myelocytenbildung.

Zunächst ebenfalls asphyktischer Abbau, aber dann infolge gesteigerter Zelloxydation Bildung peptischer Systeme, die Verschleimung und Abstoßung des Protoplasmas zur Folge haben.

Nun kann man einwenden, daß noch niemals im Lymphocyt Pepsin nachweisbar war, dagegen kann man sagen, ebenso wenig wie im roten Blutkörperchen Trypsin. Nimmt man an, das bei der Lymphocytenbildung der gleiche Vorgang abläuft wie im Magen bei der Pepsin-Salzsäurebildung, so muß das umgebende Gewebe eines Lymphocytenerdes alkalischer werden (Austausch von Cl gegen  $CO_2$ , Bildung von Carbonaten aus Kochsalz), die Säure wird aber durch die Blutzirkulation sofort in Kochsalz verwandelt, sie kann, da sie nicht ausgeschieden wird, niemals nachweisbar werden.

Setzt man Zellform, lytisches und oxydatives System nebeneinander, so erhält man die folgenden Reihen:

Zelle	Lytisches System	Oxon
$\epsilon$ -Leukocyt	Tryptisches Ferment, Amylase	Naphtholoxydase schwach, Naphtholperoxydase
$\alpha$ -Leukocyt	Tryptische Partiale	Naphtholoxydase
Erythrocyt	Tryptisches System	Naphtholperoxydase
Monocyt	Protease (3. Gruppe)	Peroxydase und Oxydase unregelmäßig
Kleiner Lymphocyt	Peptisches System, Lipase	Fehlt
Gewebsmastzelle	Peptische Partiale?	(Labile Indophenoloxydasen?)

Nun wird die Naphtholoxydase abgebaut durch Oxydation in der Weise, daß zunächst die Oxydasereaktion, dann die Peroxydase- und endlich die Indophenolreaktion negativ wird, hierzu stimmen die Zellbefunde.

Wenn die eosinophile Zelle durch einen tryptischen Vorgang entsteht, so ist anzunehmen, daß in einem bestimmten Zeitpunkt die Spaltprodukte in ihr vorhanden sind, die beim Kernabbau frei werden, das sind Aminosäuren, Phosphorsäure, Eisen, vielleicht Aldehyde und ringförmige Verbindungen. Die Granula der eosinophilen Zellen sind nach *Ehrlich-Pappenheim* monooxyphil. *Pappenheim* zog daraus den Schluß, daß die Oxyphilie auf die chemische Beschaffenheit zurückzuführen sei und für Anwesenheit basischer Stickstoffverbindungen spräche. Nach den Untersuchungen von *A. Neumann* scheint dies indessen nicht der Fall zu sein.

Einen besseren Einblick in die Beschaffenheit der Baustoffe liefert die Analyse.

Nach den Untersuchungen von *Petry* bestehen die den menschlichen eosinophilen Zellkörnern verwandten Granula des Pferdes aus einer schwefel- und eisenreichen, phosphorfreien, dem Elastin nahestehenden, tyrosin- und leucinhaltigen Eiweißverbindung. Nach *Romieu* stehen die Granula beim Menschen dem Vitellin nahe, einer nucleinsäure-, also phosphorhaltigen Eiweißverbindung, die außer Eisen auch Kalk enthält.

*A. Neumann*<sup>1</sup> fand in den Granula des Pferdes folgende Bestandteile:

1. Einen spezifischen Farbstoff, bisweilen auch Hämoglobin.
2. Einen höchstwahrscheinlich eiweißhaltigen Anteil, der Tyrosin und Leucin abspaltet.
3. Vielleicht einen Aldehydkörper.
4. Ein Lipoid, nach den Untersuchungen von *Oppenheimer* dem Sterin oder Carotin nahestehend.
5. Eisen in wechselnden Mengen.
6. Phosphor, nicht an Lipoid gebunden.
7. Schwefel, Calcium, Natrium.
7. Oxydase, Peroxydase und Katalase.

Der positive Ausfall der Naphtholoxydasereaktion spricht für die Anwesenheit von Aminosäuren, Eisen und Aldehyd.

Die beiden Aminosäuren Tyrosin und Leucin werden von Eiweiß nach den Untersuchungen von *A. Neumann* in der Granulasubstanz allerdings erst abgespalten. Aldehyd wird in Übereinstimmung mit Untersuchungen von *Weiß* vermutet. Eisen ist in wechselnden Mengen vorhanden. Die Untersuchungen von *A. Neumann* würden wenigstens für die Wahrscheinlichkeit sprechen, daß die Naphtholoxydasereaktion

<sup>1</sup> *Neumann, A.:* Über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über die chemische Beschaffenheit der Leukocytengranula. *Fol. haemat. (Lpz.)* 36 (1928).

auf die Anwesenheit der drei Faktoren Aminosäure-Aldehyd-Eisen hinweisen.

Die folgenden Versuche bestärken diesen Verdacht weiter.

Härtet man Meerschweinchenmilzen in 50%igem Alkohol 24 Stunden und legt (nach vorheriger Wässerung) Gefrierschnitte auf eine Endoplatte, die durch Sulfit entfärbtes Fuchsin enthält, so bleiben die meisten Granula ungefärbt, aber in einzelnen Zellen färben sie sich rot. Legt man die Schnitte in eine alkalische  $\alpha$ -Naphthollösung, bis die Granula sich schwarz gefärbt haben und dann auf die Endoplatte, dann färben sich alle Granula kräftig rot und verklumpen. Die vorher wirkungslose Naphthollösung allein vermag nunmehr die Endoplatte zu röten. Es müssen also aus den Schnitten Stoffe ausgetreten sein, welche die Rötung verursachen. Aldehyd war in der  $\alpha$ -Naphthollösung nicht nachweisbar. Es kamen in Frage somit Eisen, Aminosäure und Oxydationsstufen des Naphthol. Es wurde, um diese Frage zu beantworten, zu einer entfärbten Fuchsinlösung gleiche Teil des folgenden Systemes zugesetzt:

$\alpha$ -Naphthol (0,5 g; 100,0 1%ige KOH)	4,0 ccm
Glykokoll 2%	4,0 ccm
Eisen 1 : 1000	1,0 ccm
Formol 1 : 50 000	1,0 ccm

Fehlende Faktoren wurden durch Kochsalzlösung ersetzt.

1.  $\alpha$ -Naphthol + Aminosäure + Eisen + Aldehyd
2. Naphthol-Eisen-Aldehyd
3. Naphthol-Aminosäure-Aldehyd
4. Naphthol-Eisen-Aminosäure
5. Naphthol-Eisen
6. Formol
7. Naphthol-Aminosäure.

Das Faktorengemisch wurde 24 Stunden sich selbst überlassen um das Naphthol zu oxydieren.

Die stärkste Rötung trat ein in Gläschen 1 und 4, sie war schwächer in 3 und 7, eine leichte Andeutung gaben 2 und 5, keine Reaktion gab 6.

Somit ist die Rötung als eine Aminosäure-(Eisen-)- $\alpha$ -Naphtholreaktion aufzufassen. Da man nun im Reagensglas die Naphtholoxidasereaktion nur erhält, wenn als dritter Faktor Aldehyd zugegen ist, dürfte in den eosinophilen Granula ein Aldehydkörper zu vermuten sein. Wenn die Naphtholreaktion durch ein komplexes Eisensalz allein herbeigeführt würde, wäre anzunehmen, daß durch Kochen die Reaktion nicht zerstört wird.

Dieser Versuch gibt die Möglichkeit zu einer einfachen Darstellung von Naphtholoxidasen im Dauerpräparat. Man entfärbt Gentianaviolett (oder einen anderen basischen Farbstoff) mit Natrium sulfurosum und gibt hierzu gleiche Teile einer alkalischen Naphthollösung. Das Gemisch wird filtriert, und in Schälchen werden Schnitte einige Stunden damit behandelt. Auch in Knorpelzellen kann man damit Granula nachweisen, die allerdings außerordentlich alkoholempfindlich sind.

Man kann somit annehmen, daß in einem bestimmten Zeitpunkt in der eosinophilen Stammzelle vorhanden sind: Aminosäuren, Aldehyd, Eisen, Chromogene, Kalk.

Man kann nun in der Tat aus diesen Stoffen im Reagensglas Granula bis zu  $20\text{ }\mu$  im Durchmesser und darüber herstellen, die eine Reihe merkwürdiger Eigenschaften besitzen, durch Altern sich verändern und vergrößern.

Läßt man eine 1%ige Formaldehydlösung auf eine 1%ige Phlorogluzinlösung einwirken, so tritt mit der Zeit eine Trübung auf, die durch Zusatz einer 1%igen Glykokollösung außerordentlich beschleunigt wird. In gewöhnlichem Wasser setzen sich Körner ab, die etwa die Größe von Sarcinen haben. Findet aber die Fällung in Salzlösungen statt, so erreichen die Fällungen die Größe von Hefen. Um die Granula genauer zu untersuchen, wurde eine größere Menge in der folgenden Weise hergestellt:

Wässrige Phlorogluzinlösung 1%	200,0 ccm
Glykokoll- (2%) + Formollösung (2%)	200,0 ccm
Gesättigte Lösung von $\text{Ca}_3\text{Cl}_2$ , 1 : 100,0	200,0 ccm

Nach Absitzen wurden die Granula mehrere Male mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Sie sind alkohol-, xylol- und säurebeständig, aber zunächst außerordentlich empfindlich gegen OH-Ionen. Sie lösen sich in 1%iger KOH mit roter Farbe, Paraphenylendiaminlösung 1 : 5000 löst sie, ebenso Blutserum bis 1 : 50. Sie sind färbbar mit Carbofuchsin-Schwefelsäure in schieferblauer Farbe, nach mehreren Wochen rot.

Mit der Zeit fängt das Phlorogluzin in den Körnern an, sich zu einem gelblichen Farbstoffe zu oxydieren. Von dieser Zeit ab sind sie in Paraphenylendiaminlösungen und in Serum nicht mehr löslich, wohl aber in 1%iger Lauge. Hat nun das Amin oder das Serum, wahrscheinlich infolge Anwesenheit basischer Stoffe, einige Zeit auf die Granula eingewirkt, dann werden sie nicht mehr durch Laugen angegriffen, es tritt auch keine Rotfärbung ein. Bei diesen Vorgängen vergrößern sich die Granula, so daß man alkalifeste Scheiben von schwach gelblicher Farbe vor sich hat. Mit Sulfit entfärbtes Fuchsin färbt einen Teil der Körner rot (Aminosäure-Chromogenreaktion).

Zunächst wenigstens säureempfindliche etwas kleinere Granula werden gebildet durch das System: Arginin-Resorcin-Aldehyd. Auch diese werden durch Oxydation säure- und alkalifest.

Es sind somit hier aus Aminosäure, Aldehyd und Chromogen alkalifeste Granula entstanden, die man wohl in Vergleich zu den eosinophilen Granula bringen kann, durch Einführung von Eisen lassen sich die Granula auch als Oxone darstellen. Weitere Anhaltspunkte für die Entstehung und die Rolle der eosinophilen Leukozytengranula des Menschen liefern das Verhalten der Granula bei Erkrankungen, die vergleichende Untersuchung gleichwertiger Gebilde bei Tieren und die Beobachtungen anderer naphtholoxonhaltiger Zellen.

Über die Rolle der eosinophilen Zellen gibt es drei Theorien. Nach der Ansicht von *Petry* sind die eosinophilen Granula Eisenüberträger, sie stehen also in Beziehung zum Eisen- und damit zum Oxonstoffwechsel. Wenn *A. Neumann* auch nicht immer Eisen in den Granula fand, so besagt das nichts gegen diese Rolle. Eine Geldtasche ist eine Geldtasche, auch wenn einmal keine Münze in ihr zu finden ist. Nach der Ansicht von *Weidenreich* bauen die eosinophilen Blutkörperchen zersetzen Blutfarbstoff wieder auf. *A. Neumann* vergleicht die Granula mit Gütersammelwagen.

Die Bedeutung der eosinophilen Leukocyten wird vielleicht klar, wenn man ihre Entstehung und ihre Zusammensetzung berücksichtigt.

Wie die Zahl der roten Blutzellen und der Hämoglobin gehalt abhängig ist vom Sauerstoffgehalt der Luft, weil die tryptische Bildung der roten Blutkörperchen eine Funktion des Sauerstoffes ist, müssen auch die übrigen Blutzellen als biologische Systeme mit der Bildung der roten Blutkörperchen übereinstimmen.

Die eosinophilen Granula sind trypsinfest, Trypsin ist an die Granula der neutrophilen Leukocyten gebunden, das heißt die Faktoren beider Granula sind imstande, tryptische Systeme zu hemmen. Wird nun durch Zersetzung der neutrophilen Leukocyten das tryptische Ferment frei, so wird es innerhalb der Blutbahn durch die aufgelösten Faktoren der eosinophilen Granula inaktiviert. Die Granula der eosinophilen Granula lösen sich, wie bekannt, bei Hyperleukocytosen und Leukocytenzerfall. Damit werden Aminosäuren, Eisen, Aldehyd, das allerdings wohl schnell oxydiert wird, frei und können ihren Einfluß auf andere biologische Systeme ausüben.

Trotzdem die eosinophilen Granula nach *Petry* eine indifferente Substanz für den Körper sind, greifen ihre Faktoren in wichtige Systeme ein, wie man im Reagensglas zeigen kann.

In dem plastischen System:

#### Phlorogluzin-Aldehyd-Aminosäure-Kalksalz

ist das Kalksalz ein wichtiger Faktor, da ohne Salz nicht die großen Scheiben sich bilden, fügt man Hippursäure hinzu, so wird der Eintritt der Fällung wesentlich verlangsamt (Bedeutung der Benzoylgruppe).

In dem lytischen System Phlorogluzingranula-Paraphenyldiamin wird die Lösung durch Oxydation des Phenol verhindert. Durch Zusatz von Aminosäuren werden die amylolytische Wirkung des Speichels und die peptische Wirkung des Magensaftes gehemmt.

Die Wirkung des Eisens geht aus folgenden Versuchen hervor. In dem künstlichen Naphtholoxydasesystem ist Eisen der Hauptfaktor, seine Wirkung wird durch Kochen zerstört.

Eine Saponinlösung, die rote Blutkörperchen in etwa einer Stunde auflöst, wird durch eine Phenollösung, die ebenfalls nur langsam löst,

so in der Wirkung gesteigert, daß die Lösung in wenigen Minuten vor sich geht. Zusatz von Eisenchlorid hemmt die Lösung. Nach Kochen des Gemisches ist die hemmende Wirkung beseitigt. Amylase- und proteasehaltige Keime, auf eisen-glykokollhaltigen Nährböden gezüchtet, verloren ihre lytischen Eigenschaften. Durch Aldehyd läßt sich weiter der Einfluß von Aminosäuren auf manche Systeme aufheben. Sämtliche Faktoren sind demnach auf verschiedene biologische Systeme von Einfluß. Die Faktoren der eosinophilen Granula sind somit für den Eisen- und Kalk-, sowie den gesamten Fermentstoffwechsel von Bedeutung, vielleicht spielen sie auch im Vitaminstoffwechsel eine Rolle (Lipoid).

Welche Folgerungen lassen sich nun aus dem Verhalten der eosinophilen Leukocyten im menschlichen Körper ziehen.

Der embryonale Körper ist im Verhältnis zu dem des Erwachsenen reich an eosinophilen Leukocyten. In den ersten Wochen finden sich in der Gesichtshaut, in der Umgebung der Haarbälge zahlreiche eosinophile Zellen. Die Milz des Neugeborenen enthält mehr eosinophile Zellen als die des gesunden Erwachsenen.

Je mehr also die blutzellbildenden Systeme sich einspielen, um so weniger gibt es Zwischenformen zwischen roten Blutkörperchen und neutrophilen Zellen. Umgekehrt werden wir folgern können, daß um so mehr eosinophile Zellen beim Erwachsenen auftreten werden, je unreifer die Blutzellbildung wird, also bei Linksverschiebungen ohne Leukocytenzerfall.

Die bekannten eosinophilen Katarrhe der Schleimhaut ohne Beteiligung der Neutrophilen setzen voraus, daß in den Capillaren Stoffe vorhanden sind, welche die eosinophilen, aber nicht die neutrophilen Leukocyten verändern, so daß nur jene hängen bleiben, während diese die Capillaren durchlaufen.

Wenn auch die Granula durch einen Abbauvorgang des Kernes entstehen, wodurch allein die außerordentliche Gleichheit der Körper gewährleistet wird, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß die Faktoren der Naphtholoxidase einen gewissen Einfluß auf die Neubildung eosinphiler Zellen besitzen. So würde sich die Vermehrung der Eosinophilen bei Zersetzung von roten Blutkörperchen, die Partiale der Naphtholoxidase enthalten, erklären und die Theorie von *Weidenreich* stützen. Die Vermehrung der eosinophilen Zellen bei Eingeweideparasiten führt *Borchardt* auf die Wirkung von ausgeschiedenen Aldehyden zurück, nachdem er nachweisen konnte, daß bei Katzen Aldehyde in kleinen Mengen diese Zellart zur Vermehrung brachten. Betrachtet man die eosinophilen Zellen in der Tierreihe, so fällt auf, daß da, wo die Granula mehr krystallinische Formen besitzen, sie keine Naphtholoxone enthalten, wie bei den Papageien. Es erinnert diese Tatsache daran, daß die *Charcot-Robin-Neumann-Leydenschen* Krystalle, die durch Absonderung oder

Zerfall der menschlichen eosinophilen Granula entstehen, wie *Liebreich* gezeigt hat, ebenfalls keine Oxone mehr enthalten.

Die Aldehydgruppe hat aber eine formgebende Kraft, wie man auch im Glase zeigen kann. Löst man Tyrosin durch Kochen in einer Glykokollösung, dann fallen beim Erkalten die Tyrosinkristalle als lange fädige Nadeln aus. Ist aber Formol zugegen, dann bilden sich Bäumchen mit rundlichen Knöpfen. Weiter kann man zum Vergleiche die Erfahrungen heranziehen, die man mit Naphtholoxydases nicht myeloischer Zellen macht.

Es seien im folgenden miteinander verglichen:

1. Das Verhalten der Bronchialepithelien und Bronchialdrüsen bei verschiedenen Säugetieren.
2. Die Eiweiß- und Schleimzellen bei Mollusken.
3. Pflanzliche Oxydasezellen bei derselben Pflanze.

Macht man Schnitte durch die Lungen von Schwein, Katze, Ziege und Schaf, so erhält man eine fast gesetzmäßige Steigerung der Oxonreaktion.

Das Schwein hat in der Lunge nur oxonhaltige Leukocyten. Die Katze besitzt oberflächliche zwischen Schleimhaut und Knorpel der Lufröhre liegende seröse Drüsen, die Naphtholperoxydases in den meisten Zellen enthalten. Auch kommen ganz vereinzelte Deckzellen mit Naphtholperoxydases vor, die Ziege besitzt tief liegende (Abb. 1) Speicheldrüsen, die in allen Zellen peroxydasehaltig sind, ein großer Teil der Epithelien gibt Peroxydasesreaktion, das Schaf endlich gibt in den Schleimdrüsen der Bronchien starke Peroxydase- und schwache Oxydasesreaktion mit Naphthol, auch die Epithelien sind in höherem Maße positiv als bei der Ziege, bei Parasitenerkrankungen der Lunge gaben alle Epithelien die Peroxydasesreaktion.

Je stärker die Drüsenreaktion, desto stärker auch die Epithelreaktion. Da nun die Bronchien direkt dem Sauerstoff der Luft ausgesetzt sind, kann der Abbau in ihnen nicht so weit gehen, wie in den abgeschlossenen Schleimdrüsen, der Einfluß des Sauerstoffes macht sich entsprechend den spezifischen Strukturen der Zellen bemerkbar.

Dieser Befund deckt sich mit der früher mitgeteilten Beobachtung, daß in der Luftröhre des Schafes da, wo Lymphknötchen durch die Schleimhaut durchbrechen, die Epithelien keine oder spärlicher Oxone enthalten. Nach dem, was über die Bildung der Lymphocyten gesagt ist, erscheint das selbstverständlich.

Bei den Weichtieren zeigen die Naphtholzellen Veränderungen, die ebenfalls zum Vergleich mit der Blutzellbildung auffordern.

Besonders sind es die großen kalkhaltigen scheibenförmigen, im Gewebe zerstreut liegenden Gebilde, die oft noch Oxone enthalten und nachweisbar in manchen Mollusken aus naphtholoxonhaltigen Granula hervorgegangen sind. Sie sind rund bei Planorbis, Limnaea, Gastrophoron

Meckelii, Ancylos, länglich bei *Helix pomatia*, spießförmig und gegliedert bei *Doris verrucosa*. Bei *Limax* und *Arion* gehen aus den oxydasehaltigen Granula der Eiweißzellen auch Bänder bei der Zersetzung hervor, bei der Teichmuschel finden sich oft konzentrische Ringe und wurstartige Formen im Kiemen.



Abb. 1.

Auch die oberflächlichen, nicht selten Oxone enthaltenden Schleimzellen von Mollusken geben Anlaß zum Vergleich, wetzsteinartige Granula (*Limax*) geben keine Oxydasereaktion, während runde oxonhaltige Granula nicht selten vorkommen. Die Kerne der schleimgebenden Zellen sind oft außerordentlich chromatinreich wie Lymphocytenkerne, andererseits verschwinden die Kerne bei den naphtholoxydasehaltigen Granula der Eiweißzellen.

Auch bei Pflanzen sind Beziehungen zwischen Autolyse und Oxydation festzustellen. In den Gefäßzellen des Keimblattes von Kürbis und Johannisbrot sind wie in den anderen Zellen zunächst große runde Kugeln vorhanden, die bei der Auflösung Naphtholoxone abspalten. Nach

Fertigstellung der Schraubentracheiden sind die Oxone nicht mehr nachweisbar, sie sind somit in einen autolytischen Zellvorgang eingeschaltet.

Es ergeben sich nunmehr für die Bildung der eosinophilen Zellen folgende Vorstellungen.

Die Stammzelle wird durch Sauerstoffmangel abgebaut, zunächst macht sich dieser Abbau im Protoplasma dadurch bemerkbar, daß Oxone auftreten. Die Oxydation im Kern ist, solange im Kerne noch Sauerstoff vorhanden ist (*Unna* betrachtete den Kern als Sauerstoffort) gesteigert, es treten zunächst nur peptische, das Kernkörperchen angreifende Systeme auf. Mit Abnahme des Sauerstoffes unterliegt auch der Kern dem tryptischen unvollkommenen Abbau, es treten die Abbaustoffe in das Protoplasma, so daß zu einem bestimmten Zeitpunkte Aminosäure, Aldehyd, Eisen, Phosphor, Chromogene vorhanden sind, die sich in kurzer Zeit zu granulären Bildungen umformen. In diesem Zeitpunkt muß sich das Plasma in Bewegung finden, denn bei vollkommenem Stillstand treten, wie man an dem künstlichen System feststellen kann, keine großen Formen auf. Durch Bindung der oxydierten ringförmigen Chromogene werden die Granula alkalifest. Es ist weiter wahrscheinlich, daß in dem Augenblicke, wo in der Zelle Aminosäure und Wasserstoffsuperoxyd vorhanden sind, Kohlensäure in Formaldehyd reduziert wird. Leitet man nämlich Kohlensäure in eine  $H_2O_2$ -haltige alkalische Aminosäurelösung, so läßt sich im Destillat Formaldehyd nachweisen. Es bestehen somit drei Gleichungen:

1. Aminosäure + Aldehyd + Eisen = Naphtholoxydase
2. Aminosäure +  $H_2O_2$  +  $CO_2$  = Aldehyd
3. Aldehyd + Aminosäure + Chromogen = Granula.

Freilich ist diese Vorstellung, der Entstehung der eosinophilen Granule, die sich auf die nachweisbaren Eigenschaften der Granula und auf Reagensglasversuche stützt, zunächst nur eine Theorie. Eine wirkliche Erkenntnis der Vorgänge wird erst kommen, wenn es gelingt, künstliche lytische tryptische Systeme herzustellen.