



Aus der medicinischen Klinik in Bonn.

Über die  
**eosinophilen Leucocyten der Schleimhaut  
des Respirationstractus.**

**Inaugural-Dissertation**

zur

**Erlangung der Doctorwürde**

bei der

**hohen medicinischen Fakultät**

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht

von

**Carl Grouven**

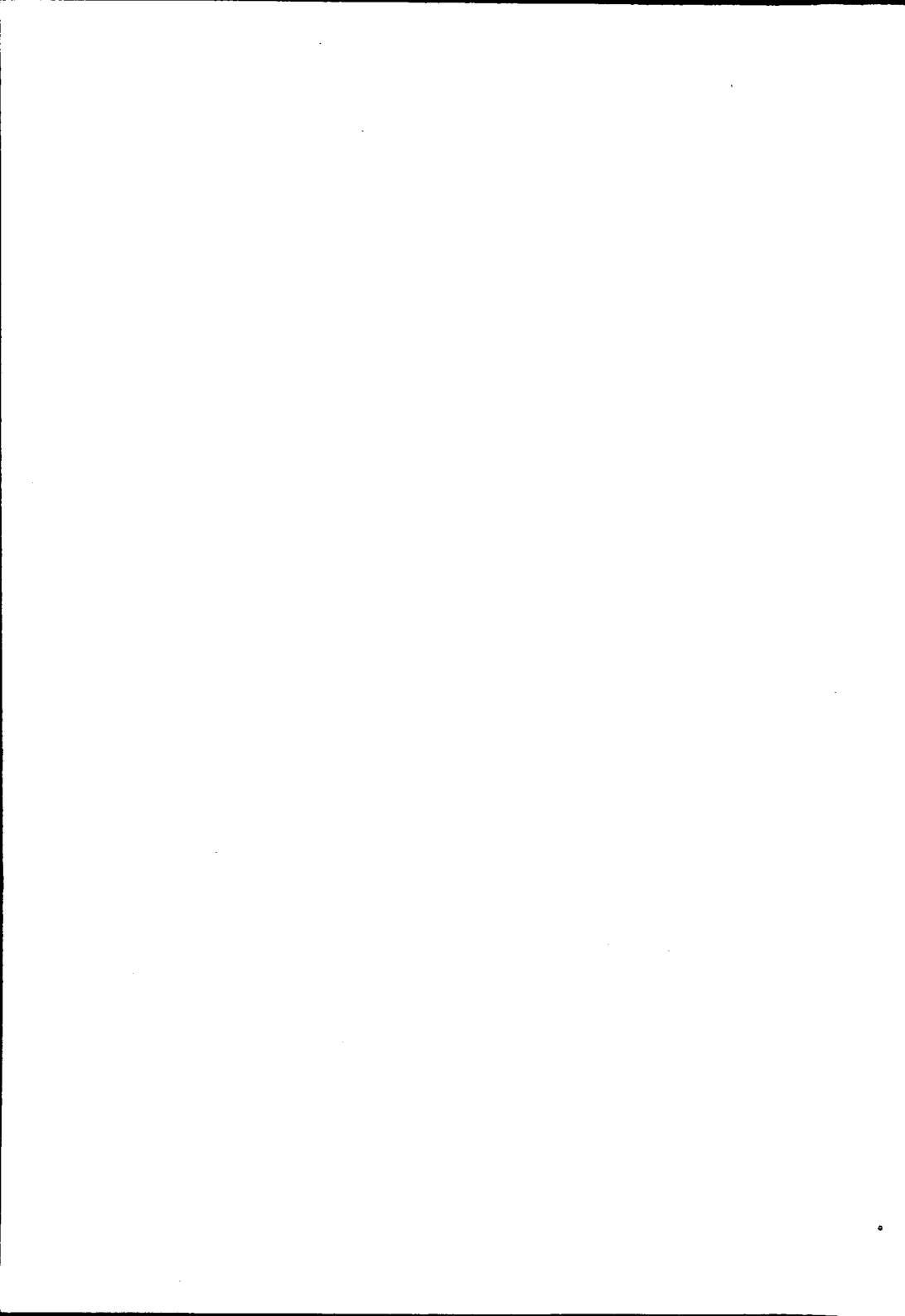
aus Düren.



**Bonn,**

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1895.



Meinen lieben Eltern.



Es ist leicht verständlich, dass sich die Untersuchung der organischen Bestandteile des Blutes zunächst denjenigen Zellen zuwandte, die sich sowohl durch ihre typische Form und numerische Prävalenz, als auch durch ihre wichtige physiologische Rolle auszeichnen — den roten Blutkörperchen.

Erst die Lehre Cohnheims von der Auswanderung der Leucocyten bei pathologischen Vorgängen und ihrer ausserordentlich starken Vermehrung bei entzündlichen Prozessen zwang die wissenschaftliche Forschung, auch diesen Elementen eine ihrer Bedeutung entsprechende Aufmerksamkeit zu schenken.

Zwar hatte schon Virchow auf Grund seiner Untersuchungen über die leukämischen Blutveränderungen für die weissen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie beansprucht, aber es fehlte noch die genauere Kenntnis ihrer normalen Funktionen, die weder Anatomie noch Physiologie zu geben vermochten. Und wenn auch Ende der sechziger Jahre Max Schultze auf die Verschiedenheit ihrer morphologischen Eigenschaften hinwies und sie dementsprechend in mehrere anatomisch verschiedene Gruppen zerlegte, so waren doch die seiner Einteilung zu Grunde liegenden Kriterien zu chematisierend, um eine durchgreifende Differenzierung zu ermöglichen.

Erst Professor Ehrlichs bahnbrechenden, farbenanalytischen Untersuchungen war es vorbehalten, in dem verschiedenen tinktoriellen Verhalten der Leuco-

cyten ein Einteilungsprinzip zu finden, welches zwar morphologisch Verschiedenes zusammenfasste und äusserlich Gleichartiges trennte, aber eine rationellere Klassifizierung der weissen Blutkörperchen möglich machte.

Der Grundgedanke der eben erwähnten Ehrlichschen Farbenanalyse ist im Wesentlichen folgender:

Die grosse Klasse der Theerfarben zerfällt in zwei Hauptgruppen, von denen die eine, die der basischen Anilinfarben, durch den Zusammentritt einer Farbbase mit einer indifferenten Säure entstanden ist, während in der anderen, der der sauren Farbstoffe, als färbendes Prinzip eine Säure fungiert. Als Repräsentanten der ersten Gruppe nenne ich das Fuchsin und seine Derivate, als Beispiel der letzteren das pikrinsaure Ammon. Als zwischen beiden Gruppen stehend ist eine dritte zu betrachten, die wie das pikrinsaure Rosanilin durch das Zusammentreten einer Farbbase mit einer Farbsäure entstehen, — nach Ehrlich die Gruppe der neutralen Farbstoffe.

Ehrlich fand nun, dass sich in dem Protoplasma der weissen Blutkörperchen eigenartige bald feinere, bald gröbere Körnungen nachweisen lassen, welche durch ihr verschiedenes Verhalten gewissen Farben- bzw. Farbstoffgruppen gegenüber ausgezeichnet sind und sich auch in ihren sonstigen Verhältnissen scharf von den gewöhnlichen Eiweissstoffen der Zelle unterscheiden. Ausserdem wies er nach, dass diese Körnungen nur ganz bestimmten Zellelementen zukommen und dieselben etwa in der Weise charakterisieren, wie das Pigment die Pigmentzellen und das Glycogen die Knorpelzellen.

Dass aber das verschiedene Verhalten der einzelnen Körnungen zu den Farbstoffen, welches Ehrlich durch einen der Doppelsalzbildung analogen Prozess erklärt, wirklich einem prinzipiell differenten

chemischen Verhalten entsprach, ergab sich daraus, dass die Körner auch in ihrem Verhalten gegen Lösungsmittel (Wasser, Säuren, Alkohol, Glycerin) in ihrer Grösse, Form und Lichtbrechung, in ihrer Beeinflussung durch höhere Temperaturen und schliesslich in ihrer Verteilung im Zelleibe konstante Differenzen erkennen liessen.

Diese Körnungen nun, die Ehrlich als das Produkt einer sekretorischen Zellthätigkeit ansah, unterschied er nach ihrer Tinktionsfähigkeit durch die verschiedenen Farbstoffgruppen in fünf Klassen, die er in Ermangelung einer besseren Nomenclatur als  $\alpha$ ,  $\beta$  —  $\epsilon$  - Granulationen bezeichnete.

Vorliegende Arbeit hat sich vorzüglich mit derjenigen Form der Leucocyten zu beschäftigen, deren Körnung nach Ehrlich zu den  $\alpha$ -Granulationen zu rechnen ist, die also durch saure Farbstoffe am leichtesten tingibel ist. Nach dem Eosin, einem Repräsentanten der sauren Farbstoffgruppe, werden dieselben auch als eosinophile Leucocyten bezeichnet.

Betreffs der Form und der Grösse der eosinophilen Körnung hatte Ehrlich angegeben, dass sie in der Mehrzahl der Fälle eine rein sphärische Gestalt habe, und dass ihre Grösse bei verschiedenen Tieren von gröberen Kugeln bis zu ganz feinen wechseln. Nach Untersuchungen, die Ehrlich später in Gemeinschaft mit Schwarze anstellte, bestätigte sich diese Angabe indessen nicht ganz, indem sich die feine Form als einer anderen, nämlich der  $\beta$ -Granulation zugehörig entpuppte. Ausserdem fanden sich nach Schwarze ausser der Kugelform noch zwei andere Formen, nämlich eine ovoide und eine stäbchenförmige.

Die ovoide Form kommt ganz vereinzelt in Zellen vor, in denen sich ausserdem zahlreiche, meist gleich grosse Kugelungen finden, welche sie an Grösse übertrifft.

Die Stäbchenform kann mit Kugelungen in derselben Zelle auftreten, kann aber auch, namentlich bei gewissen Zellen, den alleinigen Inhalt der eosinophilen Zellen bilden.

An ungefärbten Präparaten zeigt die eosinophile Körnung eine gelbe Färbung und starkes Lichtbrechungsvermögen.

## **I. Vorkommen der eosinophilen Leucocyten.**

Was zunächst das Vorkommen der eosinophilen Zellen anbetrifft, so ist dasselbe nicht auf bestimmte Tierklassen beschränkt, sondern lässt sich bei der grossen Reihe der Wirbeltiere nachweisen.

Ehrlich fand sie beim Frosch, sowohl im Blut als in den blutbereitenden Organen, Schwarze beim Triton und Emys europaea. Letzterer konstatierte dieselben ferner in nennenswerter Anzahl im Blut und in der Milz der Taube, im Knochenmark des Kaninchens, des Meerschweinchens, des Hundes und des Kalbes, im Blute des Pferdes, beim Embryo des Kaninchens und des Menschen.

Schon nach den ersten Beobachtungen Ehrlichs findet sich die eosinophile Körnung konstant, wenn auch nur in geringer Menge im normalen Menschenblut, eine Thatsache, die von Schwarze bestätigt wurde.

Anmerkung. Was die Zahl der eosinophilen Zellen im normalen Menschenblute betrifft, so nimmt Ehrlich an, dass der Procentgehalt des Blutes zwischen 2—4—10 % schwanke, Zahlen, die jedoch nach Ansicht Gabritschewskys als zu hoch gegriffen zu betrachten sind. Letzterer fand bei gesunden Individuen nie mehr als 1—3 %. Diese Angabe dürfte auch wohl den späteren Untersuchungen entsprechend als die richtige angesehen werden.

Interessanter noch als diese Thatsache war das

Ergebnis der späteren Forschungen auf diesem Gebiete, die ein vermehrtes Auftreten der eosinophilen Zellen bei verschiedenen Krankheiten konstatierten.

Eine nennenswerte Vermehrung der eosinophilen Leucocyten im Blute auf pathologischer Basis wurde zuerst von Ehrlich festgestellt und zwar bei Leukämie.

Dieses Ergebnis fand Schwarze in sechs Fällen von Leukämie, die er untersuchte, bestätigt, während er sowohl bei acuten (z. B. nach Febris recurrens), als auch chronischen (posthaemorrhagischen) Leucocytosen die Zahl der eosinophilen Zellen nicht vermehrt fand.

Ein gleiches Resultat hatten die Blutuntersuchungen Gabritschewskys und Anderer. Schwarze hatte also Recht, indem er sagte, dass die Auffindung der eosinophilen Zellen als eine dankenswerte Bereicherung für unsere Diagnostik anzuerkennen sei, wenn man bedenke, dass die bisher übliche Blutuntersuchung uns in vielen Fällen in der Entscheidung der Frage, ob eine hochgradige Leucocytose oder Leukaemie vorliege, vollständig im Stiche liesse, besonders, da die Anfangsstufen der Leukaemie unserer Diagnostik fast ganz unzugänglich seien.

War hiermit also schon ein bedeutsames Resultat erzielt, so musste dieser Erfolg zu weiteren Forschungen auf dem eingeschlagenen Wege ermutigen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung asthmatischer Sputa waren nun F. Müller Leucocyten aufgefallen, die mit eigentümlichen, fettglänzenden, runden Körnchen dicht angefüllt waren. Diese Körnchen schienen ihm eine grosse Ähnlichkeit mit gewissen Formen von Leucocyten zu besitzen, die von Mosler, Neumann und Anderen im Blute Leukaemischer aufgefunden und beschrieben worden waren,

Nachdem nun Ehrlich die eosinophile Natur dieser glänzenden Körnungen im leukaemischen Blute nachgewiesen hatte, drängte sich F. Müller die Vermutung auf, dass auch jene von ihm im Sputum von Asthmatikern aufgefundenen Granulationen eosinophil seien und diese Vermuthung bestätigte sich bei Anwendung der Ehrlich'schen Farbenanalyse. Während die Körnungen im Gegensatz zu den Mikroorganismen basische Farbstoffe nicht aufnahmen, färbten sie sich mit Eosin leicht und intensiv.

Die Forschungen Müllers wurden auf dessen Anregung hin von seinem Schüler Gollasch fortgesetzt, der dabei zu folgenden Resultaten gelangte.

Bei der Untersuchung der glasig zähen, weissen Partikelchen des asthmatischen Sputums in ungefärbtem Zustande fand er bei starken Vergrösserungen ausser wenig epithelioiden Zellen und Leucocyten, die keine Granulation zeigten, in überwiegend grosser Menge farblose Zellen mit zwei rundlichen Kernen und einer massenhaften, ebenmässigen, fettglänzenden Granulation. Diese Granulation fand sich auch frei zwischen den zelligen Elementen liegend vor.

Die granulierten Zellen zeichneten sich durch die verschiedenartigsten Formen aus, indem weder die Kerne, noch die Granula eine konstante Lagerung zeigten. So fanden sich lang gezogene Gebilde mit einem Kern in der Mitte, um den sich die Granulation nach zwei entgegengesetzten Richtungen hin, spitz zulaufend anordnete; anderseits solche mit wetzsteinförmig ausgezogenem Kern, den die Granulation ringsum wie ein Perlenbesatz umgab, und endlich solche, wo bald die Substanz des Kerns, bald die Körnung allein im mikroskopischen Bilde zu dominieren schien, Verschiedenheiten, die Gollasch durch mechanische Zerrung seitens der zähen, schleimigen Grundsubstanz des Sputums erklärt, indem grade die eosinophilen

Leucocyten gegen mechanische Einwirkung sehr empfindlich seien.

Da nun die genannten Körnchen im asthmatischen Sputum eine gewisse Ähnlichkeit mit Fettkörnchen darboten und auch schon von verschiedenen Untersuchern für Fett gehalten worden waren, so untersuchte sie Gollasch auch nach dieser Richtung sowohl mit Alkohol und Äther als auch mit Osmiumsäure, wobei sich mit Bestimmtheit ergab, dass dieselben nicht aus Fett bestanden.

Dagegen ergab die Untersuchung nach der Ehrlichschen Tinktionsmethode, dass dieselben zweifellos mit Ehrlichs eosinophilen Granulationen identisch waren.

Die Untersuchung von Sputis bei zwölf Asthmatikern führte ihn zu dem Resultate, dass die spezifisch asthmatischen Parteen, die während der Anfälle und nach Ablauf derselben expektoriert wurden, fast ausschliesslich aus solchen eosinophilen Leucocyten bestanden.

Ausser im asthmatischen Sputum fand Gollasch die eosinophilen Granulationen auch noch im bronchitischen Sputum, und zwar sowohl in dem der acuten Bronchitis, als auch in den sagoartigen glasigen Partikelchen der einfachen chronischen Bronchitis. Dagegen waren dieselben nicht nachzuweisen im Sputum der Phthisis pulmonum und der Bronchitis foetida.

Auch im Nasenschleim wies Gollasch dieselben nach, vereinzelt nur fand er sie im Eiter der frischen Gonorrhoe.

Eine weitere Bestätigung fanden diese Resultate durch Finks Untersuchungen des Eiters und Sputums.

Nach dem Vorgange Ehrlichs unterscheidet Fink unter den Leucocyten folgende Formen:

- 1) Kleine Rundzellen von der Grösse der roten

Blutkörperchen, welche einen relativ grossen, stark tingiblen Kern und einen schmalen Protoplasmasaum zeigen, — die nach dem Ort ihrer Genese sogenannten Lymphocyten,

2) Zellen, deren Durchmesser dreimal so gross ist als der der roten Blutkörperchen, deren einziger grosser, runder oder ovoider Kern ein nur schwaches Tinktionsvermögen besitzt, und die einen ziemlich breiten, nicht granulierten Protoplasmasaum aufweisen, — von Ehrlich als grosse mononucleäre Zellen bezeichnet,

3) Polynucleäre Leucocyten, die, den grossen mononucleären an Grösse nachstehend, doch noch beträchtlich grösser als die roten Blutkörperchen sind. Sie besitzen 2—3 mehr rundliche, von einander isolierte Kerne oder auch nur einen, dann aber eigenartig geformten Kern, der ein grosses Tinktionsvermögen durch Anilinfarben besitzt,

4) Übergangsformen zwischen den beiden letztgenannten Typen, welche zwar noch mononucleär sind, deren Kern jedoch eine Umgestaltung zur polymorphen Form zeigt.

Ausserdem fand Fink, namentlich im Eiter noch epithelioide Rundzellen, die den polynucleären Leucocyten ähnlich, sich von diesen hauptsächlich durch das Nichtvorhandensein der neutrophilen Granulation unterscheiden.

Die granulierten Leucocyten teilt er nach Ehrlich ein in eosinophile, basophile oder Mastzellen und neutrophile und kennzeichnet die eosinophilen Leucocyten als solche, die durch ziemlich grobe, fettglänzende Protoplasma-Granulationen charakterisiert sind, welche die Eigenschaft haben, sich mit sauren Farbstoffen intensiv zu färben.

Hauptsächlich mit Hilfe der Farbenanalyse gelang es nun Fink, sowohl im Eiter wie im Sputum

eosinophile Granulationen nachzuweisen. Er erkannte dieselben an ihrer beträchtlichen Grösse, ihrer kugeligen Form, ihrer starken Affinität zu Eosin und Säurefuchsin, an ihrer Löslichkeit in Wasser und ihrer Unlöslichkeit in Alkohol, während die gleichzeitig zahlreich vorhandenen neutrophilen Granulationen sich durch ihre Kleinheit, ihre Tinktionsfähigkeit in neutralen Farbstoffen und ihre Löslichkeit in Alkohol von denselben aufs deutlichste unterschieden.

Seine Untersuchungen nahm er an Trockenpräparaten vor, welche er mehrere Stunden lufttrocken werden liess und alsdann 1—2 Stunden auf der Ehrlichschen Platte auf 100° C. erwärmte, um sie endlich nach den verschiedenen Färbemethoden zu behandeln.

In dem von ihm untersuchten Eiter nun konnte Fink nur im gonorrhöischen Sekret mit Sicherheit eosinophile Zellen nachweisen, während der tuberkulöse Eiter dieser Granulation überhaupt entbehrte, ein Resultat, welches durch das entsprechende Nichtvorhandensein derselben im phthisischen Sputum unterstützt wurde.

Bei seinen Sputumuntersuchungen stiess Fink insofern auf Schwierigkeiten, als er fand, dass die verschiedenen Bestandteile des Sputums eine gewisse Cohäsion und Attraktion zu einander zu besitzen schienen. So fand er in verschiedenen Präparaten desselben Sputums in dem einen fast nur Epithelzellen, in dem anderen neutrophile, in dem dritten fast nur eosinophile Granulationen, ein Umstand, der insbesondere eine genaue Zählung der einzelnen Elemente unmöglich machte.

Im normalen Speichel fand Fink keine eosinophilen Granulationen, jedoch hält er die Möglichkeit ihres Vorkommens in demselben nicht für ausgeschlossen.



Interessant ist das Ergebnis seiner überaus eingehenden Untersuchungen des Sputums bei den verschiedensten Erkrankungen der Lungen.

In tuberculösem Sputum fand er in einer grossen Reihe von ihm untersuchter Fälle keine eosinophilen Zellen, und wenn auch ein einziges, zudem nicht von ihm selbst angefertigtes Präparat zweifellos solche Elemente enthielt, so muss doch das Nichtvorhandensein derselben im tuberkulösen Sputum als Regel angesehen werden.

Ein positiveres Ergebnis hatte er bei der Untersuchung bronchitischer Sputa. Stark vermehrt fand er hier die eosinophilen Zellen in allen den Fällen leichter Entzündung, in denen das Sputum eine rein schleimige Beschaffenheit zeigte, während mit zunehmender Eiterbeimengung die Zahl derselben abnahm.

Insbesondere enthielten die glasigen, sagoartigen Partien des Auswurfs und die gelblichen Fäden, welche sich hin und wieder darin finden, fast ausschliesslich die eosinophilen Elemente, ein Befund, welchen das an diesen Bestandteilen besonders reiche asthmatische Sputum durchaus bestätigte.

Denn in fünf von ihm untersuchten asthmatischen Sputen fand Fink konstant eine kolossale Vermehrung der eosinophilen Zellen (bis zu 65 % aller Leucocyten), so dass er eine Verwertung dieses Umstandes zu diagnostischen Zwecken nicht für ausgeschlossen hält.

Die auffallende Vermehrung der eosinophilen Zellen im asthmatischen Sputum veranlasste Fink, auch das Blut von Asthmatikern einer Untersuchung zu unterziehen. Das Ergebnis derselben war, dass er auch hier den Gehalt an eosinophilen Zellen vermehrt fand, und zwar bis zu 14,67 %, während er im normalen Blute nur einen Procentgehalt von 1—2 konstatieren konnte.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Gabritschewsky, der sich, angeregt durch die Untersuchungen F. Müllers, Gollaschs und Finks, mit der Untersuchung der verschiedenen Erkrankungen der Lungen nach dieser Richtung hin beschäftigte.

Schon im ersten Fall von Asthma bronchiale, den er zu untersuchen Gelegenheit hatte, konnte er im Blute der Kranken eine Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen. Das Sputum enthielt auch in diesem Falle an zelligen Elementen fast ausschliesslich eosinophile Zellen, während die Zahl derselben im Blute 10,81 % betrug.

Ebenso fand er in zwei weiteren Fällen von Asthma bronchiale, dass das Sputum fast ausschliesslich aus eosinophilen Zellen bestand, und auch der Procentgehalt derselben im Blute war auf 24,4 bzw. 16,7 % vermehrt, so dass die relative Menge derselben in diesen drei Fällen erheblich grösser war als selbst bei Leukaemie.

In anderen Fällen dagegen, wo die asthmatischen Erscheinungen nicht von einem primären Asthma bronchiale abhingen, sondern durch verschiedene anatomische Erkrankungen der Lungen oder des Herzens bedingt waren, konnte er keine Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen.

So fand er in einem derartigen Falle bei einer Frau, die äusserst starke asthmatische Anfälle bekam, nur 2 % eosinophile Zellen im Blute, und das Sputum wies ebenfalls nur eine geringe Menge solcher Elemente auf.

Die Frage nun, welche Rolle die eosinophilen Zellen bei Asthma bronchiale spielen, ob sie bei Asthmatikern beständig zahlreich im Blute sind, oder ob ihre Vermehrung nur zur Zeit des asthmatischen Anfalles stattfindet, konnte Gabritschewsky durch seine Untersuchungen nicht entscheiden. Jeden-

falls aber konnte er wohl mit Recht annehmen, dass diese Vermehrung der eosinophilen Leucocyten im Blute sowohl wie im Sputum der Asthmatiker nicht als eine zufällige Erscheinung zu betrachten, sondern im Wesen der Krankheit begründet sei. Nach Ansicht G a b r i t s c h e w s k y s spielt nämlich die Veränderung des Blutes eine nicht unwesentliche Rolle in der Entstehung des Asthma bronchiale.

Zur Stütze dieser Ansicht führt er folgendes an: Das Blut der Asthmatiker charakterisiert sich nicht nur durch eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen, sondern auch, wenigstens in einigen Fällen, durch eine besondere, wie es scheint, krankhafte Veränderung der mehrkernigen neutrophilen Leucocyten, indem die Kerne durch eine Zerbröckelung und ungleiches Tinktionsvermögen sich auszeichnen. Vielleicht, sagt er, erklärt uns diese Thatsache, dass das Sputum bei Asthma bronchiale fast ausschliesslich aus eosinophilen Zellen besteht, denn die erkrankten, mehrkernigen, neutrophilen Leucocyten haben zugleich auch ihre Fähigkeit, Bewegungen auszuführen und also auszuwandern, teilweise eingebüsst oder vielleicht ganz verloren.

Die Richtigkeit oder besser ausgedrückt Wahrscheinlichkeit dieser Anschauung will ich vorläufig dahingestellt sein lassen.

Eine weitere Bestätigung fanden die Beobachtungen über das reichliche Vorkommen der eosinophilen Zellen im asthmatischen Sputum durch Leyden, Weiss und Schmidt.

Bei anderen Erkrankungen der Athmungsorgane (Tuberculose, Pneumonie) fand Leyden keine oder nur ganz wenige eosinophile Zellen. Nur in einem Falle von acutem Schnupfen fand er in dem ausgeschobenen Schleim zahlreiche eosinophile Zellen, ohne

dass eine pathologische Neubildung der Nasenschleimhaut vorhanden war.

In derartigen Gebilden, den sogenannten Schleimpolypen der Nase wies Schmidt sie in massenhafter Anzahl nach, und zwar auch in solchen, bei welchen jede Complication entzündlicher Erscheinungen der Luftwege fehlte.

Ebenso fand Schmidt in mehreren Fällen von Asthma in dem hyperglasierten Gewebe der Nasenschleimhaut eine grosse Menge von eosinophilen Zellen, während er bei anderen Erkrankungen der Nasenschleimhaut eosinophile Zellen nur ausnahmsweise antreffen konnte.

Bei seinen Sputum-Untersuchungen benutzte Schmidt statt der bis dahin gebräuchlichen Deckglastrockenpräparate Schnittpräparate; jedoch auch diese Methode konnte nur die bisherigen Ergebnisse bestätigen, ohne etwas Neues hinzuzufügen. Das Vorhandensein von eosinophilen Zellen im Nasenschleim bei Asthma wurde auch von Seifert konstatiert.

Ich erwähne vorläufig noch, dass Neusser, Canon und Mandybur ausser bei den bisher angeführten Krankheiten das vermehrte Auftreten von eosinophilen Zellen bei einer Reihe anderer Erkrankungen, speziell der Haut, feststellten, um hierauf und auf die von jenen Autoren daraus gezogenen Folgerungen später eingehender zurückzukommen.

## II. Bedeutung und Entstehung der eosinophilen Zellen.

Ich komme nunmehr zu der Frage nach der Bedeutung und Entstehung der eosinophilen Zellen resp. zu den hierüber aufgestellten Hypothesen.

Was die Granulationen überhaupt anbetrifft, so

meint Ehrlich, sie seien im Innern der sie führenden Zellen entstanden und als Produkt einer spezifischen Zellthätigkeit anzusehen. Nach einer anderen Ansicht sind die Granulationen ursprünglich freie Elemente, welche erst später von den Zellen aufgenommen werden. Altmann legt ihnen eine sehr weitgehende Bedeutung bei, indem er sie als Ozonophoren auffasst, welche durch Sauerstoffübertragung sowohl Reduktion wie Oxydation auszuführen und auf diese Weise die Spaltungen und Synthesen des Körpers zu erwirken im stande sind, ohne dabei selbst ihre Individualität einzubüssen.

So schön diese Erklärungen nun auch klingen mögen, so kann sich ihr Wert doch nicht über den einer absolut unbewiesenen Hypothese erheben, solange nicht positive Ergebnisse zu ihren Gunsten sprechen.

Der natürlichste Weg der Frage nach dem Wesen und der Bedeutung der Granulationen näher zu treten, war der, zunächst den Ort ihrer Genese kennen zu lernen.

Was nun die eosinophilen Granulationen, mit denen sich die vorliegende Arbeit hauptsächlich befassen soll, anbetrifft, so ist nach Ehrlich und Einhorn beim Säugetier die alleinige Bildungsstätte das Knochenmark, bei Vögeln nimmt auch die Milz an deren Bildung Anteil (Ehrlich), beim Frosch leitet sie Ehrlich zum teil von einer progressiven Metamorphose der fixen, glatten Bindegewebszellen ab.

Nach Denys, der die Blutbildung bei Vögeln untersuchte, entstehen die eosinophilen Zellen auch bei Vögeln nur im Knochenmark.

Der Grund, welcher Ehrlich zu seiner Anschauung gelangen lässt, ist die erstaunliche Menge der eosinophilen Zellen im Knochenmark. Von einer mitotischen Zellteilung der eosinophilen Zellen, wie sie später von H. F. Müller beobachtet wurde, er-

wähnt Ehrlich nichts. Er lässt sie durch eine progressive Metamorphose, durch eine Art Reifung aus den neutrophilen Leucocyten entstehen.

Diese Ansicht Ehrlichs, dass das Knochenmark und zwar nur dieses beim Menschen die Bildungsstätte der eosinophilen Zellen sei, wurde bestritten von H. F. Müller und Rieder, welche darauf hingen, dass diejenigen Formen der eosinophilen Zellen, welche im Knochenmark gefunden werden, sich durch ihre Grösse, ihre Kernfigur und die Äusserung ihrer amöboiden Bewegungen mit Leichtigkeit von den eosinophilen Zellen des normalen circulierenden Blutes unterscheiden liessen.

Anmerkung: Spätere Untersuchungen von Weiss konnten diese Unterschiede nicht konstatieren.

Aber selbst angenommen, sagen sie, dass die eosinophilen Zellen des Blutes durch Teilung aus denen des Knochenmarks entstehen könnten, so sei doch bei der geringen Menge dieser Zellen im Blute und ihrer ungeheuren Zahl im Knochenmark von vornherein gar nicht anzunehmen, dass alle diese Zellen zur Beschickung des Blutes gebildet würden, es sei vielmehr viel wahrscheinlicher, dass dieselben im Knochenmark abgelagert würden, um einem noch unbekannten Zwecke zu dienen.

Müller und Rieder sind demnach der Ansicht, dass die Entwicklung der eosinophilen Zellen des normalen Blutes mit grösster Wahrscheinlichkeit auf im strömenden Blut sich abspielende Vorgänge der Reifung der fein granulierten Zellen bezogen werden müsse.

Gegen die Ehrlichsche Auffassung, dass nur das Knochenmark die Bildungsstätte der eosinophilen Zellen sei, wendet sich unter Anderen auch Weiss, indem er einen Fall von kolossaler Vermehrung der eosinophilen Zellen bei einem primären Lymphosarkom

der Milz anführt, bei dem das Knochenmark Veränderungen zeigte, wie man sie sonst nur bei Leukämie zu finden pflegt. Gleichzeitig beschreibt er einen Fall von Magencarcinom mit Markveränderungen, bei dem sich keine Vermehrung der eosinophilen Zellen fand.

Unzweifelhaft, folgert er hieraus, giebt es Milzaffektionen, bei denen eine Vermehrung der im Blute circulierenden eosinophilen Zellen vor sich geht. Die Richtigkeit der Ehrlich'schen Ansicht vorausgesetzt, liesse sich dies nur so erklären, dass die anatomische Degeneration des Milzparenchyms samt der damit verbundenen Störung ihrer physiologischen Funktion eine vicariierende Beeinflussung auf die Vorgänge innerhalb des Knochenmarks ausübt, indem daselbst die seit Cohnheim bekannte Metamorphose des alten Fettmarks in neugebildetes rotes Knochenmark sich vollzieht. Allerdings wäre eine derartige Erklärung solange noch als gezwungen anzusehen, als nicht die Prämisse aller dieser Forderungen, dass nämlich wirklich das Knochenmark allein die Ursprungsstätte der eosinophilen Zellen sei, durch unzweifelhafte Beweise sichergestellt erschiene.

Was nun das massenhafte Vorkommen der eosinophilen Zellen im asthmatischen Sputum anbetrifft, so nahm Gabritschewsky an, dass auch diese aus dem Blute stammten, was er, wie ich schon vorher ausgeführt, durch ein Erlöschen der amöboiden Beweglichkeit der erkrankten mehrkernigen neutrophilen Leucocyten erklärt.

Zu einem ganz anderen Resultat gelangte Neusser.

Die auffallenden Ergebnisse der Blutuntersuchung bei Leukaemie und ein von Gollasch veröffentlichter Fall konstanter Vermehrung der eosinophilen Zellen bei Lymphodermia perniciosa brachten Neusser zu der Vermutung, dass auch die Haut an der Bildung

resp. Aufnahme der eosinophilen Zellen einen wesentlichen Anteil nehme, und in der That ergab die Untersuchung eines exstirpierten Hautstückchens in einem solchen Falle das Vorhandensein eosinophiler Elemente.

Dieser Befund gab den Anstoss zu einer weiteren Reihe von Untersuchungen. Es wurde von Neusser bei verschiedenen Affektionen der Haut nach dem Vorhandensein der eosinophilen Zellen im Blute und in den pathologischen Neubildungen der Haut gefahndet. So fand sich in einem Falle von chronischem Eczem im Bläscheninhalt und im Blut eine Vermehrung der eosinophilen Leucocyten, die nach Ablauf der Krankheit wieder verschwand. Ebenso fanden sich die eosinophilen Zellen vermehrt bei einer Anzahl Fälle von Pemphigus und zwar im Blute sowohl wie im Blaseninhalt. Dagegen war der Blaseninhalt bei Verbrennungen und nach Applikation eines Vesikans bei einem Pemphiguskranken frei von diesen Elementen. Aus diesen Ergebnissen zieht Neusser den Schluss, dass die in den Pemphigusblasen gefundenen eosinophilen Zellen nicht aus dem Blute ausgewandert sein könnten, sondern dass sie mit der Lokalaffectio der Haut in innigem Zusammenhang ständen.

Die Möglichkeit, dass die eosinophilen Zellen aus dem Knochenmark stammten, glaubt Neusser ausschliessen zu können, nachdem er Gelegenheit gehabt hatte, das Knochenmark eines Pemphiguskranken zu untersuchen, wobei sich dasselbe als vollkommen intakt erwies, obwohl intra vitam eine hochgradige Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute bestanden hatte.

Somit nahm Neusser an, dass die eosinophilen Zellen bei Pemphigus sowohl, wie bei Lymphodermia perniciosa in der Haut selbst entstehen.

Ausserdem fand Neusser eine konstante Ver-

mehrung der eosinophilen Zellen im Blute bei Pellagra und zwar auch in solchen Fällen, bei denen die sonst häufige Begleiterscheinung der Pellagra — Anämie — nicht vorhanden war.

Sodann wies Neusser noch eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute nach epileptischen und urämischen Anfällen, bei Puerperalmanie, bei Tetanus und Hemicranie nach.

Diese Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute bei Pemphigus, Epilepsie und Hemicranie, Krankheiten, die nach Neusser auf eine Erkrankung des Sympathicus bezogen werden müssen, sowie bei Pellagra, wo er eine solche Ursache als wahrscheinlich ansieht, brachten Neusser zu der Vermutung, dass die eosinophilen Zellen ein durch Reizung des Sympathicus zustande gekommenes Sekretionsprodukt seien.

In gleichem Sinne sucht Neusser die Vermehrung der eosinophilen Zellen bei Asthma nervosum, Bronchialkatarrh, Pneumonie, Influenza und anderen Krankheiten auf eine Sekretionsneurose in der Bahn des Bronchien- und Lungensympathicus zurückzuführen.

Ebenso wie Neusser fand auch Canon die Zahl der eosinophilen Zellen bei einer Anzahl von chronischen Hautkrankheiten im Blute vermehrt, besonders in schweren Fällen oft in hohem Masse, und zwar schien ihm weniger die Art der Hauterkrankung oder die lokale Intensität derselben, als die Ausdehnung des Krankheitsprozesses von Einfluss zu sein.

Anschliessend an die Ausführungen Neussers veröffentlichte auch Mandybur die Ergebnisse seiner Sputumuntersuchungen.

Betreffs des Ursprungs der eosinophilen Zellen, die auch er speciell im asthmatischen Sputum stark vermehrt fand, hält auch er die Vermutung Neussers für wahrscheinlich, dass der Sympathicus es ist, welcher die Produktion der eosinophilen Zellen vermittelt

Da der Sympathicus, sagt er, auch das haematopoeitische System des Knochenmarks beeinflusst, so wäre es möglich, dass mit der Reizung seiner peripheren Endigungen in der Bronchialschleimhaut auch eine Reizung seines Endapparates im Knochenmark und in andern Bildungsstätten der eosinophilen Zellen stattfindet. Dadurch kann es, falls die Produkte der Zellproliferation keine Abfuhr nach Aussen finden, zu einer Anhäufung derselben im Blute kommen. Die Persistenz dieser Anhäufung nach den Asthmaparoxysmen resp. in den anfallsfreien Intervallen dürfte demnach einem hohen Grad der andauernden Reizung mehrerer Sympathikusgebiete entsprechen. Dies ist am ehesten bei Stoffwechselerkrankungen zu erwarten, bei welchen die überall circulierenden toxischen Produkte des Stoffwechsels bald diese, bald jene Sympathicusbezirke je nach deren Vulnerabilität zum Angriffspunkte wählen.

In ähnlicher Weise ist Mandybur geneigt, das Auftreten der eosinophilen Zellen bei Pneumonie nach der Krise (sowie im späteren Stadium der Influenza) dadurch zu erklären, dass während der Pneumonie der Sympathicus gelähmt sei. Er hält sie dementprechend bei den letztgenannten Krankheiten für ein physiologisches Produkt, als Zeichen der definitiven Heilung, als Rückkehr zur normalen Drüsensekretion der Bronchialschleimhaut, gleichsam als Siegesäusserung der *vis mediatrix naturae* nach überstandnem Kampfe.

Ich habe geglaubt, diese von Neusser und Mandybur verfochtene Ansicht so ausführlich wiedergeben zu sollen, um zu zeigen, wie verführerisch es ist und wie leicht es gelingt, auf einer vollständig unbewiesenen Hypothese als Grundlage ein ganzes Gebäude neuer Hypothesen zu errichten, die trotz der zwingenden Logik, mit der die eine aus der andern ge-

folgert wird, deshalb wertlos sind, weil die erste Prämisse eben nur eine Vermutung ist. Und dass die von Neusser und Mandybur angenommenen Funktionen des Sympathicus als unbewiesene Vermutungen gelten müssen, glaube ich wohl mit Recht behaupten zu dürfen.

Die Frage nach der Bildungsstätte der eosinophilen Zellen wurde sodann von Leyden wieder aufgenommen und er gelangte wenigstens insofern zu einer ähnlichen Schlussfolgerung wie Neusser und Mandybur als auch er bei Asthma eine lokale Bildung der eosinophilen Zellen für wahrscheinlich hält. Man könnte, sagt er, der Ansicht sein, dass gelegentlich eine der eosinophilen Zellen auf den Schleim der Nase und Bronchien namentlich beim Asthma übergeht. Indessen die sehr grosse Anzahl dieser Zellen lässt doch nicht ohne Weiteres einen solchen Schluss zu.

Ausserdem fand Leyden nicht in allen Fällen von Asthma bronchiale die Zahl der eosinophilen Zellen im Blute vermehrt.

Immerhin, sagt Leyden, wird es sehr schwer sein, die Produktion einer so grossen Anzahl von eosinophilen Zellen im asthmatischen Sputum, das sehr reichlich sein kann, und in den chronischen Fällen lange andauert, nur vom Blute herzuleiten.

Ausserdem glaubt Leyden einen Zusammenhang zwischen den eosinophilen Zellen und den von ihm entdeckten Asthmakrystallen bestimmt annehmen zu müssen, und zwar deshalb, weil, soweit hierüber Untersuchungen vorliegen, beide Gebilde fast immer zusammen gefunden wurden.

Schon F. Müller hatte auf dieses gleichzeitige Vorkommen hingewiesen, das, wie er glaubt, den Gedanken an einen Zusammenhang zwischen beiden Gebilden nahelegt.

Auch Gollasch bestätigte das gleichzeitige Vor-

handensein dieser Elemente im asthmatischen Sputum. Ausserdem waren dieselben Krystalle, wie sie Leyden im asthmatischen Sputum beschrieben hatte, von Charcot und Robin in der Milz und im Blute Leukämischer, von Neumann im Knochenmark aufgefunden worden, also an denselben Stellen, an welchen später eine starke Vermehrung der eosinophilen Zellen konstatiert wurde. Bizzozero fand sie auch bei Bronchitis und bisweilen im Nasenschleim.

Die Krystalle, führt Leyden aus, bilden sich im Knochenmark, im Milzsaft, namentlich bilden sie sich ausserordentlich schnell und reichlich aus dem leukämischen Blute, und zwar immer an den Stellen, wo die weissen Blutkörperchen zusammenhaften, nicht zwischen den roten. Und so meint er, ist auch das gleichzeitige Vorkommen von Krystallen und eosinophilen Zellen bei Asthmatikern auffällig und bemerkenswert. Auffallend ist auch die Beobachtung Leydens, dass die Krystalle und die eosinophilen Zellen ziemlich gleichzeitig auftraten und zum Teil wieder verschwanden, nachdem der asthmatische Anfall sich gelöst hatte.

In andern Fällen konnte er verfolgen, dass die Zahl der eosinophilen Zellen zwar nicht absolut, aber doch in einem gewissen Verhältnis steht zur Zahl der Krystalle.

Somit kommt Leyden zu der Vorstellung, dass es sich beim Asthma um einen Lympherguss handelt, dass ein Erguss in die lymphatischen Alveolen stattfindet, und durch eine besondere Art des Processes die Umbildung der eosinophilen Zellen zu Krystallen erfolgt.

Bestätigt wurden die Beobachtungen über gleichzeitiges Vorkommen der eosinophilen Zellen und der Krystalle durch Schmidt und Seifert.

Letzterer hebt zudem noch die interessante That-

sache hervor, dass sich die eosinophilen Zellen am massenhaftesten in den Nasenschleimhautpartieen fanden, aus denen sich in der feuchten Kammer schon nach wenigen Stunden massenhaft Krystalle bildeten, während mit verminderter oder verzögerter Krystallbildung auch der Gehalt an eosinophilen Zellen abnahm. Vergebens versuchte Seifert die Krystalle direkt aus Sputum herzustellen, dessen eosinophile Körner er in heissem Wasser löste, sodass der von allen genannten Autoren als äusserst wahrscheinlich angenommene Zusammenhang zwischen eosinophilen Zellen und Krystallen bisher noch nicht zur Gewissheit erhoben werden konnte.

Somit war auch die Möglichkeit auf Grund eines event. Zusammenhangs der eosinophilen Zellen mit den Leydenschen Krystallen der Entscheidung der Frage nach dem Ursprung der eosinophilen Zellen näher zu kommen, vorläufig abgeschnitten.

Schmidt, der ebenfalls geneigt war, die Bildung der eosinophilen Zellen bei Asthma als lokal, also die Vermehrung derselben im Blute als sekundär anzusehen, stellte nun vergleichende Sputumuntersuchungen bei solchen Kranken an, bei denen sicher eine primäre Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute vorhanden war.

In zwei Fällen von Leukämie mit Vermehrung der eosinophilen Zellen des Blutes konnte er im bronchitischen Sputum nur eine spärliche Anzahl eosinophiler Zellen auffinden, nicht mehr als im Auswurf einer gewöhnlichen acuten Bronchitis.

Auch in einem dritten Falle, in welchem sich Gelegenheit zur mikroskopischen Untersuchung der Lungen bot, war die Anzahl der eosinophilen Zellen in den Alveolen und Bronchiolen nicht grösser als im Blute. Andererseits fanden sich bei einer Asthmaticerin, welche massenhaft eosinophile Zellen im Aus-

wurf entleerte, im künstlich erzeugten Hauteiter nicht mehr eosinophile Zellen, als dem Gehalt des Blutes entsprach.

Sprechen schon diese Erfahrungen sagt Schmidt, zu Gunsten der lokalen Entstehung der eosinophilen Zellen in den Schleimhäuten der Bronchien, so gilt das noch mehr von dem Befunde massenhafter eosinophiler Zellen an einer ganz circumscribten Stelle des Respirationstraktus, in den sog. Schleimpolypen der Nase, und zwar auch in solchen, bei welchen jede Complication von Seiten der Luftwege fehlt.

Ebenso fand Schmidt in mehreren Fällen von Asthma in dem hyperglasierten Gewebe der Nasenschleimhaut grosse Mengen von eosinophilen Zellen, eine Thatsache, die durch die namentlich von Lewy und Seifert betonte Erfahrung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Nasenpolypen und Asthma nervosum nicht unwesentlich erscheint.

Bei anderen Erkrankungen der Nasenschleimhaut fand Schmidt nur ausnahmsweise eosinophile Zellen.

Alle diese Befunde bestärkten Schmidt in der Vermutung einer lokalen Bildung der eosinophilen Zellen.

Diese seine Vermutung suchte er nun durch weitere direkte Untersuchungen der einzelnen Schleimhautpartieen bei den verschiedensten Erkrankungen zu unterstützen.

Auf Veranlassung Schmidts und unter seiner Leitung untersuchte ich die Schleimhäute des Atmungsstraktus. Die Resultate meiner Untersuchungen ergeben sich aus den beigefügten Tabellen. Die Präparate der obersten Luftwege sind von Schmidt angefertigt, und bin ich demselben für die gütige Überlassung derselben zu besonderem Danke verpflichtet.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Schleimhäute des Verdauungstraktus finden sich in der gleichzeitigen Inaugural-Dissertation des cand. med. Stutz.

Es sei mir gestattet, zunächst die Art und Weise der Anfertigung der Präparate näher zu beschreiben.

Besonderer Wert wurde auf die Beschaffung möglichst frischer und intakter Schleimhäute gelegt. Die der Leiche entnommenen Teile wurden zunächst zur Fixation der zelligen Elemente 24 Stunden lang in eine Sublimatkochsalzlösung (1000,0 aqu. dest. 50,0 Subl. (0,1 ‰), 6,0 NaCl) gebracht. Sodann wurden sie 48 Stunden lang unter fließendem Wasser ausgewaschen, um die gebildeten Sublimatkrystalle zu entfernen und alsdann in ansteigendem Alkohol (48 Stunden in 65 ‰, 48 Stunden in 85 ‰, 48 Stunden in abs. Alk.) mit täglicher Erneuerung des Alkohols gehärtet.

Um die Einbettung in Paraffin zu ermöglichen, kamen sie dann je 24 Stunden in Bergamottölalkohol (Bergamottöl und Alkohol abs. aa) und Bergamottöl. Nach einem Aufenthalt der Präparate von 10—24 Stunden im Paraffin bei 50° C. wurde das Paraffin schnell abgekühlt und die Präparate auf Holzwürfel aufgeklebt und alsdann geschnitten.

Die Schnitte, deren Dicke durchschnittlich 6—12  $\mu$  beträgt, wurden durch einen Tropfen 65 ‰ Alkohol auf dem Objektträger aufgeklebt und auf dem Brüt-Ofen etwa 6 Stunden lang getrocknet.

Zur Färbung wurde eine wässrige Triacidlösung benutzt, deren Zusammensetzung folgende ist:

2,0 Farbe 1:30 (Biondisches Dreifarbengemisch),  
40,0 Aqu. dest.,  
3,0 Säurefuchsinlösung 0,5 ‰,  
0,2 (4 Tropfen) Essigsäure (1:500).

Hierin blieben die Präparate 24 Stunden. Sodann wurde der Farbenüberschuss in destilliertem Wasser und Alkohol ausgespült und der Alkohol durch Xylol entfernt. Nachdem dann das Präparat ungefähr lufttrocken geworden, wurde es in Canadabalsam eingebettet und mit einem Deckgläschen bedeckt.

	Pathologische Veränderungen und event. Complicationen	Eosinophile Zellen
1. Nasenschleimhaut	normal	sehr vereinzelt
2. Nasenschleimhaut	Rhinitis hypertrophica sehr geringen Grades	keine
3. Nasenschleimhaut	Rhinit. chronica; geringe Hypertrophie; spärliche Infiltration	keine
4. Leiste vom Septum cartilagineum	normal	keine
5. Nasenschleimhaut	polypoide Hyperplasie; typisches Asthma	sehr zahlreich
6. Nasenschleimhaut	papillomatöse Hyperpla- sie; typisches Asthma	reichlich
7. Nasenschleimhaut	normal, etwas infiltriert; ausgeheiltes Asthma	reichlich
8. Nasenschleimhaut	Rhinitis hypertrophica; heftige Bronchitis mit asthm. Beschwerden	sehr reichlich
9. Nasenschleimhaut	polypoide Hyperplasie; typisches Asthma	reichlich
10. Nasenschleimhaut	Rhinitis hyperplastica; starke Infiltration	keine
11. Nasenschleimhaut	polypoide Hyperplasie	spärlich
12. Nasenschleimhaut	polypoide Hyperplasie; Tuberculosis (?)	sehr spärlich
13. Nasenschleimhaut	Rhinitis atrophic. foetida	zieml. beträchtlich
14. Nasenschleimhaut	Rhinitis atrophicans	spärlich
15. Nasenschleimhaut	Papillome	geringe Anzahl
16. Schleimpolyp d. Nase	—	mässig zahlreich
17. Schleimpolyp d. Nase	—	ziemlich viele

	Pathologische Veränderungen und event. Complicationen	Eosinophile Zellen
18. Schleimpolyp d. Nase	—	kolossal viele
19. Schleimpolyp d. Nase	—	sehr zahlreich
20. Schleimpolyp d. Nase	früher asthmatische Beschwerden	mässig viele
21. Schleimpolyp d. Nase	—	sehr zahlreich
22. Rachentonsille	Hypertrophie	keine
23. Rachentonsille	Hypertrophie	keine
24. Gaumentonsille	frische lacunäre Entzündung, starke Infiltration	sehr wenige
25. Gaumentonsille	Hypertrophie	ganz vereinzelt
26. Gaumentonsille	Hypertrophie	keine
27. Gaumentonsille	Hypertrophie	keine
28. Gaumentonsille	Hypertrophie	keine
29. Gaumentonsille	Scharlach-Diphtherie; starke Infiltration	keine
30. Fibroma laryngis	—	keine
31. Fibroma laryngis	—	ziemlich viele
32. Diphtheriemembran	—	ziemlich zahlreich
33. Diphtheriemembran	—	ziemlich zahlreich
34. Diphtheriemembran	—	keine
35. Stimmbandpolyp	—	keine
36. Der Gaumentonsille zunächstliegende Lymphdrüse	Scharlach-Diphtherie	keine
37. Trachealschleimhaut	normal	keine
38. Bronchialschleimhaut	normal	keine

	Pathologische Veränderungen und event. Complicationen	Eosinophile Zellen
39. Lunge eines 5 Monate alten Foetus	stark bluthaltig; normal	keine
40. Trachealschleimhaut eines Hundes nach Einblasung von Ipe- cacuanha	normal; mässig infiltriert	keine
41. Bronchialschleimhaut desselben Hundes	normal; mässige Infiltra- tion	keine
42. Lunge desselben Hun- des	normal	keine
43. Trachealschleimhaut	normal; Tetanus	keine
44. Bronchialschleimhaut	normal; Tetanus	keine
45. Lungengewebe	normal; Tetanus	keine
46. Bronchialdrüse	normal; Tetanus	keine
47. Lungengewebe	Lungeninfarkt; Aorten- insufficienz	keine
48. Trachealschleimhaut	Herzlähmung in der Nar- kose; normal; mässige Infiltration	mässig viele
49. Bronchialschleimhaut	normal; Herzlähmung	wenige
50. Lungengewebe	normal; Herzlähmung	keine
51. Trachealschleimhaut eines mit Äther nar- kotisierten Hundes	normal	keine
52. Bronchialschleimhaut desselben Hundes	normal	keine
53. Lungengewebe des- selben Hundes	normal	keine
54. Bronchialschleimhaut	normal; Bronchiectasie	mässig viele

	Pathologische Veränderungen und event. Complicationen	Eosinophile Zellen
55. Trachealschleimhaut	Epithel abgestossen; Gefässe stark bluthaltig; sonst normal; Diphtherie	keine
56. Bronchialschleimhaut	Epithel abgestoss.; sonst normal; Diphtherie	keine
57. Lungengewebe	normal; Diphtherie	keine
58. Trachealschleimhaut	normal; Mening. tuberc.	keine
59. Bronchialschleimhaut	normal; Mening. tuberc.	keine
60. Lungengewebe	normal; Mening. tuberc.	keine
61. Bronchialdrüsen	normal; Mening. tuberc.	keine
62. Bronchialschleimhaut	Epithel abgestossen; Gefässe stark bluthaltig; Bronchitis, Typhus	ganz vereinzelt
63. Lungengewebe	normal	keine
64. Bronchialdrüse	normal	keine
65. Lungengewebe	Bronchopneumonie; Meningitis tuberc.	keine
66. Lungengewebe	Bronchopneumonie; Diphtherie	ziemlich viele
67. Bronchialdrüse	Bronchopneumonie; Diphtherie	mässig viele
68. Trachealschleimhaut	Epithel teilweise abgestossen; Miliartubercul.	keine
69. Bronchialschleimhaut	mässige Infiltration; Miliartuberculose	keine
70. Lungengewebe	Miliartuberculose	keine
71. Bronchialdrüsen	Miliartuberculose	keine

	Pathologische Veränderungen und event. Complicationen	Eosinophile Zellen
72. Trachealschleimhaut	Epithel abgestossen; mässige Infiltration; Phthisis pulmonum	keine
73. Bronchialschleimhaut	Epithel abgestossen; Phthisis pulmonum	keine
74. Lungengewebe	Phthisis pulmonum	ganz vereinzelte
75. Bronchialdrüse	Phthisis pulmonum	keine
76. Trachealschleimhaut	normal; Phthisis pulmon.	keine
77. Bronchialschleimhaut	Epithel abgestossen; Phthisis pulmonum	keine
78. Lungengewebe	Phthisis pulmonum	keine
79. Bronchialdrüse	Phthisis pulmonum	ganz vereinzelte

Eine bestimmte Definition der Begriffe, die ich in den Tabellen mit den Ausdrücken „wenig, mässig viele, zahlreich“ u. s. w. verbinde, halte ich für überflüssig, da es meiner Ansicht nach weniger auf die Angabe der absoluten Menge der sich findenden eosinophilen Zellen ankommt, als vielmehr darauf, ob die relative Zahl derselben in dem einen Präparat im Vergleich zu andern vermehrt erscheint. Von wenigen spreche ich eben dann, wenn ein Präparat nur in wenigen Gesichtsfeldern eosinophile Zellen in geringster Anzahl aufweist, sodass ihr Auffinden einige Mühe verursacht, während der Ausdruck „sehr zahlreich“ voraussetzt, dass dieselben in jedem Gesichtsfeld in auffallender Menge ins Auge springen, oder dasselbe sogar völlig beherrschen. Die andern Ausdrücke kennzeichnen Übergänge zwischen diesen beiden Extremen.

Aus den angeführten Tabellen ergibt sich nun ein reichliches Vorkommen der eosinophilen Zellen in der hyperplasierten Nasenschleimhaut bei Asthma bronchiale (N. 5—9), während sich in der normalen Schleimhaut und bei andern entzündlichen Processen in derselben keine oder nur spärliche eosinophile Zellen vorfinden.

Auffallend zahlreich sind sie ausserdem in den sog. Schleimpolypen der Nase und zwar ziemlich konstant (N. 16—21).

Die adenoiden Gebilde des Gaumens und des Rachens weisen weder in dem Stadium der acuten Entzündung, noch in dem daran sich anschliessenden der Hypertrophie eine nennenswerte Vermehrung der eosinophilen Elemente auf (N. 22—29).

Das Ergebnis der Untersuchung von Diphtheriemembranen ist insofern inkonstant, als einer mässigen Vermehrung der eosinophilen Zellen in 2 Fällen ein gänzliches Fehlen derselben in dem dritten Falle gegenübersteht (N. 32—34).

Ebenso fand sich bei drei untersuchten Neubildungen der Larynxschleimhaut nur in einem Falle von Fibroma laryngis (N. 31) eine ziemliche Anzahl eosinophiler Elemente, während die beiden andern überhaupt keine eosinophilen Zellen aufwiesen.

Die normalen Schleimhäute der Trachea und der Bronchien entbehrten im Allgemeinen überhaupt der eosinophilen Zellen, nur in einem einzigen Falle fand sich in der anscheinend völlig normalen Tracheal- und Bronchialschleimhaut eine mässige Anzahl derselben (N. 48. u. 49).

Auch die durch Einblasung von Ipecacuanha (N. 40 u. 41), sowie durch Einatmen von Ätherdämpfen (Nr. 51 u. 52) gereizten Tracheal- und Bronchialschleimhäute eines Hundes zeigten keine eosinophilen Zellen.

Bei Bronchitis (62) fanden sich vereinzelt eosinophile Zellen, dagegen bei Tuberculose konstant keine.

Das Lungengewebe wies nur in einem Falle von Bronchopneumonie (66) eine mässige Anzahl eosinophiler Zellen auf, in den übrigen Fällen waren keine oder nur ganz vereinzelt nachzuweisen.

Ebenso zeigte sich in den Bronchialdrüsen ein völliges Fehlen der eosinophilen Zellen mit Ausnahme der Präparate N. 67 u. 79, in welchen sich eine geringe Anzahl konstatieren liess.

Was nun zunächst den Befund massenhafter eosinophiler Zellen in den genannten Fällen von Hyperplasie der Nasenschleimhaut (5—9) sowie in den sog. Schleimpolypen der Nase betrifft, so glaube ich dies einzig und allein auf eine lokale Bildung der eosinophilen Zellen in den betreffenden Geweben zurückführen zu müssen. Gegen diese Annahme liesse sich vielleicht anführen, dass in den Fällen 5—9 gleichzeitig Asthma bronchiale bestanden hätte, dass dieses in irgend einer Weise zu einer Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute geführt und vom Blute aus eine Ablagerung der eosinophilen Zellen in den betr. Schleimhäuten stattgefunden hätte. Ist es doch eine durch zahlreiche Beobachtungen erwiesene Thatsache, dass in einer Anzahl von Fällen durch chronische Erkrankungen der Nase Asthma hervorgerufen wurde, so dass L e w y so weit ging, jeden Arzt eines Kunstfehlers zu beschuldigen, wenn er nicht in jedem Falle von Asthma nervosum die Nase einer Untersuchung unterzöge.

Aber abgesehen von dem Gezwungenen einer derartigen Erklärung würde dieselbe völlig wegfallen bei den Fällen 16—21, bei welchen Asthma sowohl wie überhaupt jede Complication fehlte.

Ausserdem war die Zahl der eosinophilen Zellen in den betr. Präparaten eine so exorbitant grosse, dass im Vergleich hierzu die Vermehrung der eosinophilen

Zellen, wie sie im Blute von Asthmatikern gefunden wird, als gering bezeichnet werden kann.

Demnach darf man wohl mit Recht annehmen, dass in den genannten Fällen die lokale Entstehung der eosinophilen Zellen in den Schleimhäuten selbst am wahrscheinlichsten ist.

Was die Art und Weise dieser ihrer Bildung betrifft, so ist nach Schmidt vorläufig die Ehrliche Ansicht, dass die eosinophilen Granula als Sekretionsprodukt des Zellprotoplasmas entstehen, am wahrscheinlichsten. Eine andere Möglichkeit wäre die, dass sie durch Proliferationsvorgänge oder durch Aufnahme der Granula von aussen seitens der gewöhnlichen neutrophilen Leucocyten entstanden wären. Schmidt fand jedoch bei der Untersuchung der Schleimpolypen hierfür keine Anhaltspunkte, weder Kernteilungsfiguren noch ausserhalb des Zellleibes liegende eosinophile Granula.

In normaler Schleimhaut der Nase sowie bei anderen entzündlichen Prozessen als den genannten scheint eine nennenswerte Produktion eosinophiler Zellen nicht vorzukommen. Ebenso kann das Nichtvorhandensein eosinophiler Zellen in den Tonsillen des Gaumens und des Rachens als Regel angesehen werden, was sich wohl aus der adenoiden Natur dieser Gebilde erklärt, da die eosinophilen Zellen sich auch in den von mir untersuchten Bronchialdrüsen fast konstant nicht vorfanden. Ein gleiches Ergebnis hatte Stutz bei seinen Untersuchungen der Milz und der Mesenterialdrüsen.

Das Resultat der Untersuchung von Neubildungen der Kehlkopfschleimhaut sowie von Diphtheriemembranen ist zu inkonstant, um bei der geringen Anzahl der untersuchten Fälle einen bestimmten Schluss zu gestatten. Gelegentlich scheinen jedoch auch hier die

eosinophilen Zellen in ziemlich beträchtlicher Anzahl vorkommen zu können.

Das Ergebnis der Untersuchung der Schleimhäute der Trachea und der Bronchien sowie des Lungengewebes war durchgehends ein negatives; eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen fand sich in keinem der von mir untersuchten Präparate.

Eine wenn auch nur geringe Vermehrung der eosinophilen Zellen konnte ich bei Bronchitis konstatieren. Daraus erklärt sich auch der Befund bei den Präparaten N. 48 und 49.

Dieselben sind der Leiche einer in der Äthernarkose an Herzlähmung gestorbenen Frau entnommen, bei welcher man also eine geringe, durch die Ätherdämpfe verursachte Entzündung der obersten Luftwege annehmen muss.

Allerdings hatte die Untersuchung der entsprechenden Schleimhäute eines mit Äther narkotisierten Hundes (N. 51 u. 52) nicht dasselbe Ergebnis, was aber vielleicht einer zu kurzen Einwirkung des Äthers zuzuschreiben ist.

Auffallend war der Befund in einem Lungenpräparate (N. 67) von Bronchopneumonie nach Diphtherie. Dasselbe wies eine ziemliche Vermehrung der eosinophilen Zellen auf und zwar waren dieselben hauptsächlich um die grösseren Kapillaren gruppiert. Sie fanden sich auch, allerdings in geringerer Menge, im übrigen Gewebe und innerhalb des Lumens der getroffenen Gefässe. Da jedoch die von Stutz derselben Leiche entnommenen Präparate der Darmschleimhaut eine im Vergleich zu diesem Befunde unverhältnismässig grössere Zahl eosinophiler Zellen zeigten, so dürfte in diesem Falle anzunehmen sein, dass die in der Lunge konstatierte Vermehrung der eosinophilen Zellen nicht durch die Bronchopneumonie verursacht war, sondern dass der primäre Bildungsherd an

einer andern Stelle, vielleicht in der Darmschleimhaut, gelegen war, und von hier aus hauptsächlich auf dem Wege des Blutstroms die eosinophilen Zellen in die Lunge gelangt waren.

Vergleicht man nun das Ergebnis meiner Untersuchungen mit dem der bisher angestellten Sputumuntersuchungen, so ergibt sich eine gewisse Analogie zwischen beiden.

Bei Bronchitis wies entsprechend dem Sputumbefunde auch die Schleimhaut des Respirationstraktus und zwar besonders die der oberen Luftwege eine, wenn auch geringe Menge eosinophiler Zellen auf.

Bei Tuberculose fanden sich in der Schleimhaut des Respirationstraktus ebenso wie im phthisischen Sputum durchgehends keine eosinophilen Zellen.

Ob diese Analogie, was ich als wahrscheinlich ansehe, auch auf die übrigen Erkrankungen der Luftwege, namentlich Asthma bronchiale und croupöse Pneumonie ausgedehnt werden kann, konnte ich leider nicht feststellen, da während der Zeit, als ich das Material für meine Untersuchungen sammelte, kein derartiger Fall zur Sektion gelangte.

Die normale Schleimhaut der Luftwege zeigte in den von mir untersuchten Fällen im Gegensatz zu der normalen Darmschleimhaut, in der Stutz eine beträchtliche Menge eosinophiler Zellen konstatierte, absolut keine derartigen Elemente, sodass man wohl als sicher annehmen kann, dass die gesunden Schleimhäute der Respirationstraktus keine eosinophilen Zellen bilden.

Der weiteren Forschung betreffs der eosinophilen Zellen ist nun meines Erachtens die Aufgabe zu stellen, in allen den Fällen, in welchen sich überhaupt irgendwo eosinophile Zellen finden, die sämtlichen Teile des Organismus einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen. Dann wird es sicher gelingen, die Lösung

der Frage nach der Entstehung und Bedeutung der eosinophilen Zellen herbeizuführen. Allerdings ist nicht zu verkennen, dass bei dem gewöhnlichen Ausgang einer Anzahl derartiger Krankheiten in Heilung, die Gelegenheit zu solchen Untersuchungen manchmal nur eine zufällige wird sein können.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdocenten Dr. Schmidt für die lebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

---

### Litteratur.

---

- Ehrlich: Zeitschrift für klinische Medicin. 1880. Bd. I.  
G. Schwarze: Über eosinophile Zellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880.  
H. F. Müller: Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 1891. Bd. 29.  
E. Neusser: Klin.-haematolog. Notizen. Wiener med. Presse. 1892. Nr. 3—5.  
Gabritschewsky: Klin.-haematolog. Notizen. Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. 1890.  
Weiss: Über Vorkommen u. Bedeutung der eosinophilen Zellen. Wiener med. Presse. 1891.  
Canon: Deutsche med. Wochenschrift. 1892.  
Weiss: Centralblatt f. die med. Wissenschaft. 1890.  
H. F. Müller-Rieder: Archiv für klin. Med. 1891.  
Gollasch: Fortschritte der Medicin. 1889.  
Mandybur: Wiener med. Wochenschr. 1892.  
Leyden: Deutsche med. Wochenschr. 1891.  
Fink: Beiträge zur Kenntnis des Eiters u. Sputums. Inaug.-Diss. Bonn 1890.  
Seifert: Über Asthma. Sitzungsbericht der Würzburger Phys. med. Gesellschaft. 20. Februar 1892.  
Dr. A. Schmidt: Beiträge zur Kenntnis des Sputums insbes. des asthmatischen u. zur Pathologie des Asthma bronchiale. Zeitschr. f. klin. Med. XX.  
Derselbe: Demonstration mikroskopischer Präparate zur Pathologie des Asthma.

## Vita.

Geboren wurde ich, Carl Grouven, als Sohn des Gerbereibesitzers Anton Grouven und der Maria geb. Picott in Düren am 12. Jan. 1872.

Ich besuchte das Gymnasium zu Düren, welches ich Ostern 1890 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um Medizin zu studieren, und zwar an den Universitäten München und Bonn. In Bonn bestand ich im Wintersemester 1892/93 das Tentamen physicum und am 8. Febr. 1895 das Examen rigorosum.

Meine Lehrer waren die Professoren und Dozenten: in München: v. Baeyer, Haug, Hofer, Kopp, v. Liebig, Radlkofer, Joh. Ranke, Rüdinger, Schech, Schmidkunz, Seitz, Seydel, Stumpf, v. Voit, v. Winckel, Wolfsteiner;

in Bonn: Binz, Bohland, Doutrelepont, Fritsch, Geppert, Koester, Leo, Pelman, Pflüger, Pletzer, Saemisch, Schmidt, Schultze, Trendelenburg.

Allen diesen hochverehrten Lehrern sage ich an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank.

16952

